

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À TROIS-RIVIÈRES

ADAPTATION DYNAMIQUE DES PROCESSUS DE CONTRÔLE COGNITIF
LORS D'UN APPRENTISSAGE MOTEUR : DÉVELOPPEMENT D'UN
PARADIGME EXPÉRIMENTAL ET APPLICATION À L'ÉTUDE DES EFFETS À
LONG TERME DES COMMOTIONS CÉRÉBRALES DU SPORT

THÈSE PRÉSENTÉE
COMME EXIGENCE PARTIELLE DU

DOCTORAT CONTINUUM D'ÉTUDES EN PSYCHOLOGIE
(PROFIL INTERVENTION/RECHERCHE)

PAR
CHRISTELLE BEAULIEU

SEPTEMBRE 2020

Université du Québec à Trois-Rivières

Service de la bibliothèque

Avertissement

L'auteur de ce mémoire ou de cette thèse a autorisé l'Université du Québec à Trois-Rivières à diffuser, à des fins non lucratives, une copie de son mémoire ou de sa thèse.

Cette diffusion n'entraîne pas une renonciation de la part de l'auteur à ses droits de propriété intellectuelle, incluant le droit d'auteur, sur ce mémoire ou cette thèse. Notamment, la reproduction ou la publication de la totalité ou d'une partie importante de ce mémoire ou de cette thèse requiert son autorisation.

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À TROIS-RIVIÈRES

Direction de recherche :

Benoît Brisson, Ph.D.	directeur de recherche
-----------------------	------------------------

Louis De Beaumont, Ph.D.	codirecteur de recherche
--------------------------	--------------------------

Jury d'évaluation :

Benoît Brisson, Ph.D.	directeur de recherche
-----------------------	------------------------

Louis De Beaumont, Ph.D.	codirecteur de recherche
--------------------------	--------------------------

Christian Joyal, Ph.D.	président du jury
------------------------	-------------------

Johannes A Frasnelli, Ph.D.	évaluateur interne
-----------------------------	--------------------

Jean-François Lepage, Ph.D.	évaluateur externe
-----------------------------	--------------------

Thèse soutenue le 27/08/2020

Ce document est rédigé sous la forme d'articles scientifiques, tel qu'il est stipulé dans les règlements des études de cycles supérieurs (138) de l'Université du Québec à Trois-Rivières. Le (les) article(s) a (ont) été rédigé(s) selon les normes de publication de revues reconnues et approuvées par le Comité d'études de cycles supérieurs en psychologie. Le nom du directeur de recherche pourrait donc apparaître comme co-auteur de l'article soumis pour publication.

Sommaire

La littérature en traumatologie sportive indique la présence d'altérations cérébrales infracliniques affectant les fonctions cognitives et motrices chez les athlètes asymptomatiques ayant un historique de commotions cérébrales du sport répétées, lesquelles persistent bien au-delà de la phase aiguë post-commotionnelle. Bien que certaines techniques de neurophysiologie sophistiquées, telles que les potentiels évoqués cognitifs, soient particulièrement sensibles pour détecter ces anomalies, leur portée clinique dans la gestion des commotions cérébrales du sport demeure limitée. L'absence de données probantes permettant de relier ces anomalies à des impacts fonctionnels mesurables chez les athlètes ayant un historique de commotions cérébrales invalide actuellement toute application clinique des potentiels évoqués cognitifs. La mise en évidence récente d'un effet délétère à long terme des commotions cérébrales du sport sur les capacités d'apprentissage moteur laisse toutefois entrevoir la possibilité d'étudier de façon simultanée, à l'aide de la technique des potentiels évoqués cognitifs, les réponses neurophysiologiques évoquées au cours d'une tâche de temps de réaction sérielle (SRT) et la performance comportementale à cette tâche classique d'apprentissage moteur. De plus, certaines études sur les composantes électrophysiologiques N2 antérieure et *Error-related Negativity* (ERN) suggèrent des atteintes infracliniques durables du système de contrôle cognitif associées aux commotions cérébrales multiples. Considérant le rôle du contrôle cognitif dans l'apprentissage, il est possible d'envisager qu'une diminution de la performance des athlètes commotionnés à une tâche SRT soit reliée à une altération de la taille de l'ERN générée par la commission d'erreurs chez cette population clinique.

Les articles inclus dans cette thèse visent à développer et valider un paradigme expérimental permettant d'étudier les liens possibles entre la diminution persistante des capacités d'apprentissage moteur relevée chez les athlètes ayant subi de multiples commotions cérébrales et un défaut durable du système de contrôle cognitif, objectivé par une altération de la modulation de la taille de l'ERN au cours d'une tâche SRT. Dans un premier temps, le protocole expérimental élaboré à cette fin a été validé auprès d'une population normale. L'article 1 révèle que l'adaptation dynamique des processus de contrôle cognitif, objectivée par la modulation de la taille de l'ERN au cours d'une tâche SRT, est fortement associée à l'apprentissage moteur. Dans un deuxième temps, nous avons procédé à l'application clinique de ce protocole expérimental chez une population d'athlètes asymptomatiques ayant subi de multiples commotions cérébrales du sport. L'étude 2 suggère que les commotions cérébrales répétées entraînent une diminution de la vitesse psychomotrice et une altération de l'adaptation dynamique des processus de contrôle cognitif lors de l'apprentissage moteur, lesquelles persistent plus de quatre mois après la dernière commotion. De plus, à la suite de multiples commotions cérébrales, l'adaptation dynamique des processus de contrôle cognitif n'est plus associée à l'apprentissage moteur. En somme, en offrant une mesure novatrice et dynamique de l'efficacité des processus de contrôle cognitif lors d'une tâche d'apprentissage, le paradigme expérimental développé et validé dans la présente thèse a permis de détecter des anomalies infracliniques affectant les processus de contrôle cognitif à la suite de multiples commotions cérébrales du sport ainsi que des altérations post-commotionnelles chroniques affectant la vitesse psychomotrice. Ces atteintes sont

objectivées en dépit de l'absence de symptômes post-commotionnels et perdurent bien au-delà de la phase aiguë.

Table des matières

Sommaire	iv
Table des matières.....	vii
Remerciements.....	xii
Introduction générale	1
Traumatisme crâniocérébral : définition et niveaux de sévérité	3
La commotion cérébrale associée au sport : prévalence, définition et symptomatologie	6
Comment survient la commotion cérébrale associée au sport?	12
Biomécanique de la commotion cérébrale associée au sport.....	13
Cascade neurométabolique	15
Effets à long terme des commotions cérébrales multiples associées au sport	16
Fonctions cognitives	21
Tests neuropsychologiques.....	21
Potentiels évoqués cognitifs.....	24
P3.....	26
N2 antérieure.....	28
Error-related Negativity (ERN) et Error Positivity (Pe).....	29
Avantages et limites des ERPs.....	32
EEG quantitatif.....	33
Fonctions motrices	34
Stabilité posturale.....	34
Stimulation magnétique transcrânienne.....	36

État des connaissances et avenues à explorer	38
Le système de contrôle cognitif	39
La théorie du « Conflict Monitoring »	40
Tâches d'interférence classiques.....	42
Mesures comportementales.....	43
Mesure neurophysiologique : la composante <i>Error-related Negativity</i>	44
Théories explicatives.	45
L'hypothèse « mismatch ».....	46
La théorie du « Conflict Monitoring ».....	46
La théorie de l'apprentissage par renforcement.....	47
Données expérimentales en faveur de l'ERN.	48
La tâche de temps de réaction sérielle	50
Processus cognitifs impliqués	51
Substrats neuronaux	52
La composante ERN mesurée au cours de la tâche SRT	54
Objectifs spécifiques de la thèse et présentation des articles.....	55
Chapitre I Electrophysiological Correlates of Motor Sequence Learning	58
Abstract	60
Background	61
Results.....	66
Behavioral Results	66
Electrophysiological Results.....	67

Correlational Analyses.....	69
Discussion	73
Conclusion	78
Methods.....	78
Participants.....	78
Procedure	79
Serial Reaction Time Task.....	79
Electrophysiological Data Acquisition	81
Event-related Potentials Analysis	82
Statistical Analyses	83
Abbreviations	84
Competing interests.....	84
Authors' contributions	84
Acknowledgements.....	84
References.....	85
Chapitre II Long-term Effects of Concussions on Psychomotor Speed and Cognitive Control Processes during Motor Sequence Learning.....	90
Abstract	92
Introduction	93
Methods.....	97
Participants.....	97
Procedure	99
Post-Concussion Symptom Scale	99

Serial Reaction Time Task.....	100
Electrophysiological Data Acquisition	102
Event-related Potentials Analysis	102
Statistical Analyses	104
Results.....	104
Motor Performance	104
Motor Sequence Learning.....	106
Electrophysiological Results.....	108
Correlational Analyses.....	110
Post-hoc Analyses using Scalp Current Density Transform.....	112
Discussion	114
Conclusion	120
Declaration of Interest Statement.....	120
References.....	120
Discussion générale.....	127
Étude 1 : conclusions principales.....	129
Étude 2 : conclusions principales.....	132
Enjeux associés à ces atteintes	138
Pathophysiologie des commotions cérébrales du sport.....	138
Impact des coups répétés à la tête	139
Processus de contrôle cognitif lors de l'apprentissage moteur : hypothèse sur les mécanismes sous-jacents.....	142
Limites	145

Conclusion générale	150
Références générales	153

Remerciements

Cette thèse est l'aboutissement d'un long parcours au cours duquel se sont multipliés les apprentissages de diverses natures : l'acquisition de connaissances scientifiques sur les plans expérimental et clinique ainsi que le développement d'un esprit critique, d'un jugement clinique et d'une identité professionnelle qui m'est propre. De manière encore plus profonde, comme l'iceberg sous sa pointe, ce parcours a aussi marqué mon identité personnelle en me solidifiant et en me rapprochant de certaines valeurs. Les quelques centaines de pages présentées ici ne pourront jamais à elles seules rendre compte du rôle important qu'ont joué plusieurs personnes à qui je suis redevable pour la richesse de ce cheminement.

Mes tout premiers remerciements vont à mon directeur et mentor, Louis De Beaumont. Jamais je n'oublierai notre première discussion au cours de laquelle tu as clairement vu en moi un potentiel dont je n'appréciais pas toute la portée. Cette rencontre a marqué le début d'une des aventures les plus importantes de ma vie. Merci de m'avoir confié les rênes de ton laboratoire et de m'avoir permis de saisir une panoplie d'opportunités de haute qualité. Je te remercie aussi de ton importante disponibilité et de ton soutien inépuisable à travers chacune des étapes de ma progression. Ton humour, tes encouragements et ton écoute bienveillante ont rendu mon parcours des plus agréables et m'ont permis de surmonter chacune des difficultés rencontrées. Au cours de ces huit dernières années, tu as su me transmettre une partie de ton savoir de chercheur et de

clinicien hors pair, ta rigueur scientifique et ta grande passion. Pour tout cela et plus encore, je te suis profondément reconnaissante.

Je désire également remercier mon directeur Benoit Brisson. Tu as toujours manifesté une grande confiance en moi et en mes travaux. Merci de m'avoir accueilli dans ton laboratoire et de m'avoir offert tout le support nécessaire lorsque j'en avais besoin.

Merci aux professeurs, chercheurs et cliniciens que j'ai eu la chance de côtoyer au cours de mes études doctorales et qui ont stimulé, chacun à leur façon, ma soif d'apprendre : Christian Joyal, Jean-François Lepage, Johannes Frasnelli, Annie Stipanivic, Isabelle Blanchette, Pierre Nolin et Stephan Kennepohl.

Christian Joyal, Jean-François Lepage et Johannes Frasnelli, je vous remercie notamment de votre précieuse implication en tant que membres du jury d'évaluation de ma thèse. Sachez qu'il s'agit d'un honneur pour moi que vous ayez accepté ce rôle.

Annie Stipanivic, ma dernière année de formation clinique sous ta direction fut d'une valeur incommensurable à mes yeux. Par ton enseignement de qualité, tu as su nourrir mon identité professionnelle et ma passion pour la clinique. Tu es un modèle particulièrement inspirant. Je te remercie sincèrement.

Isabelle Blanchette, par ton dynamisme et ta grande pédagogie, tu as été mon tout premier modèle de professeure-chercheuse. Je te remercie de m'avoir initié à la culture scientifique et à l'enseignement. Tu as été un pilier dans le développement de notre groupe de recherche, le CogNAC, afin qu'il soit des plus stimulants pour les étudiants. Merci d'avoir cru en nous.

Je ne peux passer sous silence l'apport de mes collègues et amis avec qui j'ai partagé mes heureuses années de doctorat. Merci à Frédérique, Virginie et Alexandre, mes partenaires de laboratoire avec qui j'ai tissé des liens d'amitié. Merci aussi à ma première équipe, Dominique, Julie et Marc. C'est avec vous que j'ai découvert ma passion pour la recherche scientifique. Les plus sérieux échanges tout comme nos fous rires ont illuminé mon cheminement.

Un merci spécial à toutes les personnes qui ont accepté de participer à mes recherches et/ou qui en ont facilité la progression. Vous avez été des partenaires essentiels à ma réussite. Je désire aussi souligner la contribution notable des organismes subventionnaires suivants, qui m'ont permis de concentrer tous mes efforts à mes travaux de recherches : Les Instituts de Recherche en Santé du Canada, le Fonds de recherche du Québec – Santé ainsi que le Décanat des études de l'UQTR.

Enfin, mes derniers remerciements sont pour ma famille. À mes parents, vous avez été les toutes premières personnes à croire en mon potentiel et vous n'avez jamais cessé

de le nourrir. Je vous dois énormément. À mon amoureux et père de mes enfants, Normand Jr Lamirande, pour ton support inébranlable. Sans toi à mes côtés, jamais je n'aurais eu le courage d'entreprendre et de poursuivre ces longues études dans le but de m'accomplir pleinement. Ta présence au quotidien, tes encouragements et la fierté que tu manifestes envers mes réalisations m'ont donné l'énergie nécessaire pour travailler sans relâche. Ce sentiment de plénitude, tu en es en partie responsable et je t'en suis vivement reconnaissante. À mes enfants, Elliot et Romain, pour l'amour inconditionnel que je vous porte. Mon désir viscéral de vous voir devenir des êtres accomplis me pousse à me surpasser, chaque jour de ma vie.

Introduction générale

Cette thèse porte sur l'adaptation dynamique des processus de contrôle cognitif lors d'un apprentissage moteur, l'objectif étant d'abord d'élaborer et de valider un paradigme expérimental permettant par la suite de documenter les effets à long terme des commotions cérébrales du sport sur ces processus. L'introduction aux études composant cette thèse permettra d'abord de situer le lecteur quant à l'état des connaissances actuelles en ce qui concerne la commotion cérébrale du sport en tant que sous-type de traumatisme crâniocérébral : la définition, sa prévalence, ses mécanismes de production et les effets qu'elle entraîne, tant au cours de la phase aiguë qu'à plus long terme. Ensuite, le concept de contrôle cognitif et le paradigme de la tâche de temps de réaction sérielle seront abordés de façon plus détaillée, et ce, conformément à la perspective de recherche fondamentale propre au premier article de cette thèse. L'introduction se termine par la présentation des objectifs spécifiques du présent ouvrage et des articles le constituant.

Par la suite, les chapitres I et II suivront. Ceux-ci sont constitués des deux articles de cette thèse. Le premier article, de nature fondamentale, vise à valider le protocole expérimental développé afin d'investiguer, à travers une tâche de temps de réaction sérielle, le lien entre l'apprentissage moteur réalisé et les changements de l'efficacité des processus de contrôle cognitif déployés. Le deuxième article porte sur l'application clinique de ce protocole expérimental chez une population d'athlètes asymptomatiques

ayant subi de multiples commotions cérébrales du sport. Ce dernier article vise à évaluer l'effet à long terme des commotions cérébrales du sport sur l'adaptation dynamique des processus de contrôle cognitif impliqués dans l'apprentissage moteur au cours d'une tâche de temps de réaction sérielle. Ces chapitres seront suivis d'une discussion générale et d'une conclusion.

Traumatisme crâniocérébral : définition et niveaux de sévérité

Selon le Centers for Disease Control and Prevention (CDC), le traumatisme crâniocérébral (TCC) se définit comme une altération des fonctions cérébrales causée par une force externe tels un coup ou un choc transmis à la tête ou un objet pénétrant entraînant une blessure ouverte à la tête (Marr & Coronado, 2004). L'altération des fonctions cérébrales se définit par la présence d'au moins un signe clinique parmi les suivants (Menon, Schwab, Wright, & Maas, 2010) :

- Une période de perte de conscience ;
- Une amnésie rétrograde ou post-traumatique ;
- Des déficits neurologiques (p.ex., perte d'équilibre, changement dans la vision, perte sensorielle, aphasie, paralysie, etc.) ;
- Une altération de l'état de conscience au moment de la blessure (p. ex., confusion, désorientation, ralentissement de la pensée, etc.).

Le TCC peut être sous-divisé en deux types de blessures, soit fermée ou ouverte. Une blessure fermée résulte d'un transfert d'énergie cinétique à la tête de magnitude

variable qui n'occasionne pas de fracture du crâne. Les séquelles qui en découlent sont alors directement liées à la force avec laquelle le cerveau se heurte à la boîte crânienne. La blessure fermée représente la grande majorité des TCC (Centers for Disease Control and Prevention, 2015). Une blessure ouverte survient lorsqu'un corps étranger pénètre à l'intérieur du crâne et lèse les tissus du cerveau. Cette blessure peut être causée par des objets à haute vitesse (p. ex., un projectile) ou à plus faible vitesse (p. ex., fragments de crâne). Bien que la blessure ouverte ne représente qu'une faible proportion de tous les TCC, les personnes qui en sont victimes font face à un risque accru de complications allant de l'infection/contamination à la mort. La blessure ouverte résultant de l'utilisation d'une arme à feu représente d'ailleurs près de 35% des décès découlant des suites d'un TCC aux États-Unis (Coronado et al., 2011).

Le TCC se décline selon différents niveaux de sévérité allant de « léger » (c.-à-d., une brève altération de l'état de conscience) à « sévère » (c.-à-d., une période prolongée de perte de conscience ou d'amnésie à la suite du coup à la tête). Développée en 1974 pour évaluer les différents niveaux de perturbation de l'état de conscience par l'observation de signes cliniques et de symptômes, l'Échelle de Coma de Glasgow (ECG) est maintenant largement utilisée pour déterminer le niveau de sévérité d'un TCC (Teasdale & Jennett, 1974). L'ECG est constituée de trois composantes permettant d'évaluer les mouvements d'ouverture des yeux, la réponse aux commandes motrices et la réponse aux commandes verbales. Le résultat total obtenu varie entre 3 et 15, un résultat plus faible caractérisant une atteinte neurologique plus importante. Ainsi, le

TCC est qualifié de sévère lorsque le résultat se situe entre 3 et 8, modéré pour un résultat entre 9 et 12 et léger pour un résultat entre 13 et 15. Cette évaluation est généralement effectuée à l'urgence en phase aiguë de la blessure et au moins 30 minutes après l'accident. Actuellement, la plupart des systèmes de classification de la sévérité du TCC utilisent des critères additionnels afin d'en augmenter la précision. Ces critères incluent généralement la durée de la perte de conscience ou de son altération, la durée de l'amnésie post-traumatique, les résultats à l'examen neurologique ainsi que la présence de lésions objectivées par les techniques de neuroimagerie conventionnelle, c'est-à-dire la tomodensitométrie (Holm, Cassidy, Carroll, & Borg, 2005; MSSS, 2005).

Selon les données du Centers for Disease Control and Prevention (2003), la forme légère représente 75% de tous les TCC. En Ontario, on estime l'incidence annuelle des TCC légers entre 535 à 653 par 100 000 habitants (Ryu, Feinstein, Colantonio, Streiner, & Dawson, 2009). L'incidence réelle est fort probablement plus élevée, considérant qu'un nombre significatif de personnes ne consulteraient jamais à la suite d'un TCC léger (Langlois, Rutland-Brown, & Wald, 2006).

La grande majorité des TCC survenant lors de la pratique d'un sport correspond à un niveau de sévérité léger. Le terme commotion cérébrale a été largement adopté dans le domaine de la médecine sportive afin de désigner cette atteinte cérébrale survenant dans ce contexte plus précis. Bien qu'une distinction terminologique ait été établie entre les termes TCC léger et commotion cérébrale (McCrory et al., 2013), il arrive

régulièrement que ces deux termes soient utilisés comme des synonymes. Plus récemment, certains auteurs ont proposé d'adopter le terme « commotion cérébrale associée au sport » (du terme en anglais « *sport-related concussion* ») afin de diminuer la confusion (Levin & Diaz-Arrastia, 2015; McCrory et al., 2017). Dans la présente thèse, le terme commotion cérébrale associée au sport (CCAS) sera réservé pour désigner une blessure cérébrale d'origine sportive alors que le terme TCC léger sera plutôt utilisé lorsque l'accident à l'origine de la blessure n'est pas spécifié ou n'est pas de nature sportive.

La commotion cérébrale associée au sport : prévalence, définition et symptomatologie

Au Québec, la CCAS est considérée comme un problème de santé publique sérieux, bien qu'aucune étude ne nous permette de chiffrer avec exactitude l'ampleur de ce phénomène. Néanmoins, aux États-Unis, on estime entre 1,6 et 3,8 millions le nombre de commotions cérébrales survenant chaque année lors d'activités récréatives ou sportives, incluant celles pour lesquelles aucun soin médical n'est sollicité (Langlois et al., 2006).

Selon le plus récent *Consensus Statement on Concussion in Sport* (McCrory et al., 2017), la CCAS se définit comme une blessure au cerveau induite par des forces biomécaniques. Plusieurs caractéristiques communes peuvent servir à en définir la nature. Ainsi, la CCAS :

- Peut être causée par un coup reçu directement à la tête, au visage, au cou ou toute autre partie du corps avec une force impulsive transmise à la tête ;
- Entraîne généralement l'apparition rapide et de courte durée de dysfonctions neurologiques qui se résorbent spontanément. Toutefois, dans certains cas, les signes et symptômes peuvent évoluer sur plusieurs minutes ou plusieurs heures ;
- Peut entraîner des changements neuropathologiques. Cependant, les signes cliniques et symptômes en phase aiguë reflètent surtout une atteinte fonctionnelle plutôt qu'une atteinte structurelle. De ce fait, les études utilisant des techniques de neuroimagerie conventionnelles ne trouvent généralement pas d'anomalies ;
- Résulte en un ensemble de signes et symptômes cliniques qui peuvent inclure ou non une perte de conscience. La résolution des symptômes cliniques et cognitifs suit généralement un cours séquentiel. Cependant, dans certains cas, les symptômes peuvent se prolonger.

Enfin, la définition stipule que les signes et symptômes ne doivent pas être expliqués par la consommation de drogues, d'alcool, de médicaments ou par d'autres blessures (p. ex., blessures cervicales, dysfonctions vestibulaires périphériques, etc.) ou par d'autres comorbidités (p. ex., facteurs psychologiques ou conditions médicales concomitantes).

À la suite d'une CCAS, il est possible d'observer la présence de l'un ou plusieurs signes et symptômes cliniques suivants, bien que ceux-ci ne soient pas entièrement spécifiques à cette blessure :

- Symptômes d'ordres physique (p. ex., maux de tête, nausée, fatigue), cognitif (p. ex., impression d'être dans un brouillard) et/ou émotionnel (p. ex., humeur labile) ;
- Signes physiques (p. ex., perte de conscience, amnésie, dysfonctions neurologiques) ;
- Troubles de l'équilibre (p. ex., démarche instable) ;
- Changements comportementaux (p. ex., irritabilité) ;
- Déficits cognitifs (p. ex., temps de réaction diminué, problèmes de mémoire) ;
- Perturbations du sommeil et/ou de l'éveil (p. ex., insomnie, somnolence).

Les signes et symptômes associés à la CCAS atteignent leur apogée au cours des 24 à 72 heures suivant la blessure. Des données provenant d'importantes études prospectives menées auprès d'athlètes de niveaux secondaire et collégial ont démontré que les symptômes, déficits cognitifs et troubles de l'équilibre se résorbent complètement sur le plan clinique au cours d'une période variant entre 7 et 10 jours post-commotion dans la grande majorité des cas (c.-à-d., 80 à 90%; McCrea et al., 2005; McCrea et al., 2003). Plus récemment, lors du dernier *Consensus Statement on Concussion in Sport* (McCrory et al., 2017), la période de récupération post-commotionnelle typique a plutôt été établie à 10 à 14 jours chez l'adulte, et ce,

notamment afin de mieux refléter les différences individuelles masquées par les analyses statistiques de groupe.

Chez environ 10 à 15% des victimes de TCC léger, les symptômes post-commotionnels perdurent au-delà de 14 jours, faisant ainsi référence à ce qu'on appelle des symptômes persistants (Iverson, Zasler, & Lange, 2007; McCrea et al., 2013; McCrory et al., 2017). La prévalence réelle des symptômes persistants post-commotionnels demeure toutefois difficile à estimer et pourrait être surévaluée, particulièrement chez les athlètes ayant subi une CCAS, lesquels tendent à récupérer plus rapidement que la population générale (Iverson et al., 2007; McCrea et al., 2003). Lorsqu'une constellation de symptômes post-commotionnels persistent pour une période minimale variant entre un et trois mois selon les différentes définitions utilisées, on réfère généralement à l'installation du syndrome post-commotionnel (SPC ; American Psychiatric Association, 2000; World Health Organization, 1992). Il semble qu'une variabilité notable existe en ce qui a trait à la terminologie et les critères utilisés pour rendre compte de ce phénomène de symptômes persistants chez les cliniciens et chercheurs (McCrory et al., 2017; Rose, Fischer, & Heyer, 2015). À ce sujet, les experts dans le domaine de la CCAS s'entendent sur le fait qu'une définition standardisée du SPC est nécessaire afin d'assurer une meilleure compréhension du syndrome et une plus grande cohérence dans la littérature (McCrory et al., 2017; Rose et al., 2015). Néanmoins, au sein de la minorité d'athlètes qui en souffrent, la présence de symptômes persistants qui entraînent des limites fonctionnelles contraste avec l'absence d'anomalies

structurelles lors d'examens utilisant des méthodes de neuroimagerie conventionnelles. Toutefois, au plan microstructurel du cerveau, certaines études récentes menées auprès d'individus ayant subi un TCC léger suggèrent une association entre des anomalies de la matière blanche objectivées par l'imagerie du tenseur de diffusion (DTI) et certains symptômes persistants (Bazarian et al., 2007; Hartikainen et al., 2010; Messe et al., 2011; Messe et al., 2012; Smits et al., 2011). Les résultats demeurent néanmoins partagés puisque d'autres études ne trouvent aucune association de ce type (Levin et al., 2010; Wäljas, Iverson, et al., 2014; Wäljas, Lange, et al., 2014). Ainsi, à ce jour, l'étiologie et les mécanismes pathologiques qui sous-tendent le syndrome post-commotionnel demeurent largement méconnus. Afin de mieux cibler les individus susceptibles de présenter une chronicisation de leurs symptômes post-commotionnels, différents facteurs de risques ont été identifiés au cours des dernières années. Selon une récente revue systématique (Iverson et al., 2017), la sévérité des symptômes lors des premiers jours post-commotion représente le facteur prédisant avec la meilleure précision le risque d'un prolongement de la durée de récupération typique. Le développement de symptômes dépressifs ou de migraines en phase aiguë ainsi que des antécédents de migraines ou de troubles affectant la santé mentale constituent également des facteurs de risque de l'installation de symptômes persistants.

Lorsqu'il est question de récupération post-commotionnelle, d'un point de vue clinique, celle-ci se définit par la reprise complète des activités scolaires, professionnelles et sportives et comprend la résolution des symptômes cliniques, des

déficits cognitifs et des troubles de l'équilibre. Selon des études récentes, la période de récupération post-commotionnelle sur le plan physiologique pourrait perdurer un certain temps après le rétablissement de l'athlète sur le plan clinique (Meier et al., 2015; Prichep, McCrea, Barr, Powell, & Chabot, 2013; Vagnozzi et al., 2013). En effet, l'utilisation de techniques de neuroimagerie sophistiquées permettent de relever la présence de dysfonctions cérébrales qui persistent en dépit de la récupération sur le plan clinique. Pour le moment, il n'est pas possible de déterminer une fenêtre temporelle unique de récupération post-commotionnelle sur le plan physiologique (Kamins et al., 2017), bien que des recherches animales proposent une durée de 3 à 5 jours (Longhi et al., 2005). Cependant, la littérature dans ce champ d'études soutient l'importance de la reprise graduelle des activités sportives agissant comme une « zone tampon », laquelle permet de diminuer les risques possibles pour l'athlète associés à un retour au jeu prématuré, alors que son cerveau présente toujours une certaine vulnérabilité.

Au cours de la période de récupération post-commotionnelle, il importe de protéger le cerveau contre les demandes énergétiques supplémentaires, particulièrement celles découlant d'une nouvelle commotion cérébrale, et ce, en raison de sa vulnérabilité métabolique (Hovda, 2014). Les conséquences associées à une CCAS subséquente peuvent alors s'avérer plus sévères, allant de séquelles permanentes jusqu'à la mort. Le syndrome du second impact (Cantu, 1998; Saunders & Harbaugh, 1984; Wetjen, Pichelmann, & Atkinson, 2010), bien que controversé, illustre ce dangereux phénomène associé aux commotions cérébrales répétées. En effet, lorsqu'un athlète encore

symptomatique subit un nouveau traumatisme à la tête, parfois même d'une intensité moins importante que le premier, une série de réactions cellulaires potentiellement catastrophiques pour celui-ci s'enclencherait. Le second impact produirait un effet synergétique sur la pathologie initiale, laquelle peut avoir prédisposé le cerveau à une réponse accentuée, résultant à un œdème cérébral diffus pouvant ultimement mener à la mort de l'athlète (Byard & Vink, 2009; Toledo et al., 2012; Wetjen et al., 2010).

Comment survient la commotion cérébrale associée au sport?

Les signes et symptômes associés à la CCAS surviennent lorsque des forces biomécaniques suffisamment importantes sont transmises au cerveau, généralement sans entraîner de dommages macrostructuraux. En effet, il est admis que la CCAS résulte surtout de blessures fonctionnelles (c.-à-d., une altération des fonctions physiologiques et cellulaires), bien que des dommages microstructuraux, affectant plus particulièrement les axones, soient également possibles (Spain et al., 2010; Xu et al., 2016). Les travaux portant sur les mécanismes pathophysiologiques responsables de la CCAS mettent en évidence deux éléments importants menant au tableau clinique en phase aiguë, soit 1) les forces biomécaniques appliquées au cerveau et 2) la série de changements associée à la cascade neurométabolique. Ces deux éléments soulignent d'ailleurs le fait que les blessures associées à la CCAS ne résultent pas seulement d'un simple événement, mais découlent plutôt d'un ensemble de processus pathophysiologiques qui se succèdent (Giza & Hovda, 2014).

Biomécanique de la commotion cérébrale associée au sport

Lorsqu'un athlète subit un coup direct ou indirect à la tête, le transfert instantané d'énergie cinétique à la tête entraîne des mouvements du cerveau à l'intérieur du crâne. Ce phénomène est un élément-clé impliqué dans la CCAS (Shaw, 2002). En effet, le cerveau baigne à l'intérieur de la boîte crânienne dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), lequel remplit la cavité sous-arachnoïdienne. Cette disposition anatomique, conjuguée aux propriétés gélatineuses et élastiques du LCR, permettent normalement de protéger le cerveau, notamment en l'empêchant de se heurter aux parois du crâne lors de déplacements de la tête (Kandel, Schwartz, & Jessell, 2013). Toutefois, lorsque l'énergie cinétique soumise à la tête excède les propriétés protectrices du LCR, le cerveau peut entrer violemment en collision avec les os du crâne, entraînant une déformation, une distorsion et/ou une compression des tissus neuronaux. Ce phénomène se produit dans les situations suivantes : 1) lorsque la vitesse de déplacement du cerveau est moindre que celle du crâne (forces d'accélération) et 2) lorsque le cerveau maintient sa vitesse de déplacement alors que le crâne subit un ralentissement brutal (forces de décélération).

Les forces d'accélération et de décélération impliquées dans les CCAS peuvent entraîner deux types de mouvements du cerveau, soit linéaires (ou translationnels) et angulaires (ou rotationnels) (Shaw, 2002). D'une part, lorsque les forces d'accélération et de décélération sont transférées à la tête selon une ligne droite qui passe par le centre de gravité de celle-ci, les mouvements du cerveau sont alors dits linéaires. Cela se produit, par exemple, lorsqu'un athlète entre en contact avec un objet ou que deux

athlètes entrent en collision de front (Broglio, Sosnoff, et al., 2009). Lors d'une telle collision, le cerveau s'écrase d'abord au point d'impact pour ensuite rebondir et s'en éloigner pour se heurter à nouveau sur la boîte crânienne. Ce type de mouvement est donc à risque d'entraîner des blessures directement sous le point d'impact (coup) ainsi qu'ailleurs sur la surface du cortex, typiquement du côté diamétralement opposé au point d'impact (contre-coup). Ce mécanisme lésionnel est connu sous le nom de « coup/contre-coup » (Ommaya, Goldsmith, & Thibault, 2002). Outre ces blessures focales, le mouvement linéaire peut aussi provoquer la compression et/ou l'étirement des tissus neuronaux, menant à des dommages plus diffus dans le cerveau et qui affectent particulièrement les axones (Shaw, 2002).

D'autre part, lorsque les forces d'accélération et de décélération entraînent un mouvement de rotation de la tête autour de son centre gravitationnel, le cerveau subit plutôt un mouvement angulaire en se tordant autour de son axe médian, à la jonction du tronc cérébral auquel il est fixé. Ce type de mouvement survient, par exemple, lorsqu'un athlète est frappé par un adversaire provenant de son angle mort, ou de biais comme cela est le cas lors d'une mise en échec (Broglio, Sosnoff, et al., 2009). Les mouvements angulaires du cerveau exercent de grandes forces de cisaillement et d'étirement sur les faisceaux de matières blanches ainsi que sur les structures responsables des fonctions d'éveil et d'alerte du mésencéphale et du tronc cérébral. D'ailleurs, les mouvements angulaires lors d'une CCAS sont plus souvent responsables de la perte de conscience, lorsque celle-ci survient (Ommaya & Gennarelli, 1974; Shaw, 2002).

Cascade neurométabolique

Nos connaissances actuelles des processus pathophysiologiques de la commotion cérébrale sont largement influencées par les travaux de Giza et Hovda (2001, 2014) portant sur la série de changements neurométaboliques se produisant soudainement dans le cerveau à la suite d'un coup ou d'un choc à la tête suffisamment importants. En effet, immédiatement après la blessure biomécanique au cerveau, des dépolarisations neuronales non spécifiques surviennent de façon massive et engendrent plusieurs potentiels d'action. Rapidement, cela résulte en une libération accrue et incontrôlée de glutamate, le principal neurotransmetteur exciteur du cerveau qui, à son tour, favorise une plus grande dépolarisation neuronale par sa liaison aux récepteurs N-Methyl-D-aspartate (NMDA). Ce phénomène s'accompagne inévitablement d'un flot extracellulaire d'ions potassium (K^+) et d'un flot intracellulaire d'ions calcium (Ca^{2+}), entraînant une perturbation importante des gradients ioniques. Les pompes ioniques du Na^+ et du K^+ sont alors activées de façon considérable afin de rétablir l'homéostasie ionique et cellulaire, et ainsi restaurer le potentiel de la membrane au repos. Les pompes Na^+ et K^+ consomment cependant d'importantes quantités d'adénosine triphosphate (ATP), une molécule qui fournit l'énergie nécessaire aux réactions chimiques du métabolisme. Dans le but de répondre à la forte demande en ATP, la consommation de glucose par les neurones augmente drastiquement, entraînant le système dans une phase d'hypermétabolisme. Conjointement à ces événements, le flot cérébral sanguin se trouve diminué, créant un déséquilibre entre la demande et l'apport en énergie. De plus, l'augmentation intracellulaire du Ca^{2+} altère le fonctionnement des mitochondries, un

organite nécessaire à la production de l'ATP, ce qui contribue davantage à ce déséquilibre. Il en résulte alors une crise énergétique qui, après une période d'hypermétabolisme de 5 à 6 heures, mène à un état d'hypométabolisme cérébral qui peut durer entre 7 et 10 jours post-commotion, selon les modèles animaux adultes (Yoshino, Hovda, Kawamata, Katayama, & Becker, 1991). Cette fenêtre temporelle concorde généralement avec la période de rétablissement des symptômes post-commotionnels chez les athlètes, ce qui suggère un rôle de la perturbation métabolique dans la symptomatologie en phase aiguë (McCrea et al., 2003).

En plus de cette crise énergétique, les changements neurométaboliques associés à la CCAS entraînent d'autres anomalies. En effet, il s'en suit également une altération de la neurotransmission en raison de changements dans la libération de neurotransmetteurs excitateurs glutamate et de neurotransmetteurs inhibiteurs acide gamma-aminobutyrique (GABA) ainsi qu'une réponse immunitaire et inflammatoire exagérée susceptible d'endommager davantage les neurones (Giza & Hovda, 2001, 2014).

Effets à long terme des commotions cérébrales multiples associées au sport

Dans le domaine du sport, la commotion cérébrale a longtemps été considérée comme une blessure mineure et sans conséquence, probablement en raison de l'effet plutôt transitoire de la symptomatologie et des effets cliniques qui la caractérisent. Au cours des deux dernières décennies, cette perception a toutefois connu un revirement majeur. D'une part, la médiatisation d'un nombre grandissant d'athlètes de haut niveau

ayant dû prendre leur retraite de façon précipitée à la suite de commotions cérébrales, particulièrement lorsque celles-ci étaient répétées, a contribué à envisager plus sérieusement la possibilité d'effets durables découlant de ce type de blessure. D'autre part, alors que le fait de subir une seule CCAS a rarement été associé à des effets à long terme, de nombreuses recherches scientifiques menées au cours des 10 à 20 dernières années ont permis de mettre en évidence différentes observations démontrant la présence de conséquences délétères associées aux CCAS multiples, lesquelles persistent bien au-delà de la phase aiguë (c.-à-d., alors que l'athlète est asymptomatique et ne présente donc plus de symptômes, ni de signes cliniques).

Parmi les conséquences à long terme associées aux CCAS, il a d'abord été démontré que la présence d'antécédents de commotion cérébrale chez un athlète est associée à un risque accru de souffrir d'une CCAS subséquente. En effet, une importante étude menée auprès de 3000 joueurs de football de niveau collégial a montré que les joueurs ayant subi trois CCAS ou plus au cours des sept dernières années présentent un risque trois fois plus élevé de souffrir d'une autre CCAS que les joueurs n'en ayant jamais subi (Guskiewicz et al., 2003). Selon cette même étude, un historique d'une ou deux CCAS est aussi associé à une vulnérabilité accrue, bien que moins importante (Guskiewicz et al., 2003). Ce constat a été appuyé par une étude de Zemper (2003) qui rapporte que les joueurs de football avec des antécédents de commotions cérébrales multiples présentent un risque 5,8 fois plus élevé de souffrir d'une CCAS subséquente. Par ailleurs, les commotions cérébrales multiples ont aussi été associées à une durée de rétablissement

prolongée ainsi qu'à une augmentation du nombre et de la sévérité des symptômes cliniques et des déficits cognitifs observés en phase aiguë lors d'une CCAS subséquente, et ce, en comparaison aux athlètes souffrant de leur première CCAS (Collins et al., 2002; Guskiewicz et al., 2003; Iverson, Gaetz, Lovell, & Collins, 2004).

De même, des données suggèrent la présence d'un effet combiné des blessures traumatiques au cerveau et du vieillissement, lequel augmenterait le risque de souffrir de troubles cognitifs et/ou de troubles neurodégénératifs. En effet, les athlètes ayant souffert de CCAS multiples ou même exposés à des coups répétés à la tête d'intensité infraclinique verraient diminuer la capacité de leur cerveau à résister aux effets du vieillissement et des pathologies, ce qui abaisserait le seuil d'apparition de troubles neurodégénératifs (Bigler, 2013; Bigler & Stern, 2015). Ce phénomène fait référence aux concepts de réserve cérébrale et de réserve cognitive (Stern, 2002, 2012). Ainsi, une vaste étude épidémiologique menée par Guskiewicz et ses collaborateurs (2005) montre que les joueurs retraités de la National Football League (NFL) ayant subi trois CCAS ou plus au cours de leur carrière sportive présentent un risque cinq fois plus élevé de développer un trouble cognitif léger (TCL), une condition caractérisée par des troubles mnésiques précoces qui affiche un taux de conversion en démence dans une proportion de 10 à 20% annuellement. De plus, dans cette étude, parmi les athlètes atteints de la maladie d'Alzheimer, le début de cette maladie survient à un âge plus précoce en comparaison à la population masculine américaine (Guskiewicz et al., 2005). Ces données sont appuyées par deux études plus récentes (Amen et al., 2011; Randolph,

Karantzoulis, & Guskiewicz, 2013) qui révèlent un taux de prévalence de TCL plus élevé chez les joueurs retraités de la NFL indépendamment de leur historique de CCAS, en comparaison au taux retrouvé dans la population générale. Ces résultats suggèrent que la simple exposition à des coups répétés d'intensité infraclinique à la tête augmente les risques de souffrir de troubles cognitifs en vieillissant. Dans le même ordre d'idées, une étude épidémiologique de mortalité (Lehman, Hein, Baron, & Gersic, 2012) menée auprès de plus de 3000 joueurs retraités de la NFL constate que les maladies neurodégénératives représentent une cause de mortalité chez cette population dans une proportion qui est trois fois plus élevée que chez la population générale.

Enfin, l'une des conséquences associées aux CCAS et aux coups répétés à la tête ayant fait l'objet d'une attention médiatique particulière est l'encéphalopathie chronique traumatique (ECT), un désordre neurodégénératif diagnostiqué chez un certain nombre d'athlètes de haut niveau par l'analyse post-mortem des tissus cérébraux (McKee, Alosco, & Huber, 2016; Omalu et al., 2006; Omalu et al., 2005). D'abord décrit en 1928 par Martland (1928) et surtout documenté chez les boxeurs (Corsellis, Bruton, & Freeman-Browne, 1973), ce désordre caractérisé par des troubles cognitifs, moteurs et de régulation de l'humeur a depuis été objectivé chez des athlètes issus de différentes disciplines sportives telles que le football, le soccer et le hockey (Cantu, 2007; McKee et al., 2016; McKee et al., 2009).

Ces observations alarmantes réalisées tant chez les jeunes athlètes commotionnés que chez les athlètes retraités plus âgés soulignent l'importance de mieux comprendre comment les CCAS multiples affectent le cerveau tout au long de la vie. En effet, les efforts de recherche déployés ont d'abord permis de dresser un tableau détaillé des effets des CCAS et de la trajectoire typique de rétablissement au cours de la phase aiguë. Depuis quelques années, l'attention de la communauté scientifique de ce champ d'études s'est tournée vers une meilleure caractérisation des effets à long terme associés aux CCAS répétées, c'est-à-dire aux effets qui persistent au-delà de la phase aiguë et souvent en dépit de résultats normaux à différentes évaluations cliniques (McAllister & McCrea, 2017; McCrory et al., 2017).

Conformément au sujet de cette thèse, les prochaines sections porteront sur l'état des connaissances actuelles des effets à long terme des CCAS multiples sur les fonctions cognitives et motrices documentés plus spécifiquement chez les jeunes athlètes asymptomatiques une fois la phase aiguë post-commotionnelle terminée. De façon générale, les résultats issus d'études mesurant des manifestations cliniques (c.-à-d., sur le plan comportemental) sont souvent partagés, notamment en raison du manque de sensibilité des outils pour détecter les changements subtils affectant le cerveau sur les plans fonctionnel et anatomique associés aux CCAS (De Beaumont, Henry, & Gosselin, 2012; Martini & Broglio, 2018). Cependant, l'accès grandissant à des technologies sophistiquées de neurophysiologie et de neuroimagerie a permis de détecter avec plus de sensibilité et de façon plus cohérente la présence persistante d'altérations infracliniques

affectant le cerveau au cours de la phase post-aiguë (Brush, Ehmann, Olson, Bixby, & Alderman, 2018; De Beaumont, Henry, et al., 2012; Elbin et al., 2013).

Fonctions cognitives

Une majorité des études réalisées au cours des 20 dernières années sur les effets à long terme des CCAS ont ciblé les fonctions cognitives, fort probablement en raison des atteintes cognitives évidentes lors de la phase aiguë de la commotion cérébrale. Les prochaines sections offrent un résumé des données issues de recherches portant principalement sur des mesures neuropsychologiques et des mesures électrophysiologiques obtenues par les techniques des potentiels évoqués cognitifs et de l'EEG quantitatif.

Tests neuropsychologiques. L'utilité de l'évaluation en neuropsychologie est reconnue depuis plusieurs années dans l'évaluation et la gestion de la commotion cérébrale ainsi que dans la prise en charge des athlètes dont les symptômes perdurent au-delà de la période typique de récupération. Les tests neuropsychologiques, reconnus comme étant sensibles aux altérations cognitives engendrées par la commotion cérébrale en phase aiguë, montrent toutefois des résultats partagés lorsqu'il est question de documenter les effets à long terme des CCAS répétées sur le fonctionnement cognitif.

D'abord, deux études menées auprès d'élèves-athlètes de niveau secondaire ont révélé que les athlètes ayant subi deux CCAS ou plus dans leur passé (c.-à-d., il y a plus

de six mois) présentent une diminution de leur performance aux tests neuropsychologiques utilisés, laquelle est équivalente à la diminution objectivée chez les athlètes commotionnés au cours de la phase aiguë post-commotionnelle (Moser & Schatz, 2002; Moser, Schatz, & Jordan, 2005). En parallèle, dans une étude menée chez des jockeys (Wall et al., 2006), les CCAS multiples sont associées à une altération des fonctions exécutives et attentionnelles qui persistent au-delà de trois mois après leur dernière commotion. Enfin, Matser et ses collaborateurs (1998; 1999) ont démontré une diminution persistante de la performance aux tests neuropsychologiques standards permettant d'évaluer les habiletés de mémoire et de planification au sein de deux échantillons distincts de joueurs de soccer amateurs et professionnels et ce, en comparaison à des athlètes-nageurs de niveau équivalent. De plus, chez les joueurs de soccer commotionnés, la performance à certaines tâches neuropsychologiques est inversement corrélée au nombre de CCAS subis. Ainsi, non seulement ces deux dernières études soulignent un effet cumulatif et à long terme des CCAS sur le fonctionnement cognitif, mais elles suggèrent également la présence d'un effet délétère associé aux coups répétitifs à la tête subis par le simple fait de frapper le ballon avec sa tête.

En contrepartie, selon deux différentes études menées chez des athlètes de niveau collégial d'une part, et de niveau universitaire d'autre part, les athlètes avec un historique de CCAS multiples performant à un niveau comparable aux athlètes n'ayant jamais subi de CCAS à une batterie de tests neuropsychologiques traditionnels et ce, au

moins 6 mois après leur dernière CCAS (Bruce & Echemendia, 2009; De Beaumont, Brisson, Lassonde, & Jolicoeur, 2007). De façon cohérente, une méta-analyse comprenant 10 études concluent que l'effet à long terme des CCAS multiples sur le fonctionnement neuropsychologique global est minime et non-significatif (Belanger, Spiegel, & Vanderploeg, 2010). Cependant, lorsque les domaines cognitifs sont considérés séparément, les CCAS sont associées à un effet léger, mais significatif sur les fonctions exécutives et sur les habiletés de mémoire à long terme.

Dans la dernière décennie, différentes batteries de tests neurocognitifs informatisés ont été développées visant spécifiquement l'évaluation des fonctions cognitives en phase aiguë post-commotionnelle dont le plus populaire est le *Immediate Post-Concussion Assessment and Cognitive Testing* (ImPACT). Lorsqu'utilisées pour évaluer les effets persistants des CCAS multiples, les résultats sont peu concluants. En effet, la majorité des études menées chez des athlètes de niveaux secondaire, collégial ou universitaire montrent que les athlètes asymptomatiques ayant des antécédents de CCAS performant de façon équivalente à leurs coéquipiers contrôles (Brooks et al., 2016; Bruce & Echemendia, 2009; Iverson, Brooks, Collins, & Lovell, 2006; Iverson, Brooks, Lovell, & Collins, 2006; Martini, Eckner, Meehan, & Broglio, 2017).

Ces dernières observations doivent cependant être interprétées avec prudence puisqu'elles ne constituent pas nécessairement de preuves définitives à l'effet que les CCAS multiples n'entraînent pas de conséquences délétères et persistantes sur le

fonctionnement cognitif. En fait, l'ensemble des résultats des études énumérées ci-dessus suggèrent plutôt que les tests neurocognitifs développés spécifiquement pour l'évaluation des fonctions cognitives en phase aiguë post-commotionnelle sont possiblement inadéquats pour évaluer des effets résiduels plus subtils pouvant être associés à ce type de blessure (Broglia, Ferrara, Piland, Anderson, & Collie, 2006; Teel, Ray, Geronimo, & Slobounov, 2014).

Potentiels évoqués cognitifs. La technique des potentiels évoqués cognitifs (traduit de l'anglais : *event-related potential* ; ERP) est une approche non invasive permettant l'étude des corrélats neurophysiologiques des processus mentaux. Plusieurs chercheurs dans le domaine des commotions cérébrales ont privilégié cette technique afin de documenter avec plus de sensibilité la présence d'altérations persistantes affectant les fonctions cognitives chez les athlètes asymptomatiques ayant souffert de CCAS.

Les ERPs représentent une moyenne des modifications de l'activité électrique du cerveau en réponse à un événement spécifique (c.-à-d., un stimulus ou une réponse) (Blackwood & Muir, 1990; Luck, 2014). L'électroencéphalogramme (EEG) est un outil permettant l'enregistrement graphique en continu de cette activité électrique à l'aide d'électrodes placées sur le cuir chevelu. Les modifications de voltage enregistrées sous forme d'ondes reflètent la sommation des potentiels postsynaptiques provenant de neurones corticaux pyramidaux orientés dans la même direction et qui déchargent de

façon synchrone lors du traitement de l'information (Peterson, Schroeder, & Arezzo, 1995). Les ERPs consistent en différentes composantes électrophysiologiques dont le nom désigne généralement leur polarité (p. ex., « P » pour positive, « N » pour négative), leur fenêtre temporelle en millisecondes et/ou leur position d'apparition par rapport aux composantes principales (Donchin, 1966). Elles sont généralement étudiées en mesurant leur latence et leur amplitude. Les différentes composantes électrophysiologiques peuvent être divisées en deux catégories. D'une part, les ondes précoces qui atteignent leur amplitude maximale autour de 70 et 100 millisecondes suivant un stimulus sont désignées comme étant des composantes sensorielles ou exogènes, puisqu'elles dépendent largement des caractéristiques physiques du stimulus. D'autre part, les ERPs générés après cette fenêtre temporelle reflètent plutôt des processus impliqués dans l'évaluation et le traitement du stimulus par le sujet. Ces ERPs sont désignés comme étant des composantes cognitives ou endogènes (Blackwood & Muir, 1990; Sur & Sinha, 2009). La technique des ERPs permet de déterminer avec une grande précision le déroulement temporel de processus cognitifs de haut niveau reliés notamment à l'attention, la mémoire et le contrôle cognitif. En effet, cette technique offre une excellente résolution temporelle, de l'ordre de la milliseconde. À l'inverse, sa résolution spatiale est plutôt faible, considérant que le tracé obtenu à une électrode précise reflète généralement l'activité provenant de plusieurs régions cérébrales à la fois (Luck, 2014).

Dans la littérature portant sur les conséquences à long terme des CCAS sur le fonctionnement cognitif, tel qu'objectivées à l'aide de mesures électrophysiologiques, diverses composantes ont été étudiées, dont la P3, la N2 antérieure, l'*Error-related Negativity* (ERN) et l'*Error Positivity* (Pe) sont les plus communes. Un résumé des résultats obtenus pour chacune d'entre elles est présenté ci-dessous. Par la suite, une section expose certains avantages et limites associées aux ERPs dans l'étude des effets à long terme des CCAS sur le fonctionnement cognitif.

P3. La P3 (ou P300) constitue certainement la composante la plus étudiée en lien avec les effets à long terme des CCAS. Mesurée généralement entre 250 et 500 msec après la présentation d'un stimulus aux électrodes positionnées sur la ligne médiane de la région pariétale, l'amplitude de cette composante est reconnue comme étant très sensible à l'allocation des ressources attentionnelles envers un stimulus alors que sa latence est associée à la vitesse avec laquelle le stimulus est catégorisé et évalué (Polich, 2007b; Verleger, 1997).

Les résultats de la majorité des études réalisées convergent vers l'idée qu'un historique de CCAS affecte de façon prolongée les processus attentionnels, tel qu'objectivé par une réduction de l'amplitude de la P3 chez les athlètes commotionnés asymptomatiques en comparaison à leurs coéquipiers contrôles, et ce, en dépit de performances équivalentes aux tâches cognitives et neuropsychologiques (Baillargeon, Lassonde, Leclerc, & Ellemberg, 2012; Broglio, Pontifex, O'Connor, & Hillman, 2009;

De Beaumont, Brisson, et al., 2007; Gosselin, Thériault, Leclerc, Montplaisir, & Lassonde, 2006; Lavoie, Dupuis, Johnston, Leclerc, & Lassonde, 2004; Moore, Hillman, & Broglio, 2014; Moore, Lepine, & Ellemberg, 2017; Ozen, Itier, Preston, & Fernandes, 2013; Parks et al., 2015; Theriault, De Beaumont, Gosselin, Filipinni, & Lassonde, 2009). De plus, selon certaines données, cet effet se trouve exacerbé en fonction du nombre de CCAS subies, suggérant un effet cumulatif de ce type de blessure sur la réduction de l'amplitude de la P3 (De Beaumont, Brisson, et al., 2007; Moore et al., 2017). À notre connaissance, seulement deux études ont montré une amplitude de P3 équivalente entre des groupes d'athlètes commotionnés et contrôles (Dupuis, Johnston, Lavoie, Lepore, & Lassonde, 2000; Gaetz, Goodman, & Weinberg, 2000). Une variabilité sur le plan de la méthodologie et des caractéristiques des groupes (p. ex., nombre de CCAS subies, délais depuis l'accident, exposition aux coups répétés à la tête, âge des participants, etc.) peuvent être à l'origine de ces résultats différents.

En ce qui concerne la latence de la P3, les résultats sont moins concluants. En effet, la plupart des études suggèrent une absence d'effet des CCAS (Baillargeon et al., 2012; Broglio, Pontifex, et al., 2009; De Beaumont, Brisson, et al., 2007; Dupuis et al., 2000; Lavoie et al., 2004; Moore et al., 2014; Moore et al., 2017; Ozen et al., 2013; Parks et al., 2015), alors que trois études font état d'une augmentation de la latence chez les athlètes commotionnés (Gaetz et al., 2000; Gosselin et al., 2006; Ledwidge & Molfese, 2016), ce qui suggérerait un ralentissement du traitement de l'information affectant plus particulièrement la catégorisation et l'évaluation du stimulus.

N2 antérieure. La composante électrophysiologique N2 antérieure apparaît de façon maximale aux électrodes fronto-centrales entre 200 à 350 msec après l'apparition d'un stimulus. Cette composante est généralement étudiée lors de tâches exigeant l'inhibition d'une réponse prépondérante ou automatique au profit d'une réponse plus contrôlée telles que les tâches Eriksen flanker, Stroop ou de type oddball (Folstein & Van Petten, 2008). Elle est considérée comme un indice du conflit généré entre des alternatives de réponses, faisant ainsi appel aux processus de contrôle cognitif (Clayson & Larson, 2011).

Les études ayant investigué la N2 antérieure chez les athlètes commotionnés asymptomatiques mettent en évidence des résultats plutôt mixtes, possiblement en raison d'une hétérogénéité dans le type de tâches utilisées. D'abord, deux études indépendantes utilisant une version modifiée de la tâche Eriksen Flanker concluent à une amplitude de la N2 antérieure équivalente entre les athlètes avec et sans historique de CCAS (Moore et al., 2014; Olson, Brush, Ehmann, Buckman, & Alderman, 2018). Notons toutefois que dans l'étude de Moore et ses collaborateurs (2014), une tendance est constatée en faveur d'une N2 antérieure plus ample chez les participants commotionnés. De plus, dans la même étude, ce groupe d'athlètes présente une N2 antérieure de taille significativement plus importante que leurs homologues non commotionnés lors d'une autre tâche sollicitant les habiletés d'alternance. Dans le même ordre d'idées, Ledwidge et Molfese (2016) observent une augmentation de l'amplitude de la N2 antérieure chez des athlètes présentant un historique de CCAS lors d'une tâche auditive de type oddball, malgré des

résultats équivalents au groupe contrôle aux tâches cognitives ainsi qu'à des tests neuropsychologiques. Les auteurs de ces études proposent que les CCAS pourraient altérer l'efficacité des processus de contrôle cognitif impliqués dans l'inhibition de réponses, lesquels devraient donc être déployés de manière accentuée afin de maintenir un bon niveau de performance chez cette population.

À l'inverse, une étude menée par Broglio et ses collaborateurs (2009) montrent plutôt une réduction de l'onde N2 antérieure chez les athlètes commotionnés en comparaison au groupe contrôle lors d'une tâche visuelle de type oddball. Cette réduction est interprétée par les auteurs comme reflétant une atteinte du système de contrôle cognitif dans l'inhibition de réponses ou du système de détection de la nouveauté dans l'environnement.

En somme, les données disponibles sur la N2 suggèrent que les CCAS puissent entraîner des conséquences à long terme sur les processus de contrôle cognitif. Toutefois, il apparaît évident que davantage d'études impliquant une taille d'échantillon plus imposante soient nécessaires afin de mieux comprendre comment l'impact des CCAS sur la N2 antérieure pourrait différer à travers ces divers paradigmes expérimentaux.

Error-related Negativity (ERN) et Error Positivity (Pe). La composante ERN apparaît entre 50 à 100 msec après la commission d'une erreur au niveau de la région

fronto-médiane. La Pe est générée après l'ERN, soit entre 200 à 500 msec, et son amplitude est maximale en régions centrale et pariétale. L'ERN est connue comme un indicateur du contrôle cognitif impliqué dans l'évaluation continue de la performance (Botvinick, Braver, Barch, Carter, & Cohen, 2001; Gehring, Goss, Coles, Meyer, & Donchin, 1993; Hohnsbein, Falkenstein, Hoormann, & Blanke, 1991). Bien que la signification fonctionnelle de la Pe ne fasse pas consensus, la plupart des auteurs lui attribuent un rôle dans la perception consciente des erreurs commises (Endrass, Reuter, & Kathmann, 2007; Nieuwenhuis, Ridderinkhof, Blom, Band, & Kok, 2001).

D'abord, à l'aide d'une tâche Flanker modifiée, Pontifex et ses collaborateurs (2009) ont montré une réduction de la taille de l'ERN chez des athlètes commotionnés en comparaison à leurs homologues sans antécédents de CCAS, un effet qui se trouve exacerbé par le nombre de CCAS subies. Ces résultats ont ensuite été reproduits dans deux expérimentations menées chez un même groupe de footballeurs universitaires (De Beaumont, Beauchemin, Beaulieu, & Jolicoeur, 2013) et ce, bien que les deux paradigmes expérimentaux utilisés (c.-à-d.. des tâches d'attention visuospatiale et de mémoire visuelle à court terme) soient beaucoup moins exigeants sur le plan du contrôle cognitif qu'une tâche Flanker, dont certaines conditions expérimentales présentent un niveau élevé de conflit et d'interférence. Ceci suggère que les mécanismes impliqués dans l'évaluation de la performance cognitive soient possiblement altérés de façon chronique à la suite de CCAS et ce, même lorsque le niveau de conflit ou d'interférence est léger. Par ailleurs, sur le plan comportemental, alors qu'une diminution de la

précision et des temps de réaction à la tâche Flanker est relevée chez les sujets avec antécédents de CCAS dans l'étude de Pontifex et al. (2009), les groupes de participants de l'étude de De Beaumont et al. (2013) présentent des performances cognitives équivalentes. Contrairement aux résultats de ces deux études, des données récentes ont plutôt montré une ERN de taille accentuée à la suite de CCAS chez des athlètes ayant pratiqué divers sports et ce, en dépit de performances cognitives équivalentes à celles des participants contrôles (Olson et al., 2018). Les auteurs suggèrent que les athlètes ayant un historique de CCAS doivent déployer davantage de ressources cognitives à la suite de la commission d'erreurs, objectivé par une ERN accentuée, et ce, afin d'atteindre un niveau de performance comparable à leurs homologues contrôles au cours des essais suivants. Certaines variables méthodologiques concernant notamment les caractéristiques des groupes peuvent être à l'origine de divergences dans les résultats obtenus. En ce qui concerne la Pe, aucune de ces trois études ne montre un effet significatif des CCAS sur son amplitude, ce qui suggère que ce type de blessure cérébrale puisse atteindre de façon plus spécifique les processus cognitifs que sous-tend l'ERN.

Ainsi, l'ensemble de ces études portant sur l'ERN et la Pe suggèrent que les CCAS pourraient entraîner un effet à long terme et possiblement cumulatif sur les mécanismes de traitement des erreurs commises menant au recrutement de processus de contrôle cognitif. De façon intéressante, l'étude de De Beaumont et ses collaborateurs (2013) proposent que cet effet s'avère objectivable à travers diverses tâches cognitives au cours

desquelles un certain nombre d'erreurs peuvent être commises, et ce, sans qu'elles n'exigent un niveau de contrôle cognitif élevé comme cela est le cas pour les tâches d'interférence classiques, telles que les tâches Eriksen Flanker et Stroop.

Avantages et limites des ERPs. Dans le contexte des CCAS, la technique des ERPs présente l'avantage de constituer une mesure non invasive, peu coûteuse et sensible aux effets persistants des CCAS sur le fonctionnement cognitif, lesquels sont souvent subtils. Ainsi, au cours des dernières années, cette technique a permis de mettre en évidence des altérations infracliniques affectant divers processus cognitifs tels que l'attention et le contrôle cognitif, lesquelles demeurent difficiles à objectiver à l'aide d'évaluations neuropsychologiques traditionnelles (p. ex., tests neuropsychologiques et tests cognitifs informatisés).

Certaines limites sont cependant aussi reconnues à la technique des ERPs dans le contexte des CCAS. En effet, selon les recommandations issues des dernières rencontres regroupant les principaux experts dans le domaine (McCrory et al., 2017; McCrory et al., 2013), il demeure difficile d'utiliser les ERPs comme outil de gestion des CCAS, notamment en raison du manque d'associations entre les altérations neurophysiologiques relevées et des mesures sur le plan clinique (c.-à-d., symptômes de difficultés cognitives autorapportées, résultats à des tests cognitifs ou neuropsychologiques, etc.) et ce, particulièrement à la suite de la phase aiguë post-commotionnelle. Afin d'augmenter la portée clinique des ERPs, des experts proposent d'étudier les réponses

neurophysiologiques et les performances comportementales de façon simultanée aux tâches utilisées (McCrory et al., 2017).

EEG quantitatif. La technique de l'EEG quantitatif (EEGq) permet notamment de procéder à des analyses spectrales, lesquelles consistent en la décomposition de l'activité électroencéphalographique en ses différentes bandes de fréquences pour une période donnée. Brièvement, les mesures de puissance reflètent la quantité d'activité dans les différentes bandes de fréquence alors que différentes mesures des relations entre signaux EEG permettent de caractériser la connectivité fonctionnelle cérébrale (Tong & Thakor, 2009). Dans la littérature, un nombre grandissant d'études visent à mieux comprendre comment l'activité oscillatoire des neurones est impliquée dans les différents processus cognitifs ainsi que dans la communication neuronale intra- et interrégionale (Frey, Ruhnau, & Weisz, 2015; Fries, 2015).

L'application de la méthode EEGq aux CCAS est relativement récente et a principalement été utilisée à partir d'enregistrements réalisés alors que l'athlète est au repos. Chez les athlètes commotionnés asymptomatiques, les études réalisées à ce jour montrent principalement des changements chroniques affectant les fréquences thêta (4-8 Hz; Cao, Tutwiler, & Slobounov, 2008; Gay et al., 2015; Gosselin et al., 2009) et alpha (8-13 Hz; Cao et al., 2008; Gosselin et al., 2009; Moore, Sauve, & Ellemberg, 2016). Les rythmes thêta et alpha sont respectivement associés à des processus cognitifs de haut

niveau (p.ex., encodage et récupération en mémoire, mémoire de travail et contrôle cognitif) et à des processus attentionnels (Cavanagh & Frank, 2014; Klimesch, 2012).

Fonctions motrices

La recherche sur les effets à long terme des CCAS s'est plus largement intéressée aux fonctions cognitives qu'aux fonctions motrices. Néanmoins, certaines données indiquent que les CCAS répétées sont aussi associées à des anomalies persistantes affectant le système moteur. Ces données portent principalement sur des mesures cliniques et infracliniques de la stabilité posturale ainsi que sur des mesures relevées à l'aide de la stimulation magnétique transcrânienne. Un résumé de ces données est présenté dans les sections suivantes.

Stabilité posturale. Au cours de la phase aiguë de la CCAS, des symptômes cliniques d'ordre moteur tels que les problèmes d'équilibre peuvent être objectivés par une évaluation de la stabilité posturale en position debout, dont l'outil clinique le plus utilisé demeure le *Balance Error Scoring System* (BESS; Buckley, Oldham, & Caccese, 2016; Guskiewicz, 2003). Le résultat au BESS, obtenu par l'observation subjective d'erreurs du sujet au cours de différents essais (p. ex., ouvrir les yeux, mettre un pied devant, tomber, etc.), retourne généralement à un niveau de base rapidement, c'est-à-dire à l'intérieur de 2 à 5 jours post-commotion. Les atteintes affectant la stabilité posturale seraient donc parmi les premiers symptômes à se résorber à la suite d'une CCAS (McCrea et al., 2005; McCrea et al., 2003). Cependant, il semble que l'absence de

symptômes objectivés au-delà de cette période soit attribuable à un manque de sensibilité de cet outil (Buckley et al., 2016). Ainsi, certains outils informatisés tel que le *Sensory Organization Test* (SOT) ont été développés afin d'évaluer avec plus de sensibilité la stabilité posturale. Ces outils permettent l'enregistrement des déplacements des centres de pression (traduit de l'anglais : *center of pressure* ; COP) du corps en utilisant une plate-forme à double force. Les données enregistrées peuvent ensuite être analysées en utilisant différentes méthodes de calcul. En utilisant des méthodes conventionnelles de calcul des déplacements des COP, c'est-à-dire, des mesures linéaires de stabilité posturale, certaines études ont montré une persistance des anomalies de la stabilité posturale allant de 15 à 30 jours post-commotion (Powers, Kalmar, & Cinelli, 2014; Slobounov, Sebastianelli, & Hallett, 2012). Cependant, il semble que l'utilisation de méthodes de calcul non linéaire des déplacements de COP, dont la plus connue est appelée « *Approximate Entropy* » (Cavanaugh, Guskiewicz, & Stergiou, 2005) serait plus judicieuse en raison des caractéristiques non linéaires propres à la stabilité posturale. Ainsi, deux études utilisant de telles méthodes de calcul ont permis de détecter des changements physiologiques persistants de la stabilité posturale chez de jeunes athlètes, au moins 6 mois après leur dernière CCAS (De Beaumont et al., 2011; Sosnoff, Broglio, Shin, & Ferrara, 2011). Bien que le nombre d'études sur le sujet soit limité, les données relevées suggèrent la possibilité d'atteintes subtiles, mais chroniques de la stabilité posturale à la suite de CCAS.

Stimulation magnétique transcrânienne. La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) est un outil non invasif, sécuritaire et non douloureux dont le mécanisme d'action repose sur le principe d'induction électromagnétique décrit par Michael Faraday en 1831. La SMT est basée sur la génération d'une charge électrique relâchée dans un stimulateur (c.-à-d., une bobine de cuivre recouverte d'une gaine isolante) qui produit ainsi une stimulation magnétique. En raison des propriétés de conductivité des tissus cérébraux, l'application de la stimulation magnétique à une partie bien ciblée du cerveau y induit un courant électrique ionique. De ce fait, il est possible de stimuler ou inhiber les populations de neurones corticaux ainsi que les circuits cérébraux sous-jacents qui se trouvent sous l'influence de la SMT.

Le cortex moteur primaire (M1) est la région cérébrale la plus étudiée en raison de la facilité avec laquelle il est possible de quantifier les effets de la SMT. En activant la voie corticospinale, la stimulation de M1 à l'aide de la SMT provoque une contraction involontaire du muscle correspondant à la région corticale stimulée. Cette contraction musculaire peut être mesurée objectivement grâce à l'électromyographie et correspond à un potentiel évoqué moteur (PÉM). Il est ensuite possible de quantifier l'activation motrice produite par la dépolarisation de neurones corticaux. Enfin, en variant les paramètres de stimulation (p. ex., intensité, fréquence, etc.) et en utilisant différents paradigmes, il est possible de mesurer les processus d'excitabilité et d'inhibition intracorticaux de M1, de même que d'en étudier les mécanismes de plasticité (Hallett, 2000; Kobayashi & Pascual-Leone, 2003).

La SMT a d'abord permis de découvrir des altérations du système moteur lors de la phase aiguë d'un TCC léger (Chistyakov, Soustiel, Hafner, Elron, & Feinsod, 1998; Chistyakov et al., 2001). Par la suite, De Beaumont et ses collaborateurs (2007) ont été les premiers à démontrer la persistance de ces altérations à la suite de CCAS répétées. En effet, dans une série d'études menées auprès d'athlètes universitaires asymptomatiques ayant un historique de CCAS multiples, ils ont relevé une augmentation de l'inhibition intracorticale au sein de M1 objectivée en SMT par une prolongation de la période corticale silencieuse (De Beaumont, Lassonde, et al., 2007; De Beaumont et al., 2011; De Beaumont, Tremblay, Poirier, Lassonde, & Theoret, 2012; Tremblay, de Beaumont, Lassonde, & Theoret, 2011) et de l'inhibition intracorticale de longue durée (De Beaumont et al., 2011; Tremblay et al., 2011), lesquelles perdurent plus de 9 mois après la dernière CCAS. De plus, une altération de la plasticité synaptique supportée par les mécanismes de potentialisation à long terme (traduit de l'anglais : *long-term potentiation* ; LTP) et de dépression à long terme (traduit de l'anglais : *long-term depression* ; LTD) ainsi qu'une diminution des capacités d'apprentissage moteur à une tâche de temps de réaction sérielle (traduit de l'anglais : *serial reaction time task* ; tâche SRT) ont été objectivées chez les athlètes commotionnés asymptomatiques, et ce, en comparaison à leurs coéquipiers sans historique de CCAS (De Beaumont, Tremblay, et al., 2012). Les altérations affectant la plasticité synaptique chez les athlètes commotionnés corrélaient avec l'inhibition intracorticale relevée et de façon particulièrement intéressante, avec les mesures cliniques des capacités d'apprentissage moteur.

Par ailleurs, sachant que l'activité des neurotransmetteurs inhibiteurs principaux du cerveau, le GABA, sous-tend les processus d'inhibition intracorticale en M1 et pourrait diminuer l'efficacité des processus de LTP impliqués dans la plasticité synaptique nécessaire à l'apprentissage moteur, l'ensemble de ces résultats suggèrent la présence persistante d'une transmission GABAergique excessive à la suite de CCAS répétées. En lien avec cette hypothèse, un débalancement neurométabolique impliquant le GABA et le glutamate pourrait perdurer plus d'un an après au moins une CCAS (Tremblay et al., 2014).

À la lumière de l'ensemble de ces résultats, il semble que les CCAS puissent entraîner des dysfonctions neurophysiologiques et neurométaboliques durables affectant le cortex moteur primaire. De plus, ces altérations infracliniques pourraient avoir un impact fonctionnel sur les capacités d'apprentissage moteur de l'athlète, lequel serait observable d'un point de vue clinique au cours d'une tâche SRT.

État des connaissances et avenues à explorer

En résumé, les données scientifiques actuelles indiquent la présence d'altérations infracliniques affectant les fonctions cognitives et motrices chez les athlètes ayant un historique de CCAS répétées, lesquelles persistent bien au-delà de la phase aiguë post-commotionnelle. Bien que certaines techniques de neurophysiologie sophistiquées telles que la technique des ERPs présentent l'avantage de se montrer particulièrement sensible pour détecter ces anomalies, leur portée clinique dans la gestion des CCAS demeure

limitée en raison d'un manque de données permettant de relier ces anomalies à des impacts fonctionnels chez les athlètes ayant un historique de CCAS.

La mise en évidence récente d'un effet délétère à long terme des CCAS sur les capacités d'apprentissage moteur laisse toutefois entrevoir la possibilité d'étudier de façon simultanée, à l'aide de la technique des ERPs, les réponses neurophysiologiques évoquées au cours d'une tâche SRT et la performance comportementale à cette tâche classique d'apprentissage moteur. De plus, certaines études sur les composantes N2 antérieure et ERN suggèrent des atteintes infracliniques durables du système de contrôle cognitif associées aux CCAS répétées. Considérant 1) le rôle du contrôle cognitif dans l'apprentissage (Holroyd & Coles, 2002) et 2) la possibilité d'évoquer une ERN fiable en utilisant divers paradigmes expérimentaux, il est possible d'envisager qu'une diminution de la performance des athlètes commotionnés dans une tâche SRT soit reliée à une altération de la taille de l'ERN générée par la commission d'erreurs à cette même tâche chez cette population clinique.

Le système de contrôle cognitif

Le contrôle cognitif réfère à un ensemble de fonctions nous permettant d'organiser nos pensées et nos actions afin d'adopter des comportements orientés vers un but, et ce, en fonction des demandes internes et externes. Il permet d'identifier les situations qui nécessitent d'allouer des ressources cognitives afin de déployer des stratégies d'adaptation visant à optimiser la performance, particulièrement lors de situations non

automatisées et exigeant un effort mental. Il est fortement lié aux fonctions exécutives telles que l'attention, la planification, l'inhibition et la flexibilité mentale (Botvinick et al., 2001; Botvinick, Cohen, & Carter, 2004; Kerns et al., 2004).

La théorie du « Conflict Monitoring »

Parmi les théories portant sur le système de contrôle cognitif, l'une des plus influentes demeure la théorie du « *Conflict Monitoring* » élaborée par Botvinick et ses collaborateurs (2001; 2004). Selon celle-ci, le recrutement des processus de contrôle cognitif survient lors de la détection de conflits dans le traitement de l'information. Le concept de conflit réfère à l'activation simultanée de plus d'une représentation de réponse qui survient généralement dans l'une ou l'autre des situations suivantes : 1) une tâche qui nécessite l'inhibition d'une réponse automatique au profit d'une réponse contrôlée (c.-à-d., tâche d'interférence), 2) une tâche qui nécessite la sélection d'une réponse parmi un ensemble de réponses acceptables ou 3) une tâche qui impliquent la commission d'erreurs (Botvinick et al., 2001; Botvinick et al., 2004). Les auteurs précisent que la commission d'erreurs plus spécifiquement est fréquemment associée à un conflit dans l'activation simultanée de la représentation de la réponse correcte et celle de la réponse erronée, cette dernière atteignant le seuil d'activation pour être produite en premier, c'est-à-dire avant la représentation de la réponse correcte. En appui à cette hypothèse, des données comportementales indiquent que les erreurs commises à différentes tâches représentent souvent des réponses produites de façon prématurée alors que l'analyse du stimulus n'est toujours pas complétée. L'évaluation du stimulus peut

effectivement se poursuivre au-delà de la production de la réponse, menant à l'activation de la réponse correcte (Gratton, Coles, Sirevaag, Eriksen, & Donchin, 1988; Rabbitt & Vyas, 1981). D'ailleurs, la rapidité avec laquelle la plupart des erreurs commises à différentes tâches sont corrigées supporte l'idée que l'activation de la représentation de la réponse correcte survient de façon concomitante ou rapidement après celle de la réponse erronée (Cooke & Diggles, 1984; Rabbitt & Rodgers, 1977).

Le modèle de Botvinick et ses collaborateurs (2001; 2004) propose que le système de contrôle cognitif se décline en deux composantes qui, ensemble, favorisent l'autorégulation de la performance en formant une boucle rétroactive. D'abord, une composante évaluative permet de superviser de façon continue la performance en cours de manière à détecter la présence de conflits et en apprécier leur intensité, le cas échéant. Lorsqu'un conflit est détecté, une deuxième composante, celle-ci de nature régulatrice, est sollicitée. Cette composante a pour fonction d'accroître le contrôle cognitif nécessaire afin d'exécuter une réponse intentionnée et contrôlée. Cette composante régulatrice consiste donc essentiellement en des processus cognitifs de type « *top-down* » (Corbetta & Shulman, 2002).

Les résultats de diverses études électrophysiologiques et d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ont permis d'associer les processus évaluatifs du système de contrôle cognitif à l'activité neuronale du cortex cingulaire antérieur (CCA), alors que les processus de régulation de la performance ont plutôt été associés à

l'activation du cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC; Botvinick et al., 2001; Botvinick et al., 2004; Carter et al., 1998; Carter & Van Veen, 2007; Kerns et al., 2004; Yeung, Botvinick, & Cohen, 2004). Conformément à ce que stipule la théorie du « *Conflict Monitoring* », il a été démontré que l'activation du CCA, responsable des fonctions évaluatives, permet de prédire l'activation du dlPFC, responsable des fonctions de régulation (Kerns et al., 2004).

Tâches d'interférence classiques

Les processus générés par le système de contrôle cognitif au niveau du traitement de l'information peuvent être objectivés par différents paradigmes expérimentaux, dont les plus utilisés sont le Stroop (Stroop, 1935), la tâche Eriksen flanker (Eriksen & Eriksen, 1974) et la tâche Simon (Craft & Simon, 1970). Ces tâches d'interférence classiques en psychologie cognitive permettent la manipulation expérimentale à travers les essais de la compatibilité stimulus-réponse. Dans ce type de tâches, les participants doivent inhiber une réponse automatique au profit d'une réponse contrôlée, une situation entraînant donc un conflit. À titre d'exemple, à la tâche Stroop, les participants observent des mots désignant des couleurs écrits avec différentes couleurs d'encre. La consigne donnée aux participants est de nommer la couleur de l'encre des mots présentés, un processus moins automatisé que la lecture de mots qu'ils doivent inhiber. Deux processus sont généralement activés lors de cette tâche, soit le processus associé à la lecture du mot et celui associé au fait de nommer la couleur de l'encre. Dans les essais où le mot est congruent avec la couleur de l'encre (p. ex., le mot « rouge » écrit en rouge), les deux

processus activés sont compatibles entre eux. Toutefois, lorsque le mot est différent de la couleur de l'encre (p. ex., le mot « rouge » écrit en bleu), les deux processus activés entrent en conflit et le système de contrôle cognitif est alors sollicité afin d'inhiber la réponse automatique (lecture du mot) et favoriser une réponse contrôlée (nommer la couleur de l'encre). L'effet d'interférence se manifeste sous la forme de temps de réaction (TR) plus longs et d'un plus grand nombre d'erreurs commises lors d'essais incongruents en comparaison aux essais congruents. Ce phénomène spécifique à cette tâche est connu sous le nom d'effet Stroop (Stroop, 1935), mais il demeure observable dans les autres tâches d'interférence.

Mesures comportementales

Certaines observations initiales issues d'expérimentations en psychologie cognitive ont permis de mettre en évidence les processus évaluatifs et de régulation du système de contrôle cognitif. D'abord, l'effet d'adaptation au conflit (traduit de l'anglais, « *Conflict Adaptation Effect* »), aussi appelé effet « *Gratton* », obtenu au cours de tâches d'interférence représente le fait que les TR des participants s'accroissent lorsque plus d'un essai incongruent se suivent ou lorsque ceux-ci sont fréquents, et ce, malgré un niveau de conflit comparable (Gratton, Coles, & Donchin, 1992). De même, une diminution de l'interférence objectivée par une accélération des TR est observée lors des essais suivant la commission d'une erreur (King, Korb, von Cramon, & Ullsperger, 2010). Cette facilitation sur le plan des TR peut s'expliquer par le recrutement antérieur et maintenu des processus de contrôle cognitif visant à réguler la performance en

réponse à la présence d'un conflit détecté préalablement lors d'un essai incongruent ou lors de la commission d'une erreur (Botvinick et al., 2001). Dans le même ordre d'idées, des travaux menés par Rabbitt et ses collaborateurs (1966; 1977) ont démontré que les erreurs commises lors d'une tâche de temps de réaction simple engendrent chez les sujets la mise en œuvre de stratégies d'adaptation visant l'amélioration de la performance, telles que la correction de l'erreur commise, ainsi qu'une augmentation des TR lors de l'essai subséquent, phénomène appelé « ralentissement post-erreur ». Cette dernière stratégie reflèterait une prudence accrue lors de la sélection de la réponse découlant du recrutement des processus de contrôle cognitif.

Mesure neurophysiologique : la composante *Error-related Negativity*

Plus récemment, des méthodes expérimentales issues des neurosciences cognitives ont aussi permis d'objectiver certains processus du système de contrôle cognitif, notamment en utilisant des mesures neurophysiologiques telles que les potentiels évoqués cognitifs. Les travaux de Hohnsbein et ses collaborateurs (1991) ont permis de découvrir pour la première fois un corrélat neurophysiologique du système de contrôle cognitif, soit la composante électrophysiologique *Error Negativity* (Ne), laquelle est également appelée *Error-related Negativity* (ERN) depuis sa réplication auprès d'un échantillon distinct (Gehring et al., 1993). L'onde ERN est un indicateur du contrôle cognitif impliqué dans l'évaluation continue de la performance et les processus menant à la perception des erreurs commises (Botvinick et al., 2001; Gehring et al., 1993; Hohnsbein et al., 1991). Cette composante est habituellement enregistrée de façon

optimale aux électrodes centrale et fronto-centrale de la ligne médiane (Cz et FCz dans le système standard 10-10 de placement des électrodes) et est observée dans la fenêtre temporelle de 50 à 100 millisecondes après la commission d'une erreur. Une composante similaire à l'ERN peut également être générée à la suite d'une rétroaction informant le sujet qu'il a commis une erreur (Holroyd & Coles, 2002; Miltner, Braun, & Coles, 1997). Les termes *feedback ERN* (fERN) ou *Feedback-related Negativity* (FRN) sont alors utilisés pour renvoyer à cette situation précise. La composante ERN se présente comme une déflexion négative de l'activité électrique du cerveau sur une échelle mesurée en microvolt (μV ; Cavanagh, Cohen, & Allen, 2009; Keil, Weisz, Paul-Jordanov, & Wienbruch, 2010; Luu, Tucker, & Makeig, 2004; Trujillo & Allen, 2007). Plusieurs données suggèrent que le générateur neuronal de cette onde d'erreur est localisé au niveau du CCA, région reconnue comme étant responsable des processus évaluatifs du système de contrôle cognitif (Botvinick et al., 2001; Dehaene, Posner, & Tucker, 1994; Holroyd & Coles, 2002). Cependant, certaines études ont proposé la contribution d'autres régions telles que l'aire motrice supplémentaire (SMA) ou l'aire prémotrice supplémentaire (pre-SMA), suggérant la possibilité que d'autres sources neuronales puissent être impliquées dans la formation de l'ERN (Falkenstein, 2004; Gehring, Liu, Orr, & Carp, 2012; Vidal, Hasbroucq, Grapperon, & Bonnet, 2000).

Théories explicatives. Dans la littérature, trois principales théories offrent des explications sur la nature de l'amplitude de la composante ERN, soit l'hypothèse « *mismatch* » (Gehring et al., 1993; Hohsbein et al., 1991), la théorie du « *Conflict*

Monitoring » (Botvinick et al., 2001) et la théorie de l'apprentissage par renforcement (Holroyd & Coles, 2002). Ces théories sont présentées dans les sections suivantes.

L'hypothèse « mismatch ». La découverte de la composante Ne/ERN par deux groupes indépendants de chercheurs (Gehring et al., 1993; Hohnsbein et al., 1991) a d'abord mené à l'élaboration de l'hypothèse « *mismatch* ». Brièvement, cette théorie stipule qu'un système de comparaison évalue en continu la similarité entre la représentation neuronale de la réponse initiée et celle de la réponse correcte. Lorsque le sujet commet une erreur, la différence entre ces deux représentations neuronales est détectée, ce qui génère l'ERN. Cette théorie fut critiquée, notamment en raison de la nécessité que le système de comparaison connaisse toujours la réponse correcte pour pouvoir opérer adéquatement (Gehring et al., 2012).

La théorie du « Conflict Monitoring ». Quelques années plus tard, dans leur modèle du « *Conflict Monitoring* » présenté précédemment, Botvinick et ses collaborateurs (2001) ont proposé une explication alternative de l'ERN en tant qu'indice des processus impliqués dans la composante évaluative de leur modèle de système de contrôle cognitif. Selon leur théorie, l'onde ERN est générée à la suite de la commission d'une erreur pour laquelle au moins deux processus de réponses incompatibles ont été activés simultanément, créant ainsi un conflit. L'ERN représente un signal d'erreur envoyé par le CCA aux régions frontales chargées des fonctions exécutives et responsables de la composante régulatrice lorsqu'il détecte ce conflit. Ce signal viserait

à informer ces régions frontales de la nécessité d'accroître le contrôle cognitif déployé afin de maintenir un niveau de performance adéquat.

La théorie de l'apprentissage par renforcement. En s'appuyant sur la littérature au sujet des bases neuronales des processus de détection des erreurs (Dehaene et al., 1994; Gehring et al., 1993; Hohnsbein et al., 1991; Miltner et al., 1997) et de celles de l'apprentissage par renforcement (Alexander & Sporns, 2002; Suri, 2002; Sutton & Barto, 1998), Holroyd et Coles (2002) ont élaboré leur modèle d'apprentissage par renforcement de l'ERN. Selon celui-ci, l'évaluation de la performance repose principalement sur l'évaluation du résultat de la réponse ou de l'action réalisée, lequel peut s'avérer « mieux ou pire qu'attendu ». Dans ce modèle, une première composante représente un module de tâche (traduit de l'anglais : *task module*) responsable de la production d'une réponse ou d'une action en réponse aux stimuli externes. Une seconde composante représente un module de supervision (traduit de l'anglais : *monitor module*), lequel est responsable d'évaluer la valeur de la réponse ou de l'action produite par le module de tâche. Conformément aux principes de l'apprentissage par renforcement, le module de supervision renforce le module de tâche lors de bonnes performances et sanctionne celui-ci lors de mauvaises performances, l'amenant ainsi à internaliser les représentations des actions les plus appropriées en fonction du contexte de la tâche à réaliser. Une notion importante dans ce modèle est que le système de supervision doit s'appuyer sur une rétroaction externe afin de déterminer la valeur de l'action jusqu'à ce qu'il développe une représentation juste de la réponse correcte. La théorie de

l'apprentissage par renforcement (Holroyd & Coles, 2002; Holroyd, Yeung, Coles, & Cohen, 2005) reconnaît le rôle du CCA comme générateur neuronal de la composante ERN. Cependant, les auteurs soulignent l'importance du système dopaminergique mésolimbique dans la modulation de cette onde d'erreur, en situant le module de supervision au niveau des noyaux gris centraux et le module de tâche au niveau du CCA. En effet, l'apprentissage aurait lieu par la transmission phasique vers le cortex frontal de signaux de renforcement provenant des noyaux gris centraux, se traduisant essentiellement par la libération de dopamine dans le CCA. Lorsque les exigences en regard du résultat d'une action ne sont pas atteintes et qu'une valeur négative est alors associée à cette action, le module de supervision diminuerait l'intensité du signal de renforcement par la réduction de la transmission phasique de dopamine dans le CCA. Cette réduction aurait pour effet de désinhiber les neurones pyramidaux dans le CCA, ce qui générerait l'ERN. Cette composante serait utilisée pour optimiser la performance, notamment en modulant l'activité du système moteur impliqué dans la production de la réponse.

Données expérimentales en faveur de l'ERN. Les nombreuses études menées au cours des deux dernières décennies au sujet de la composante ERN ont permis de cumuler un certain nombre d'appuis en faveur du rôle de celle-ci dans l'évaluation et la régulation de la performance. D'abord, des travaux ont montré qu'une plus grande amplitude d'ERN est associée à un ralentissement post-erreur plus important, témoignant du rôle de l'ERN dans la mise en place de stratégies visant à optimiser la

performance (Debener et al., 2005; Gehring et al., 1993). De plus, en comparaison à une erreur non corrigée, une erreur qui est ultérieurement corrigée a été associée à une ERN dont l'amplitude est accentuée et dont la latence est plus courte (Gehring et al., 1993; Hoffmann & Falkenstein, 2010; Rodriguez-Fornells, Kurzbuch, & Munte, 2002). En ce qui concerne le lien entre la taille de l'ERN et la détection des erreurs commises, les résultats sont peu nombreux et demeurent partagés. En effet, alors qu'une étude indique que l'ERN est plus ample pour les erreurs consciemment perçues par le sujet en comparaison aux erreurs non perçues (Wessel, Danielmeier, & Ullsperger, 2011), d'autres études n'ont pas permis d'objectiver cette différence (Endrass et al., 2007; Nieuwenhuis et al., 2001).

Les données issues de certaines investigations proposent aussi un rôle de l'ERN dans l'apprentissage. Une étude de Holroyd et Coles (2002) s'est intéressée à la modulation de la taille de l'ERN à travers une tâche d'apprentissage de probabilité. Les résultats issus d'analyses corrélationnelles montrent que l'amplitude de l'ERN augmente avec le nombre de blocs d'apprentissage complétés. Dans le même ordre d'idées, Krigolson et ses collaborateurs (2009) ont montré que le développement de l'expertise perceptuelle à travers une tâche de catégorisation est associé à une augmentation progressive de la taille de l'ERN concomitante à une diminution de la FRN. Enfin, dans une tâche d'apprentissage moteur de type essai-erreur, l'amplitude de la FRN permet de prédire l'efficacité de l'apprentissage moteur réalisé (van der Helden, Boksem, & Blom, 2010). Ces résultats suggèrent que l'amplitude des composantes électrophysiologiques

ERN et FRN est modulée en fonction de l'accroissement d'un apprentissage, reflétant possiblement l'acquisition progressive des habiletés et/ou connaissances nécessaires à l'évaluation juste de la performance découlant des processus de contrôle cognitif (Nieuwenhuis, Holroyd, Mol, & Coles, 2004).

La tâche de temps de réaction sérielle

Développée par Nissen et Bullemer (1987), la tâche de temps de réaction sérielle (SRT) est un paradigme expérimental largement utilisé afin d'étudier l'apprentissage procédural par l'acquisition d'une séquence motrice. L'apprentissage procédural réfère au développement d'habiletés motrices ou perceptuelles acquises par la pratique. Il s'agit d'un savoir concernant « la façon de faire quelque chose » et est généralement difficilement verbalisable (Knowlton, Siegel, & Moody, 2017).

À cette tâche classique, un stimulus visuel apparaît sur un écran d'ordinateur à l'une des 4 positions possibles selon un arrangement horizontal. Les sujets sont appelés à réagir le plus rapidement possible à l'apparition de ce stimulus en appuyant sur la touche correspondante à celle-ci sur un clavier, chaque position ayant une touche correspondante prédéterminée. Plusieurs séries d'essais sont présentées au sujet. Sans qu'il n'en soit préalablement informé, la position du stimulus visuel change selon une séquence répétitive, ce qui permet un apprentissage implicite de la séquence motrice chez le sujet. Cet apprentissage se reflète par une réduction progressive des temps de réaction (TR) ainsi que du taux d'erreurs au cours des blocs de séquences répétitives (c.-

à-d., les blocs d'apprentissage). Au cours de cette tâche, des blocs de stimuli aléatoires sont également présentés au sujet. En comparaison aux blocs d'apprentissage, la diminution des TR et du taux d'erreurs mesurés au cours des blocs de stimuli aléatoires est plus faible.

Processus cognitifs impliqués

La tâche SRT entraîne généralement chez le sujet l'apprentissage de régularités tant sur les plans moteur que perceptuel. Selon Robertson (2007), en plus de l'acquisition de la séquence motrice, ce paradigme engendre l'apprentissage de l'association visuomotrice (ou « mapping ») entre la position du stimulus visuel et la réponse motrice. Ainsi, l'amélioration de la performance mesurée au cours des blocs aléatoires réfère à l'apprentissage de l'association visuomotrice. Pour sa part, la mise en évidence de l'apprentissage de la séquence motrice se traduit par l'amélioration de la performance au dernier bloc d'apprentissage en contrôlant pour l'apprentissage de l'association visuomotrice objectivée au bloc aléatoire qui le suit (Robertson, 2007). Dans une revue de littérature, Schwarb et Schumacher (2012) concluent que l'amélioration de la performance réalisée au cours de la tâche SRT repose principalement sur l'apprentissage d'associations « stimulus-réponse » et « réponse-réponse », faisant en grande partie référence à ce que Robertson (2007) nomme l'association visuomotrice et l'apprentissage de la séquence motrice. Ce cadre conceptuel permettrait d'ailleurs d'unifier la littérature au sujet de la tâche SRT. Ainsi, selon ces auteurs, la sélection de

la réponse représenterait un processus cognitif critique à l'apprentissage de séquences motrices.

Par ailleurs, les données scientifiques sont plutôt en faveur de la contribution de processus de contrôle cognitif relevant des fonctions exécutives dans l'apprentissage de séquences motrices. En effet, différentes données démontrent la contribution du dlPFC (Pascual-Leone, Wassermann, Grafman, & Hallett, 1996; Robertson, Tormos, Maeda, & Pascual-Leone, 2001; Seidler, Bo, & Anguera, 2012), une région associée au système de contrôle cognitif et à la mémoire de travail. De plus, une association entre les capacités de la mémoire de travail et la performance à la tâche SRT est objectivée (Bo, Jennett, & Seidler, 2011).

Substrats neuronaux

La littérature indique que l'exécution de tâches d'apprentissage procédural telles que la tâche SRT sollicite un réseau neuronal largement distribué qui inclut des structures corticales et sous-corticales : le cortex moteur primaire, l'aire motrice supplémentaire, le cortex prémoteur, le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex sensorimoteur primaire, les régions pariétales, le cervelet, et les noyaux gris centraux (Bischoff-Grethe, Goedert, Willingham, & Grafton, 2004; Grafton, Hazeltine, & Ivry, 1998; Hardwick, Rottschy, Miall, & Eickhoff, 2013; Honda et al., 1998; Pascual-Leone, Grafman, & Hallett, 1994; Seidler et al., 2012). Selon Doyon et ses collaborateurs (2003), l'apprentissage de séquences motrices, en comparaison avec l'exécution de

tâches qui requièrent une adaptation motrice, active plutôt un système cortico-striatal et, de manière moins importante, le cervelet. Cette hypothèse est d'ailleurs appuyée par les données récentes d'une méta-analyse (Hardwick et al., 2013). Par ailleurs, l'intensité avec laquelle ces différentes structures sont impliquées varie selon la phase d'apprentissage en cours (Doyon et al., 2003; Knowlton et al., 2017), soit les phases d'apprentissage rapide ou lent (Karni et al., 1998).

Les propriétés de neuroplasticité de l'aire M1 lui confèrent un rôle d'intérêt dans l'apprentissage moteur. Depuis la mise en évidence de l'*homunculus* de Penfield (Penfield & Boldrey, 1937), il est bien connu que M1 présente une topographie structurelle et fonctionnelle sur laquelle est représenté chacun des muscles du corps humain en fonction de la précision des mouvements pouvant être évoqués par ces muscles (Sanes & Donoghue, 1997). Au cours de l'exécution de la tâche SRT, la plasticité de M1 se traduit par une expansion graduelle des représentations corticales motrices (Classen, Liepert, Wise, Hallett, & Cohen, 1998; Pascual-Leone et al., 1994). Cette réorganisation nécessiterait un certain équilibre dynamique entre les systèmes excitateurs glutamatergiques et inhibiteurs GABAergiques impliqués dans la LTP et la LTD, deux mécanismes de plasticité dépendants de l'activité neuronale qui contribuent aux modifications synaptiques des connexions horizontales largement présentes en M1 (Sanes & Donoghue, 2000).

La composante ERN mesurée au cours de la tâche SRT

Une multitude d'investigations portant sur les propriétés de l'ERN ont privilégié l'utilisation de tâches d'interférence classiques, possiblement parce que ces tâches permettent de générer un grand nombre d'erreurs chez les sujets. Toutefois, la taille de l'ERN se montrerait fiable et stable à partir d'un minimum de 6 essais erronés (Olvet & Hajcak, 2009a, 2009b), offrant ainsi la possibilité d'étudier le système de contrôle cognitif à travers d'autres paradigmes expérimentaux tels que la tâche SRT.

À notre connaissance, une seule étude a investigué les processus de contrôle cognitif tels qu'objectivés par la composante ERN au cours d'une tâche SRT classique. Dans cette étude, Ferdinand et ses collaborateurs (2008) ont comparé la taille de l'amplitude de l'ERN évoquée par les erreurs commises à la tâche entre deux groupes expérimentaux, soit un groupe préalablement informé de la présence de la séquence à apprendre (apprenants explicites) et un groupe à qui la présence de la séquence n'était pas mentionnée (apprenants implicites). Leurs résultats montrent une ERN dont l'amplitude est accrue chez les apprenants implicites en comparaison au groupe d'apprenants explicites. Pour expliquer ces résultats, les auteurs suggèrent que le groupe d'apprenants explicites, en devant appliquer la règle de l'association visuomotrice en plus de détecter et apprendre la séquence répétitive, se retrouvent en situation de double-tâche, ce qui diminuerait l'efficacité du contrôle cognitif pouvant être déployé. Il semble d'ailleurs que la pression de temps et l'intention d'apprendre soient des facteurs pouvant altérer la taille de l'ERN (Coles, Scheffers, & Holroyd, 2001).

Cela dit, aucune étude ne s'est intéressée à l'amplitude de l'ERN en relation avec l'apprentissage de la séquence motrice réalisé à la tâche SRT. Néanmoins, rappelons que la littérature sur le rôle des mécanismes d'évaluation de la performance dans l'apprentissage indique que l'amplitude de la composante ERN est modulée en fonction de l'accroissement d'un apprentissage, suggérant une adaptation dynamique des processus de contrôle cognitif. À ce sujet, la tâche SRT présente l'avantage de comporter de nombreux blocs d'apprentissage, permettant du coup de suivre minutieusement l'évolution de l'amplitude de l'ERN, et ainsi obtenir une mesure plus précise des changements survenant au niveau de l'efficacité du contrôle cognitif déployé à différents moments de cette tâche. En somme, il apparaît plausible que la performance à la tâche SRT, et plus précisément la diminution des TR au cours des nombreux blocs d'apprentissage, soit reliée aux modifications concomitantes de l'amplitude de l'ERN évoquée par les erreurs commises au cours de ces mêmes blocs.

Objectifs spécifiques de la thèse et présentation des articles

Cette thèse vise à développer et valider un paradigme expérimental permettant d'étudier les liens possibles entre la diminution persistante des capacités d'apprentissage moteur relevée chez les athlètes ayant subi de multiples CCAS et un défaut durable du système de contrôle cognitif, objectivé par une altération de la modulation de la taille de l'ERN au cours d'une tâche SRT.

Dans un premier temps, le protocole expérimental élaboré à cette fin a été validé auprès d'une population normale. Plus précisément, le premier article de cet ouvrage, de nature fondamentale, vise à :

- Investiguer, à travers une tâche de temps de réaction sérielle, le lien entre l'apprentissage moteur réalisé et les changements de l'efficacité des processus de contrôle cognitif déployés, tels qu'objectivés par la modulation de l'amplitude de l'ERN.

Notre hypothèse est la suivante :

- La différence d'amplitude de l'ERN mesurée entre les premiers et les derniers blocs d'apprentissage de la tâche SRT corrèlera positivement avec l'apprentissage de la séquence motrice. Ainsi, une ERN devenant plus ample entre le début et la fin de la tâche sera associée à une diminution des TR plus importante.

Dans un deuxième temps, nous avons procédé à l'application clinique de ce protocole expérimental chez une population d'athlètes asymptomatiques ayant subi de multiples CCAS plus de quatre mois depuis leur dernière blessure. Ainsi, le deuxième article vise à :

- Évaluer l'effet à long terme des CCAS multiples sur l'adaptation dynamique des processus de contrôle cognitif impliqués dans

l'apprentissage moteur au cours d'une tâche SRT à l'aide de l'amplitude de la composante ERN.

Nos hypothèses sont les suivantes :

- Les athlètes ayant subi des CCAS multiples, en comparaison aux athlètes contrôles sans historique de CCAS, présenteront :
 - Une diminution de l'apprentissage de la séquence motrice à la tâche SRT ;
 - Une réduction de modulation de l'amplitude de l'ERN entre les premiers et les derniers blocs d'apprentissage de la tâche.

- La différence d'amplitude de l'ERN mesurée entre les premiers et les derniers blocs d'apprentissage de la tâche SRT corrèlera positivement avec l'apprentissage de la séquence motrice. Chez les athlètes commotionnés, cela signifie que la diminution de leur capacité d'apprentissage de la séquence motrice corrèlera avec la réduction de la modulation de l'amplitude de l'ERN mesurée.

Chapitre I
Electrophysiological Correlates of Motor Sequence Learning

Electrophysiological Correlates of Motor Sequence Learning

Christelle Beaulieu[†], Marie-Ève Bourassa[†], Benoit Brisson[†],
Pierre Jolicoeur[§], & Louis De Beaumont^{†‡*}

[†]*Université du Québec à Trois Rivières*, [§]*Université de Montréal*,

^{*}*Montreal Sacred Heart Hospital Research Centre*

Paper published in *BMC Neuroscience*

Author note

- Christelle Beaulieu, Department of Psychology, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, Québec, Canada. christelle.beaulieu@uqtr.ca
- Marie-Ève Bourassa, Department of Psychology, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, Québec, Canada.
- Benoit Brisson, Department of Psychology, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, Québec, Canada. : benoit.brisson@uqtr.ca
- Pierre Jolicoeur, Department of Psychology, Université de Montréal, Montréal, Canada. pierre.jolicoeur@umontreal.ca
- Louis De Beaumont, Department of Psychology, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, Canada. Louis.Debeaumont@uqtr.ca

Correspondence concerning this manuscript should be addressed to Louis De Beaumont, Department of Psychology, Université du Québec à Trois Rivières C.P. 500, Trois Rivières, Québec, Canada, G9A 5H7. Electronic mail may be sent to Louis.Debeaumont@uqtr.ca

Abstract

Background: The *Error-related negativity* (ERN) is a component of the event-related brain potentials elicited by error commission. The ERN is thought to reflect cognitive control processes aiming to improve performance. As previous studies showed a modulation of the ERN amplitude throughout the execution of a learning task, this study aims to follow the dynamic changes of the ERN response in relation with concomitant motor sequence learning using a serial reaction time (SRT) task. **Methods:** Twenty-two healthy participants completed a SRT task during which continuous EEG activity was recorded. The SRT task consists of series of stimulus-response pairs and involves motor learning of a repeating sequence. Learning was computed as the difference in mean response time between the last sequence block and the last random blocks that immediately follows it (sequence-specific learning). Event-related potentials were analysed to measure ERN amplitude elicited by error commission. **Results:** Mean ERN amplitude difference between the first four learning blocks and the last four learning blocks of the SRT task correlated significantly with motor sequence learning as well as with overall response time improvement, such that those participants whose ERN amplitude most increased through learning blocks were also those who exhibited most SRT task improvements. In contrast, neither sequence-specific learning nor overall response time improvement across learning blocks were found to be related to averaged ERN amplitude from all learning blocks. Findings from the present study suggest that the dynamic evolution of the ERN amplitude over the course of the SRT task, as opposed to the averaged ERN amplitude from all learning blocks, more accurately

predicts learning of a motor sequence. These findings propose an improved electrophysiological marker to index change in cognitive control efficiency during motor sequence learning.

Keywords: Event-Related Potentials (ERPs); Error-related Negativity (ERN); Cognitive Control; Motor learning; Serial reaction time task

Background

Cognitive control refers to the ability to adopt goal-directed behaviors by regulating cognitive processes. It is a system linked to higher-level cognitive functions such as attention, planning, inhibition, and cognitive flexibility [1]. It contributes to the detection of conflict situations and erroneous responses in order to allocate cognitive resources to the implementation of adaptive strategies [2, 3].

A neurophysiological correlate of such cognitive control system was first observed by Hohnsbein, Falkenstein, Hoormann and Blanke [4] in what they called the Error Negativity (Ne), which is now also commonly referred to as the Error-related Negativity [ERN; 5]. The ERN is a component of the event-related brain potential (ERP) elicited by error commission. It is generally known as an index of the evaluative processes of cognitive control involved in one's own performance monitoring [2, 4, 5]. This component is usually maximal at central and frontocentral electrode positions (Cz and FCz in the standard 10–10 system of electroencephalogram (EEG) electrode placement)

and appears as a negative deflection that peaks within 0–100 ms following an erroneous overt response. Frequency-domain studies suggest that anterior theta (4–8 Hz) EEG activity could underlie the generation of this ERP waveform [6-9].

The mismatch hypothesis was the first of three influential theories attempting to account for the nature and role of the ERN in relation to cognitive control [4, 5]. The latter theory suggests that a comparator system continuously evaluates the similarities between the neural representations of the initiated response and the correct response. When the subject makes an erroneous response, a discrepancy between these neural representations is perceived, which generates the ERN. In the reinforcement learning theory [10], performance monitoring relies on the evaluation of the action outcome, that is either better or worse than expected. The ERN would thus occur when expectations are violated. The authors argue that the processes underlying this component contribute to the initiation of adaptive strategies that enables the correction or reduction of the number of errors. Alternatively, the conflict monitoring hypothesis [2] proposes that the error-related waveform is rather elicited by a simultaneous activation of more than one incompatible responses in a conflict situation, as it is the case in experimental paradigms such as the Stroop or the Eriksen Flanker paradigm [11, 12], that manipulate the congruency between stimulus and response. The ERN would thus reflect a monitoring process that signals the need for an increased control on actions in order to maintain adequate performance levels.

Studies focusing on the neural generator of the error-related activity point to the anterior cingulate cortex (ACC) and the supplementary motor area as the probable neuronal generators of the ERN [SMA; 10, 13]. Both the reinforcement learning and the conflict monitoring theories argue for a predominant role of the ACC in the generation of the ERN. The former proposes that the mesencephalic dopamine system contributes to learning via phasic transmissions of dopamine to the prefrontal cortex, resulting in a reinforcement signal. However, an action outcome worse than expected reduces this reinforcement signal, leading to ACC-regulated disinhibition of motor neurons, which generate the error-related activity recording on the scalp [10]. For the latter, the ERN occurs when a conflict in response activation is detected and reflects a signal transmitted by the ACC to the prefrontal cortex for higher-level cognitive functions [2, 14].

In the last two decades, research on factors modulating the ERN response has received a growing interest. The motivational significance of an error has been suggested as a powerful mediator of the ERN response [5, 11]. In parallel, studies showed that the amplitude of the ERN predicts post-error slowing [15] and that both amplitude and latency of the ERN are associated with a subsequent correction of a committed error [16-18]. Taken together, these results suggest that cognitive operations reflected by the ERN support the initiation of top-down processes aiming to improve performance.

In neurologically intact participants, studies showed that psychological symptoms such as anxiety and negative affect, personality traits such as impulsiveness, and even variables such as «level of satisfaction toward life», predict individual differences in cognitive control efficiency and ERN amplitude [19-22]. The ERN waveform component was also measured in clinical populations suspected to present with cognitive control alterations. Notably, obsessive-compulsive disorder (OCD) patients exhibit significantly increased ERN amplitude [23], whereas similar experimental paradigms applied to schizophrenia as well as traumatic brain injury (TBI) rather elicited ERN waveform components of smaller amplitude [24, 25]. This opposite pattern of ERN amplitude reflects the anticipated performance monitoring excess in OCD patients as opposed to performance monitoring deficiency in TBI and schizophrenic patients. Limited clinical significance, however, has been granted to ERN amplitude changes because potential associations with clinically validated symptom measures or behavioral performance have yet to be demonstrated. Knowing that the ERN is modulated by a variety of factors (extraneous to clinical symptomatology) that may continuously evolve during task performance, a close monitoring of the dynamic change of the ERN component throughout task performance could help improve its association with behavioral performance scores, thereby improving its clinical utility.

The serial reaction time task (SRT) has been used to generate clearly discernible ERN waveform components to erroneous response. A SRT task consists of a series of stimulus-response pairs and often involves implicit (i.e., participants are not informed

about the existence of the sequence) motor learning of a repeating motor sequence arranged in blocks inserted in otherwise random sequence blocks. In this task, learning is characterized by a progressive reduction in response time (RT) as participants complete a series of learning blocks relative to random sequence blocks. The rapid execution and short response-stimulus intervals in this paradigm increase the number of effective observations and can promote the generation of errors when a presented sequence deviates from a learned sequence. A study by Holroyd and Coles [10] looked at the modulation of the ERN relative to dynamic learning in a probabilistic learning task. Results from correlational analyses showed that the amplitude of the ERN tended to increase with the number of learning blocks. These results suggest that a motor sequence learning task including numerous learning blocks, such as the SRT task proposed by Perez, Wise, Willingham and Cohen [26], may allow one to follow the dynamic changes of the ERN response in relation with concomitant behavioral performance modifications.

Perhaps the most advantageous feature of the SRT task to investigate ERN brain response with concomitant learning is the ability to discriminate sequence-specific learning from general RT improvements. Sequence-specific learning is reflected in RT difference between the last sequence-learning block and the random block that immediately follows it, such that adequate control for habituation effects with the task procedure, overall key press facilitation, motivational effects, as well as vigilance or fatigue is provided. Such sequence-specific learning measure has proved to be strongly associated with neurophysiological measures of primary motor cortex (M1) synaptic

plasticity [27], a relation that could not be established with traditional motor sequence learning effects (i.e., computing RT differences between the first learning block and the last learning block). Along those lines, no study has looked at the association between sequence-specific learning and dynamic ERN amplitude changes from early learning blocks to late learning blocks. Here, we explore the possibility that participants with greater ERN amplitude in late learning blocks relative to early learning blocks will be those who exhibit most sequence-specific motor learning.

Results

Behavioral Results

Averaged mean RT given by the participants for each block of the SRT task are presented in Figure 1. As expected, significant RT improvements were found when comparing the first learning block with the last learning block (S1-S10) ($t(21) = 5.998$; $p < .001$), as well as when computing sequence-specific learning (R4-S10) ($t(21) = 4.651$; $p < .001$). Mean RT recorded for S₁₋₄ significantly differed from mean RT for S₇₋₁₀ ($t(21) = 6.033$; $p < .001$). Accuracy did not vary, neither across learning blocks (S₁₋₁₀) ($t(21) = 1.447$; $p > .05$), nor across sets of learning blocks (S₁₋₄ - S₇₋₁₀) ($t(21) = .703$; $p > .05$).

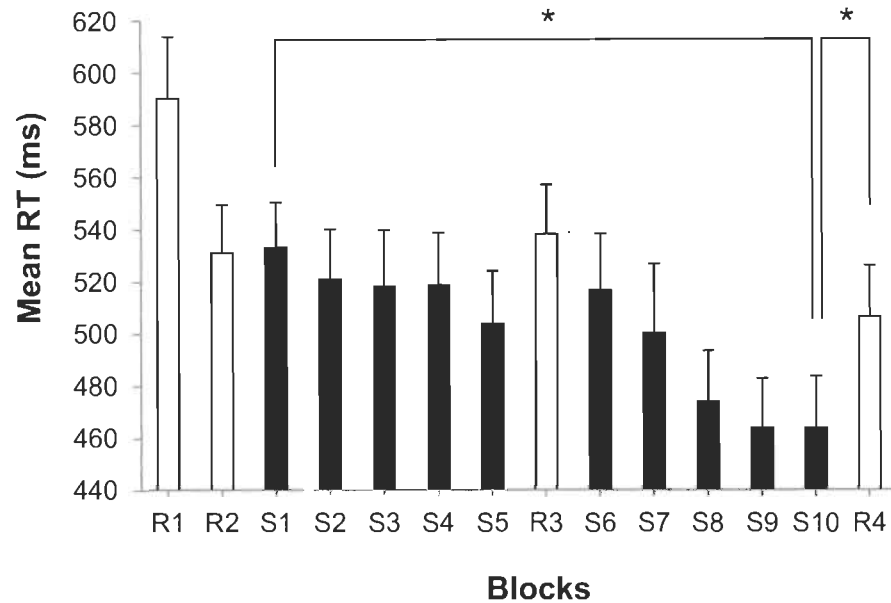


Figure 1. Mean response time (RT) in random (R₁₋₄) and learning block (S₁₋₁₀) during the SRT task. The abscissa shows block type in temporal order, and the ordinate shows mean RT. Error bars display standard error values. Asterisk (*) corresponds to $p < .001$

Electrophysiological Results

On average, subtracted ERN components (ERN - CRN) were based on 301.1 correct trials (SD= 78.23) and 17.1 error trials (SD= 9.8) per subject for the first set of learning blocks (S₁₋₄) and on 321.7 correct trials (SD= 77.29) and 18.6 error trials (SD= 9.01) per participant for the last set of learning blocks (S₇₋₁₀). The number of committed errors for S₁₋₄ varied between 6 and 51, while that for S₇₋₁₀ varied between 6 and 43. Figure 2 illustrates grand averages of subtracted ERN waveforms (ERN - CRN) estimated from pooled electrode Cz and FCz for S₁₋₄, S₇₋₁₀, and S₁₋₁₀. The latency of the ERN was found

to be significantly shorter for S_{7-10} than for S_{1-4} ($t(21) = 3.485$; $p = .002$). In contrast, ERN amplitude recordings from S_{1-4} did not significantly differ from S_{7-10} recordings ($t(21) = -1.706$; $p > .05$).

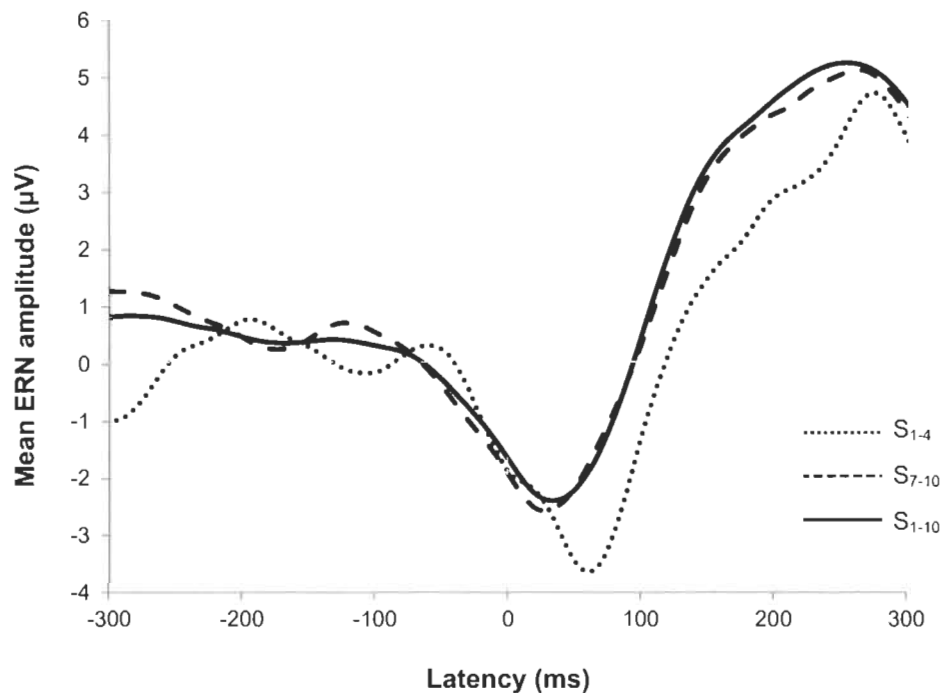


Figure 2. Grand averages of subtracted error-related negativity (ERN) waveforms (ERN - CRN) time-locked to the response. ERPs were estimated at Cz and FCz for the first four learning blocks (S_{1-4}), the last four learning blocks (S_{7-10}) and all learning blocks (S_{1-10}).

Figure 3 shows scalp topographies of the mean electric brain activity during the response-locked 18-68 ms time window across learning block conditions (i.e., S_{1-4} , S_{7-10} , S_{1-10}). The selected time window corresponds to the time span during which the grand averaged S_{1-10} ERN waveform component was of maximal amplitude.

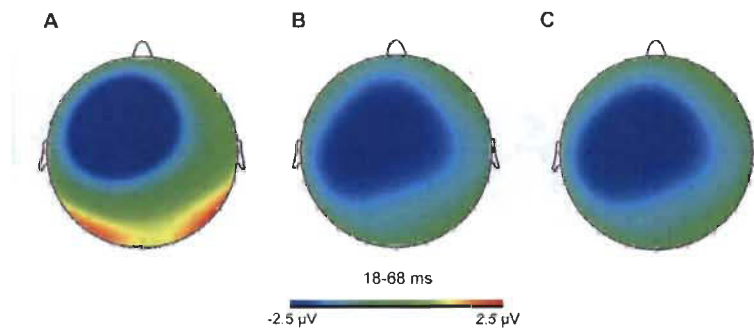


Figure 3. Scalp topographies of the subtracted error-related negativity (ERN; ERN - CRN) between 18 and 68 ms. A: For the first four learning block (S₁₋₄). **B:** For the last four learning blocks (S₇₋₁₀). **C:** For all learning blocks (S₁₋₁₀).

Correlational Analyses

For each subject, we first computed sequence-specific learning (R4-S10) and then conducted Pearson correlations with ERN amplitude difference between the first four learning blocks and the last four learning blocks (S₁₋₄ - S₇₋₁₀). The evolution of the ERN across learning blocks was found to significantly correlate with sequence-specific learning ($r = .515$; $p = .014$) (*Fig. 4a*). A similar correlational analysis looking at overall RT improvement (S1-S10) in relation with the evolution of the ERN was also significant ($r = .487$; $p = .022$) (*Fig. 4b*), such that those participants whose ERN amplitude most increased through learning blocks were also those who exhibited most SRT task improvements. In contrast, similar correlations between S₁₋₄ - S₇₋₁₀ ERN latency difference and 1- sequence-specific learning (R4-S10) ($r = -.122$; $p > .05$); 2- overall RT improvement (S1-S10) ($r = .128$; $p > .05$); and 3- S₁₋₄ - S₇₋₁₀ ERN amplitude difference ($r = -.063$; $p > .05$) were not significant. Consistent with the literature, a negative

correlation was found between the S_{1-10} mean ERN amplitude and the S_{1-10} mean response accuracy ($r = -.544$; $p = .011$) (*Fig. 4c*), such that larger ERN size is associated with better response accuracy. However, similar relations between S_{1-10} mean ERN amplitude could neither be found with sequence-specific learning (R4-S10) ($r = .192$; $p > .05$) nor overall RT improvement (S1-S10) ($r = .311$; $p > .05$).

Post-hoc analyses were conducted to assess potential associations between sequence-specific learning (R4-S10), overall RT improvement (S1-S10) and dynamic amplitude changes in ERP components implicated in early and late stages of perceptual processing. Specifically, P1 and N1 are visually evoked potentials reflecting attentional processes, while the P3 waveform component is referred to as an index of working memory updating and attentional resources allocation (Hillyard & Anllo-Vento, 1998; Polich, 2007a). P1, N1, and P3 mean amplitudes changes ($S_{1-4} - S_{7-10}$) were computed using a predefined stimulus-locked time window of 115–155 ms, 165–205 ms and 365–405 ms, respectively. The N1 and P1 amplitudes were both estimated at pooled electrodes PO7 and PO8, whereas the P3 amplitude was estimated at electrode Pz (figure 5). These electrodes were chosen as they recorded maximal brain activity for each of the targeted ERP components. ERP component changes with task progression were unrelated to sequence-specific learning (R4-S10) (P1 ($r = -.121$; $p > .05$), N1 ($r = .05$; $p > .05$) or P3 ($r = .006$; $p > .05$)). Similarly, overall RT improvement (S1-S10) did not correlate with P1 changes ($r = .149$; $p > .05$), N1 changes ($r = .109$; $p > .05$) or P3 changes ($r = -.068$; $p > .05$).

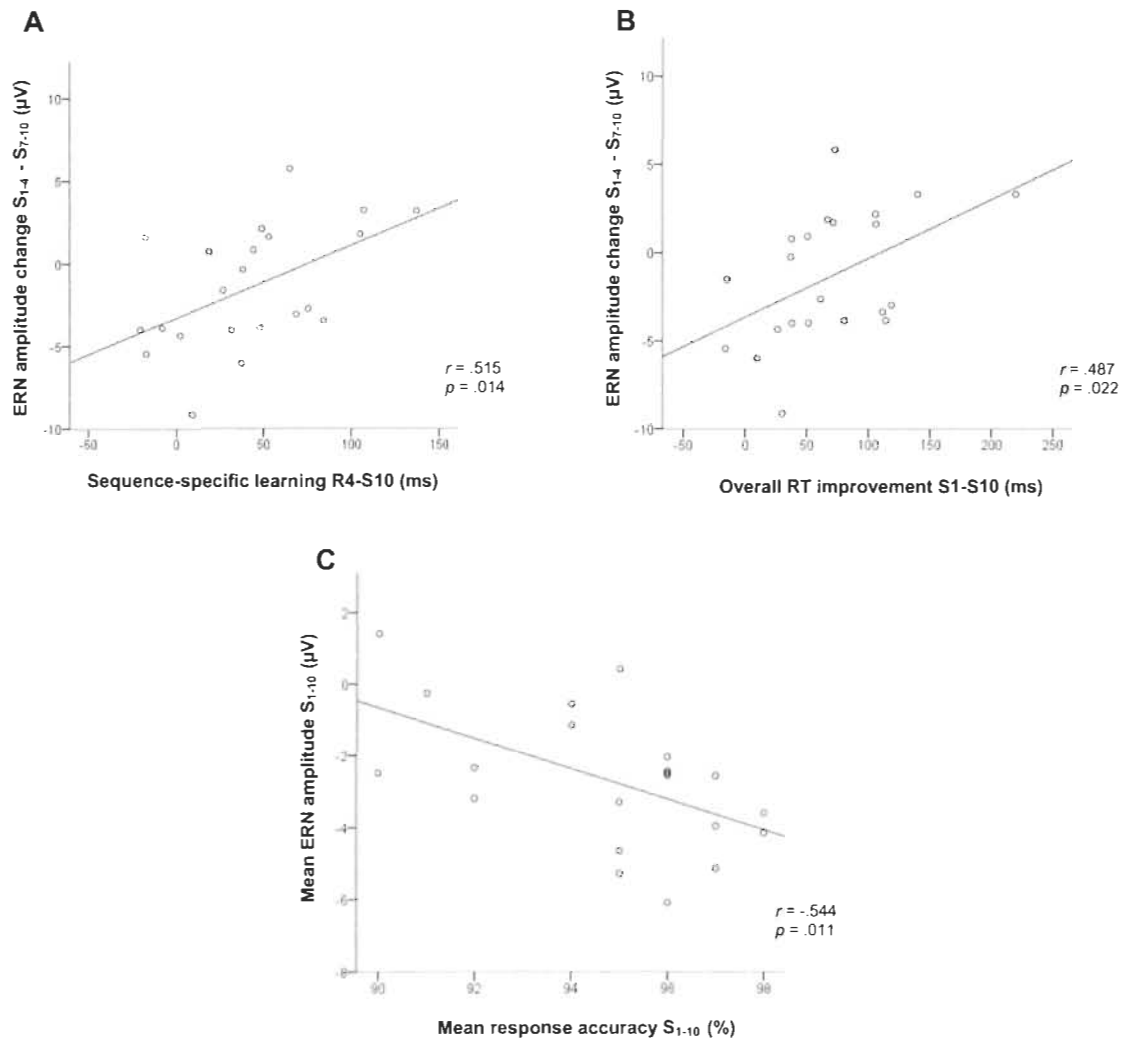


Figure 4. Correlational results. **A:** Correlation between $S_{1-4} - S_{7-10}$ ERN amplitude difference (μV) recorded at Cz and sequence-specific learning (R4-S10) (ms). **B:** Correlation between $S_{1-4} - S_{7-10}$ ERN amplitude difference (μV) recorded at Cz and overall response time (RT) improvement (S1-S10). **C:** Correlation between mean S_{1-10} ERN amplitude (μV) recorded at Cz and mean S_{1-10} response accuracy (%).

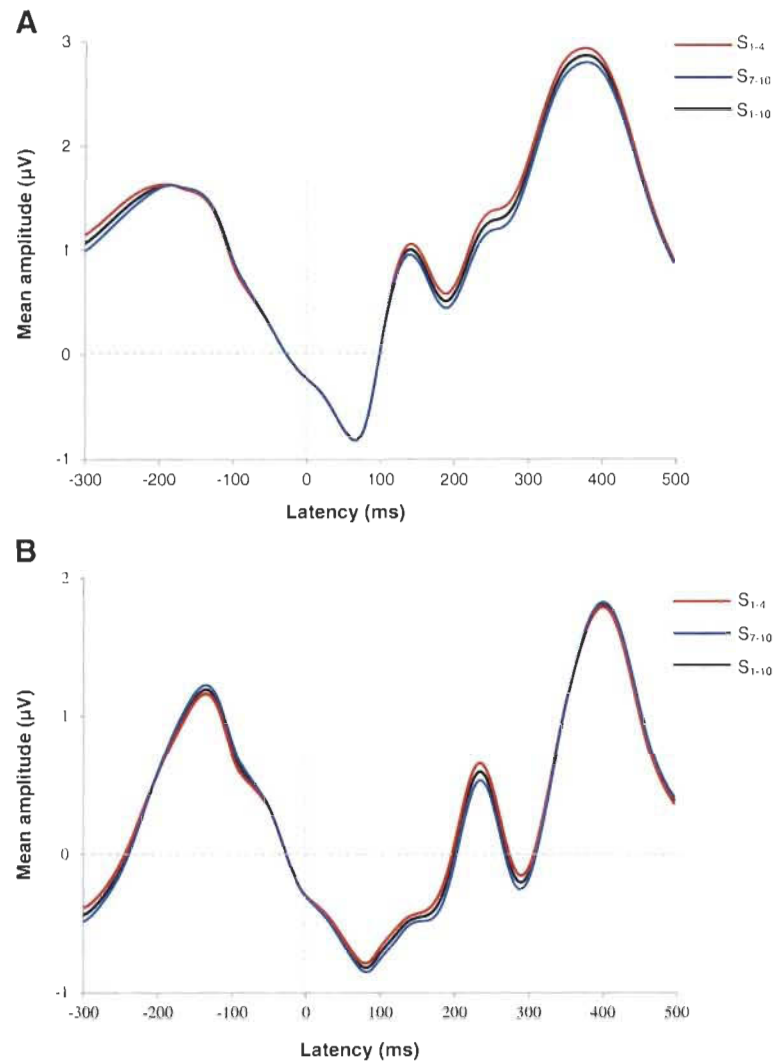


Figure 5. Grand averages of P1, N1 and P3 waveforms timelocked to the stimuli. **A:** P1 and N1 waveforms estimated at PO7 and PO8 for the first four learning blocks (S_{1-4}), the last four learning blocks (S_{7-10}) and all learning blocks (S_{1-10}). **B:** P3 waveforms estimated at Pz for the first four learning blocks (S_{1-4}), the last four learning blocks (S_{7-10}) and all learning blocks (S_{1-10}).

Discussion

The main finding of this study is the demonstration that a dynamic increase of ERN amplitude is strongly associated with RT reduction in a SRT task designed to investigate implicit motor sequence learning. Interestingly, this association with the ERN component shows some specificity given that other waveform components implicated in different stages of information processing (i.e. N1, P1, and P3) were found to be unrelated with RT improvements. The ability to predict learning of a repeating motor sequence from this ERN amplitude index significantly contrasts with conventional, grand averaged ERN amplitude or latency approaches, which revealed no association with SRT task response time [15-18, 30]. By tracking the dynamic evolution of ERN amplitude occurring at different learning stages within a SRT task procedure, findings from the present study propose an improved electrophysiological marker to index changes in cognitive control efficiency during motor sequence learning.

To our knowledge, few studies have specifically looked at the modulation of the ERN component with concomitant behavioral performance measures during a motor learning task. The demonstration that greater RT improvements at the SRT task are found in participants whose ERN amplitude increases with task progression is consistent with previous correlational evidence derived from probabilistic/perceptual studies [10, 31]. The dynamic increase in the amplitude of the ERN is thought to reflect the continuous acquisition of the ability to evaluate response errors internally within the course of a speeded task [31].

Prior studies suggest an association between mean ERN amplitude and learning strategies efficiency [15, 18]. In the current study, mean ERN amplitude derived from all learning blocks (S1-10) of the SRT task was found to be related to mean response accuracy, consistent with the notion that error monitoring might shape future behaviors intended to enhance performance [20, 32, 33]. In contrast, mean S1-10 ERN amplitude from the present study did not correlate with RT improvements on either overall learning (S1-S10) or sequence-specific learning (R4-S10) conditions. Sequence-specific RT improvements were rather found to associate exclusively with incremental ERN amplitude increase occurring with task progression. Taken together, these findings suggest that the dynamic evolution of the ERN amplitude over the course of the SRT task, as opposed to the mean ERN amplitude from all learning blocks, more accurately predicts learning of a motor sequence.

Based on the reinforcement learning theory [10], the ERN is elicited by an internal or an external feedback and represents the primary signal that an action outcome is worse than expected. This signal is then used to train the response production system to optimize performance. In contrast with feedback-dependent trial-and-error learning task, in which participants discover a stimulus-response mapping [31, 34], participants in the present study learned a repeating motor sequence based on a stimulus-response mapping presented prior to the beginning of the experiment. Participants could therefore rely on their own internal representation of the correct response to assess their performance. Accordingly, the association between dynamic ERN amplitude increase and sequence-

specific RT improvements may reflect that an error committed at the end of the task could be perceived as two errors, that is, an error in the visuomotor stimulus-response mapping and an error in the motor sequence to be executed. Alternatively, according to the mismatch hypothesis [5], the ERN is elicited when a comparator system perceives a discrepancy between the neural representation of the correct response and the initiated response. In the SRT task, the numerous repetitions of the motor sequence to execute generate learning, which may allow a stronger internalization of the correct response pattern. Therefore, for those participants who exhibit most learning at the SRT task, an error made at the end of the task may lead to a greater discrepancy between the neural representations of the correct response and the erroneous response and, consequently, to a larger ERN. In parallel, the significantly shortened ERN latency found toward the end of the SRT task can be explained by a participant foreseeing the next motor response to be executed, thus creating a time lag between response determination process and the overt motor response. Importantly, prior studies suggest that response choice rather than the motor response itself elicits the ERN [35, 36]. It therefore stands to reason that anticipation of the next finger press was greater after having completed six blocks of a repeating motor sequence, thus precipitating the generation of the ERN waveform component.

Functional connectivity variability in a healthy population could partially account for the relation found between dynamic changes of the ERN amplitude and learning of a motor sequence. Indeed, recent studies evidenced a distributed network for error

monitoring and cognitive control that capitalizes on coordinated theta oscillations for local and long-range functional connectivity [6, 37]. In parallel, synchronized theta oscillations are associated with motor performance improvement and learning-dependent synaptic plasticity mechanisms [38-40]. A recent study using a speeded flanker task found significant theta synchrony between medial frontal electrode sites — i.e. where maximal ERN activity is recorded — and left central electrode sites, respectively associated with performance monitoring and motor execution [41]. These authors suggested that this synchrony might reflect control functions during conflict resolution between competing motor activations. Along those lines, participants who showed greatest task improvements at a time estimation task exhibited larger theta connectivity from left central to mid-frontal electrode sites following feedback [42]. These findings point to the central role of efficient motor to mid-frontal connectivity in cognitive control. In keeping with these findings, scalp topographies from the present study illustrating averaged ERN recordings from 64 electrodes scattered over the scalp show a lateralization of cerebral activation toward the dominant left hemisphere. This hemispheric lateralization is spatially concordant with the dominant M1 solicited for SRT task execution. It therefore stands to reason that the relationship between sequence-specific learning and ERN amplitude could be the result of functional connectivity between involved cortical areas occurring with task execution. Previous studies have suggested that M1 synaptic plasticity mechanisms are at least partially implicated in both learning of a repeating motor sequence and concomitant functional connectivity

changes [43]. Further connectivity analyses, however, are needed to validate this hypothesis.

Several internal and external factors might modulate both ERN properties and M1 plasticity [44, 45]. A possible shared variable is the brain-derived neurotrophic factor (BDNF), a protein encoded by the BDNF gene known to influence differentiation, growth and survival of neurons, synaptic plasticity, and brain connectivity [46]. Individuals with the Val66Met variant, which significantly decreases activity-dependent BDNF protein expression, perform significantly worse than Val allele homozygotes at a motor learning task in addition to exhibiting suppressed M1 synaptic plasticity [47, 48]. Similarly, the Val66Met BDNF variant is known to detrimentally affect cognitive functions. Among them, error-monitoring processes are thought to be modulated by BDNF via connectivity mechanisms [49]. In the latter study, Val allele homozygotes exhibited larger ERN amplitude in response to error, greater error-related synchronization and stronger post-error slowing than carriers of the BDNF Val66Met polymorphism. Future studies are nonetheless required to deepen our understanding of how factors such as neural synchronization processes and BDNF gene expression modulate interplaying electrophysiological responses to error, M1 plasticity and motor learning.

Conclusion

The present study aimed to monitor dynamic changes in ERN amplitude in relation with motor sequence learning occurring within a SRT task. Our findings suggest that the increased ERN amplitude from early to late learning blocks of a repeating motor sequence is significantly associated with sequence-specific RT improvements. This electrophysiological marker of dynamic cognitive control changes offers clear advantages over typical, grand average ERN amplitude calculations as it appears to more closely associate with motor sequence learning. Future applications of this dynamic ERN amplitude index should be explored in various tasks involving learning, particularly among clinical populations experiencing cognitive control deficiencies.

Methods

Participants

Twenty-five participants completed the experiment. Data from three participants were excluded from further analysis, two for an insufficient number of committed errors (less than 6 errors) and one based on pre-determined data contamination criteria (refer to the section on event-related potentials analysis). The final sample included 12 women and 10 men aged between 18 and 29 years (mean age= 23.39; SD= 3.07). Participants who took part in the experiment were those who were not rejected after having been screened for the following exclusion criteria: Being left-handed, a medical condition requiring daily medication, a previous history of alcohol and/or substance abuse, psychiatric illness, a diagnosed learning disability, neurological history (seizure, central

nervous system neoplasm or brain tumour) or a traumatic brain injury. As the SRT task involves learning of a repeating motor sequence of finger movement, participants were also screened for rheumatic diseases. All participants were right handed and had a normal vision, before or after correction. The study was approved by the local ethics committee of the Université du Québec à Trois Rivières and all participants provided written informed consent prior to testing. Participants received a financial compensation of \$30 CDN for their participation.

Procedure

The experimental protocol included the administration of a general health questionnaire and a SRT task during which continuous EEG activity was recorded from 64 scalp electrodes. Participants came to the laboratory for a single 90-minute testing session. The health questionnaire was administered to obtain demographic as well as medical history information.

Serial Reaction Time Task

Participants were seated on a straight back chair with elbows flexed at an angle of 90°. They performed a SRT task [26] running under E-Prime 2.0 (Psychology Software Tools Inc., Sharpsburg, PA, USA). A GO signal was displayed on the computer screen and consisted of one cross and 3 dashes evenly spaced horizontally and centered on a fixation point, all appearing simultaneously. The cross and dashes were 0.34° wide and positioned at a visual angle of 5.5° and 2° to the left and at 5.5° and 2° to the right of the

fixation point. The fixation point always remained present while the position of the cross varied across trials among the 4 possible locations and indicated the required key press. Participants were instructed to respond as fast as possible to the position of the cross by pressing the corresponding key with the predetermined finger of the right hand (index finger for key 1, middle finger for key 2, ring finger for key 3, and little finger for key 4). A correct key press was required for the next trial to appear on the computer screen. RT was defined as the time interval between stimulus onset and the corresponding key press. Participants performed a total of 14 blocks separated by pauses, using the sequence structure shown in Figure 1. Ten of these 14 blocks included a repeated sequence that consisted of 10 presentations of the same 12-item sequence for a total of 120 key presses per block. Participants were instructed to perform the task only with their dominant right hand and to keep the appropriate finger on each predetermined key at all times. The two initial blocks, the eighth block and the last block consisted of stimuli presented in a random order (random blocks) that differed from the predetermined repeating sequence. The first two random blocks (R1 and R2) were provided for participants to get familiar with the task. Blocks 3 to 7 and 9 to 13 corresponded to training blocks during which participants were presented with the following predetermined, repeating 12-item sequence (sequence S: 4--2--3--1--1--3--2--1--3--4--2--4). Blocks were named according to their respective order preceded by the letter “S” for those including the repeated sequence (S1 to S10) and by the letter “R” for those presenting the stimuli in a random order (R1 to R4). Sequence-specific

learning was computed as the difference in mean RT between the last sequence block (S10) and the last random block (R4) [50], as shown in Figure 6.

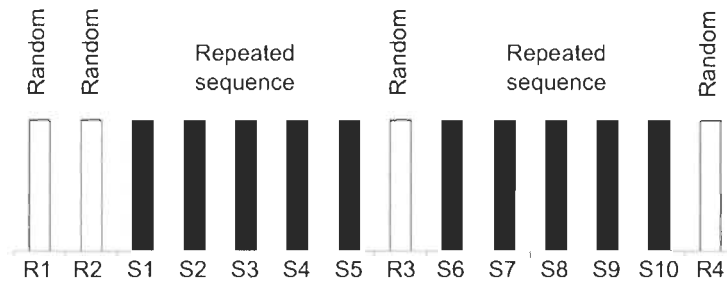


Figure 6. Graphic representation of the blocks of stimuli included in the SRT task. Blocks designated R contained a new random sequence whereas those designated S contained the same repeated sequence (see text). Learning of the repeated sequence was assessed by comparing mean response time (RT) across the last two blocks (S10 vs. R4).

Electrophysiological Data Acquisition

The EEG was recorded from 64 active Ag/AgCl electrodes (ActiCHamp, Brain Products) positioned according to the standard 10–10 system, with the exception that TP9 and TP10 electrode sites were not used, and replaced by electrodes placed at the mastoids. All electrodes were recorded with a left-mastoid reference, and the data were re-referenced offline to the algebraic average of the left and right mastoids (Luck, 2005). Additional cutaneous electrodes were used to monitor electrooculographic activity; two placed on external canthi to record the horizontal electrooculogram (HEOG) and two placed on infra/supraorbital regions to record the vertical electrooculogram (VEOG). All

electrode impedances were kept below 15 k Ω . The EEG was digitized at 500 Hz, high-pass filtered at 0.01 Hz and low-pass filtered at 225 Hz during the recording.

Event-related Potentials Analysis

Using the software Brain Vision Analyser 2.0 (Brain Products, Germany), signals were further high-pass filtered at 0.1 Hz and low-passed at 20 Hz offline. Consistent with the literature, the ERN waveform was analyzed at pooled electrodes Cz and FCz, which are in the vicinity of the peak of the scalp distribution of the ERN component, and hence typically provides an optimal site for statistical analysis in response to error commission [4, 5, 12, 31]. Trials with eye blinks (VEOG > 100 μ V), large horizontal eye movements (HEOG > 35 μ V), and/or artefacts (>80 μ V) at one of the 62 recording electrodes (64 electrodes with the exception of two reference electrodes) were excluded from further analysis using an automated screening procedure. The EEG was segmented relative to the onset of each response in the modified SRT task to create response-locked epochs of 600 milliseconds (ms) that included a 300 ms pre-response period. Epochs were baseline corrected relative to the mean signal amplitude between -200 and 0 ms prior to the response. Separate averaged waveforms were computed for error trials (ERN) and correct trials (correct-related negativity or CRN). ERN components were obtained by subtracting neurophysiological brain activity for correct trials from that elicited by error trials (i.e., ERN-CRN) (De Beaumont et al., 2013). For each subject, three ERN difference waveforms were computed: 1- averaged ERN recorded during the first four learning blocks of the modified SRT task (corresponding to blocks S1 to S4);

2- averaged ERN recorded from the last four learning blocks of the task (corresponding to blocks S7 to S10) & 3- averaged ERN recorded from all learning blocks of the task (S1 to S10). Importantly, research shows that the ERN waveform component is reliable with as few as six error trials [51, 52]. Peak amplitude of these three averaged ERN-CRN difference waveforms was determined using a semiautomatic mode as the most negative sample point recorded within a predefined time window of 0-100 ms after the response. Mean ERN amplitude (μV) was then determined as the mean value around the peak, including 12 sample points before and after the peak (for a total of 25 points), corresponding to a time window of 50 ms. The latency of ERN components corresponded to the time point at which the ERN was of maximal amplitude. ERN amplitude change during SRT task performance (as well as ERN latency change) was quantified as the difference between the averaged ERN recorded from the first four learning blocks and the averaged ERN recorded from the last four learning blocks ($S_{1-4} - S_{7-10}$).

Statistical Analyses

Paired t tests were used to compare performance scores, ERN amplitude and ERN latency recorded in the S_{1-4} learning blocks and S_{7-10} learning blocks. Two-tailed Pearson correlations were drawn in order to test potential associations between ERN amplitude change and SRT task performance improvement. $P < 0.05$ was considered to be statistically significant. All statistical analyses were conducted using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0 (IBM, United States).

Abbreviations

ACC: anterior cingulate cortex; BDNF: brain-derived neurotrophic factor; CRN: Correct-related Negativity; EEG: electroencephalogram; ERN: Error-related Negativity; ERP: event-related potential; HEOG: horizontal electrooculogram; M1: primary motor cortex; OCD: obsessive-compulsive disorder; RT: response time; SMA: supplementary motor area; SRT: serial reaction time; TBI: traumatic brain injury; VEOG: vertical electrooculogram.

Competing interests

The authors have reported no conflicts of interest.

Authors' contributions

LDB designed the experiment; CB and MEB collected and analyzed the research data; CB, LDB, PB and BB provided critical input in the preparation and edition of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

We wish to thank the Canadian Institute of Health Research (CIHR) for funding this work through grants awarded to PJ and LDB. We also want to recognize the important technical assistance of Nicolas Robitaille to this work.

References

1. Miller EK, Cohen JD: **An integrative theory of prefrontal cortex function.** *Ann Rev Neurosci* 2001, **24**:167-202.
2. Botvinick MM, Braver TS, Barch DM, Carter CS, Cohen JD: **Conflict monitoring and cognitive control.** *Psychol Rev* 2001, **108**:624-652.
3. Kerns JG, Cohen JD, MacDonald AW, III, Cho RY, Stenger VA, Carter CS: **Anterior Cingulate Conflict Monitoring and Adjustments in Control.** *Science* 2004, **303**:1023-1026.
4. Hohnsbein J, Falkenstein M, Hoormann J, Blanke L: **Effects of crossmodal divided attention on late ERP components: I. Simple and choice reaction tasks.** *Electroen Clin Neuro* 1991, **78**:438-446.
5. Gehring WJ, Goss B, Coles MGH, Meyer DE, Donchin E: **A Neural System for Error-Detection and Compensation.** *Psychol Sci* 1993, **4**:385-390.
6. Cavanagh JF, Cohen MX, Allen JJB: **Prelude to and resolution of an error: EEG phase synchrony reveals cognitive control dynamics during action monitoring.** *J Neurosci* 2009, **29**:98-105.
7. Keil J, Weisz N, Paul-Jordanov I, Wienbruch C: **Localization of the magnetic equivalent of the ERN and induced oscillatory brain activity.** *NeuroImage* 2010, **51**:404-411.
8. Luu P, Tucker DM, Makeig S: **Frontal midline theta and the error-related negativity: Neurophysiological mechanisms of action regulation.** *Clin Neurophysiol* 2004, **115**:1821-1835.
9. Trujillo LT, Allen JJB: **Theta EEG dynamics of the error-related negativity.** *Clin Neurophysiol* 2007, **118**:645-668.
10. Holroyd CB, Coles MGH: **The neural basis of human error processing: Reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity.** *Psychol Rev* 2002, **109**:679-709.
11. Hajcak G, Moser JS, Yeung N, Simons RF: **On the ERN and the significance of errors.** *Psychophysiology* 2005, **42**:151-160.
12. Larson MJ, Clayson PE, Farrer TJ: **Performance monitoring and cognitive control in individuals with mild traumatic brain injury.** *J Int Neuropsych Soc* 2012, **18**:323-333.

13. Dehaene S, Posner MI, Tucker DM: **Localization of a Neural System for Error-Detection and Compensation.** *Psychol Sci* 1994, **5**:303-305.
14. Yeung N, Botvinick MM, Cohen JD: **The Neural Basis of Error Detection: Conflict Monitoring and the Error-Related Negativity.** *Psychol Rev* 2004, **111**:931-959.
15. Debener S, Ullsperger M, Siegel M, Fiehler K, von Cramon DY, Engel AK: **Trial-by-trial coupling of concurrent electroencephalogram and functional magnetic resonance imaging identifies the dynamics of performance monitoring.** *J Neurosci* 2005, **25**:11730-11737.
16. Fiehler K, Ullsperger M, von Cramon DY: **Electrophysiological correlates of error correction.** *Psychophysiology* 2005, **42**:72-82.
17. Hoffmann S, Falkenstein M: **Independent component analysis of erroneous and correct responses suggests online response control.** *Hum Brain Mapp* 2010, **31**:1305-1315.
18. Rodriguez-Fornells A, Kurzbuch AR, Munte TF: **Time course of error detection and correction in humans: neurophysiological evidence.** *J Neurosci* 2002, **22**:9990-9996.
19. Chang W-P, Davies PL, Gavin WJ: **Individual differences in error monitoring in healthy adults: Psychological symptoms and antisocial personality characteristics.** *Eur J Neurosci* 2010, **32**:1388-1396.
20. Hajcak G, McDonald N, Simons RF: **To err is autonomic: Error-related brain potentials, ANS activity, and post-error compensatory behavior.** *Psychophysiology* 2003, **40**:895-903.
21. Larson MJ, Good DA, Fair JE: **The relationship between performance monitoring, satisfaction with life, and positive personality traits.** *Biol Psychol* 2010, **83**:222-228.
22. Luu P, Collins P, Tucker DM: **Mood, personality, and self-monitoring: Negative affect and emotionality in relation to frontal lobe mechanisms of error monitoring.** *J Exp Psychol Gen* 2000, **129**:43-60.
23. Mathalon DH, Fedor M, Faustman WO, Gray M, Askari N, Ford JM: **Response-monitoring dysfunction in schizophrenia: An event-related brain potential study.** *J Abnorm Psychol* 2002, **111**:22-41.

24. De Beaumont L, Beauchemin M, Beaulieu C, Jolicoeur P: **Long-term attenuated electrophysiological response to errors following multiple sports concussions.** *J Clin Exp Neuropsych* 2013, **35**:596-607.
25. Gehring WJ, Himle J, Nisenson LG: **Action-monitoring dysfunction in obsessive-compulsive disorder.** *Psychol Sci* 2000, **11**:1-6.
26. Perez MA, Wise SP, Willingham DT, Cohen LG: **Neurophysiological mechanisms involved in transfer of procedural knowledge.** *J Neurosci* 2007, **27**:1045-1053.
27. De Beaumont L, Tremblay S, Poirier J, Lassonde M, Theoret H: **Altered bidirectional plasticity and reduced implicit motor learning in concussed athletes.** *Cereb Cortex* 2012, **22**:112-121.
28. Hillyard SA, Anllo-Vento L: **Event-related brain potentials in the study of visual selective attention.** *P Natl Acad Sci USA* 1998, **95**:781-787.
29. Polich J: **Updating p300: An integrative theory of P3a and P3b.** *Clin Neurophysiol* 2007, **118**:2128-2148.
30. Hoffmann S, Falkenstein M: **Predictive information processing in the brain: errors and response monitoring.** *Int J Psychophysiol* 2012, **83**:208-212.
31. Krigolson OE, Pierce LJ, Holroyd CB, Tanaka JW: **Learning to become an expert: reinforcement learning and the acquisition of perceptual expertise.** *J Cognitive Neurosci* 2009, **21**:1834-1841.
32. Pieters GLM, de Bruijn ERA, Maas Y, Hulstijn W, Vandereycken W, Peuskens J, Sabbe BG: **Action monitoring and perfectionism in anorexia nervosa.** *Brain Cogn* 2007, **63**:42-50.
33. Riesel A, Weinberg A, Moran T, Hajcak G: **Time course of error-potentiated startle and its relationship to error-related brain activity.** *Journal of Psychophysiology* 2013, **27**:51-59.
34. Hammer A, Heldmann M, Münte TF: **Errorless and errorful learning of face-name associations: An electrophysiological study.** *Biol Psychol* 2013, **92**:169-178.
35. Falkenstein M, Hoormann J, Christ S, Hohnsbein J: **ERP components on reaction errors and their functional significance: A tutorial.** *Biol Psychol* 2000, **51**:87-107.

36. Wiersema JR, van der Meere JJ, Roeyers H: **Developmental changes in error monitoring: An event-related potential study.** *Neuropsychologia* 2007, **45**:1649-1657.
37. Cohen MX: **Error-related medial frontal theta activity predicts cingulate-related structural connectivity.** *NeuroImage* 2011, **55**:1373-1383.
38. Caplan JB, Madsen JR, Schulze-Bonhage A, Aschenbrenner-Scheibe R, Newman EL, Kahana MJ: **Human θ Oscillations Related to Sensorimotor Integration and Spatial Learning.** *J Neurosci* 2003, **23**:4726-4736.
39. Perfetti B, Moissello C, Landsness EC, Kvint S, Pruski A, Onofri M, Tononi G, Ghilardi MF: **Temporal evolution of oscillatory activity predicts performance in a choice-reaction time reaching task.** *J Neurophysiol* 2011, **105**:18-27.
40. Ziemann U, Iliać TV, Pauli C, Meintzschel F, Ruge D: **Learning Modifies Subsequent Induction of Long-Term Potentiation-Like and Long-Term Depression-Like Plasticity in Human Motor Cortex.** *J Neurosci* 2004, **24**:1666-1672.
41. Nigbur R, Cohen MX, Ridderinkhof KR, Stürmer B: **Theta dynamics reveal domain-specific control over stimulus and response conflict.** *J Cognitive Neurosci* 2012, **24**:1264-1274.
42. Luft CD, Nolte G, Bhattacharya J: **High-learners present larger mid-frontal theta power and connectivity in response to incorrect performance feedback.** *J Neurosci* 2013, **33**:2029-2038.
43. Sanes JN, Donoghue JP: **Plasticity and primary motor cortex.** *Annu Rev Neurosci* 2000, **23**:393-415.
44. Ridding MC, Ziemann U: **Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects.** *J Physiol* 2010, **588**:2291-2304.
45. van Noordt SJR, Segalowitz SJ: **Performance monitoring and the medial prefrontal cortex: A review of individual differences and context effects as a window on self-regulation.** *Front Hum Neurosci* 2012, **6**.
46. Cohen-Cory S, Kidane AH, Shirkey NJ, Marshak S: **Brain-derived neurotrophic factor and the development of structural neuronal connectivity.** *Dev Neurobiol* 2010, **70**:271-288.

47. Cheeran B, Talelli P, Mori F, Koch G, Suppa A, Edwards M, Houlden H, Bhatia K, Greenwood R, Rothwell JC: **A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS.** *J Physiol* 2008, **586**:5717-5725.
48. McHughen SA, Rodriguez PF, Kleim JA, Kleim ED, Crespo LM, Procaccio V, Cramer SC: **BDNF Val⁶⁶Met polymorphism influences motor system function in the human brain.** *Cereb Cortex* 2010, **20**:1254-1262.
49. Beste C, Kolev V, Yordanova J, Domschke K, Falkenstein M, Baune BT, Konrad C: **The role of the BDNF Val66Met polymorphism for the synchronization of error-specific neural networks.** *J Neurosci* 2010, **30**:10727-10733.
50. Willingham DB, Wells LA, Farrell JM, Stemwedel ME: **Implicit motor sequence learning is represented in response locations.** *Mem Cognition* 2000, **28**:366-375.
51. Olvet DM, Hajcak G: **Reliability of error-related brain activity.** *Brain Res* 2009, **1284**:89-99.
52. Olvet DM, Hajcak G: **The stability of error-related brain activity with increasing trials.** *Psychophysiology* 2009, **46**:957-961.

Chapitre II

Long-term Effects of Concussions on Psychomotor Speed and Cognitive Control
Processes during Motor Sequence Learning.

Long-term Effects of Concussions on Psychomotor Speed and Cognitive Control
Processes during Motor Sequence Learning

Christelle Beaulieu[†], Alexandre Turcotte-Giroux[†], Frédérique Carrier-Toutant[†],
Benoit Brisson[†], Pierre Jolicoeur[§], & Louis De Beaumont^{†*}

[†]*Université du Québec à Trois Rivières*, [§]*Université de Montréal*,

^{*}*Montreal Sacred Heart Hospital Research Centre*

Published in the *Journal of Psychophysiology*

Authors' note

- Christelle Beaulieu, Department of Psychology, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, Québec, Canada. christelle.beaulieu@uqtr.ca
- Alexandre Turcotte-Giroux, Department of Biology, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, Québec, Canada. alexandre.turcotte.giroux@uqtr.ca
- Frédérique Carrier-Toutant, Department of Psychology, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, Québec, Canada. frederike.carrier.toutant@uqtr.ca
- Benoit Brisson, Department of Psychology, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, Québec, Canada. : benoit.brisson@uqtr.ca
- Pierre Jolicoeur, Department of Psychology, Université de Montréal, Montréal, Canada. pierre.jolicoeur@umontreal.ca
- Louis De Beaumont, Department of Psychology, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, Canada. Louis.Debeaumont@uqtr.ca

Correspondence concerning this manuscript should be addressed to Louis De Beaumont, Department of Psychology, Université du Québec à Trois Rivières C.P. 500, Trois Rivières, Québec, Canada, G9A 5H7. Electronic mail may be sent to Louis.Debeaumont@uqtr.ca

Abstract

Background: In asymptomatic multiple-concussion athletes, studies evidenced long-term impairments in psychomotor speed, motor sequence learning and cognitive control processes, as indexed by the Error Negativity (Ne), also commonly referred to as the Error-related Negativity (ERN). In healthy controls, motor sequence learning during a Serial Reaction Time (SRT) task is associated with an increase in Ne/ERN amplitude. **Objective:** To investigate whether concussion effects on cognitive control are associated to sequence learning changes in asymptomatic multi-concussion athletes. **Method:** Thirty-seven athletes (18 nonconcussed; 19 concussed) completed a SRT task during which continuous EEG activity was recorded. Ne/ERN amplitude modulation from early to late learning blocks of the task was measured. Median reaction times were computed to assess psychomotor speed and motor sequence learning. **Results:** Psychomotor speed was significantly reduced in concussed athletes. Accentuated Ne/ERN amplitude from early to late learning blocks significantly correlated with motor sequence learning in nonconcussed athletes. In contrast, Ne/ERN amplitude was found to decrease significantly with task progression in concussed athletes who nonetheless achieved normal motor sequence learning. **Conclusions:** Multiple concussions detrimentally affect psychomotor speed. Unlike nonconcussed athletes, motor sequence learning in multi-concussion athletes was not associated with Ne/ERN amplitude modulation, indicating that cognitive control processes do not centrally contribute to learning of a motor sequence after repeated concussions.

Key words : Concussions, Error Negativity (Ne), Error-related Negativity (ERN), Serial Reaction Time task (SRTT), Reaction time (RT), motor sequence learning, cognitive control

Introduction

The last decade of sport-related concussion research has provided us with compelling evidence of the long term and cumulative effects of concussions (De Beaumont, Henry, & Gosselin, 2012). In young concussed athletes, investigation tools of brain function with ever-increasing sensitivity have enabled researchers to reveal persistent subclinical alterations affecting cognitive functions such as performance monitoring, short-term memory retention and attentional processes (De Beaumont, Beauchemin, Beaulieu, & Jolicoeur, 2013; De Beaumont, Brisson, Lassonde, & Jolicoeur, 2007; Gaetz, Goodman, & Weinberg, 2000; Gosselin et al., 2012; Gosselin, Thériault, Leclerc, Montplaisir, & Lassonde, 2006; Lavoie, Dupuis, Johnston, Leclerc, & Lassonde, 2004; Pontifex, O'Connor, Broglio, & Hillman, 2009; Theriault, De Beaumont, Gosselin, Filipinni, & Lassonde, 2009; Theriault, De Beaumont, Tremblay, Lassonde, & Jolicoeur, 2011). Persistent subclinical alterations affecting the affective and motor spheres have also been found (Cavanaugh, Guskiewicz, & Stergiou, 2005; Chen, Johnston, Petrides, & Ptito, 2008; De Beaumont, Tremblay, Poirier, Lassonde, & Theoret, 2012). All these alterations are typically found to persist well beyond the resolution of post-concussion symptoms and despite normal performance on gold standard neuropsychological tests. However, the recent use of computerized

neurocognitive tasks has provided increased sensitivity to the long-term effects of concussion on cognitive function. Indeed, evidence of slower reaction times in asymptomatic concussed athletes have emerged (Broglia, Macciocchi, & Ferrara, 2007; Ellemberg, Leclerc, Couture, & Daigle, 2007; Warden et al., 2001). These computer-based simple reaction time tasks offer three main advantages over typical paper-pencil neuropsychological tests of information processing speed. Firstly, computerized testing greatly improves response time resolution. Secondly, testing over multiple blocks of trials enables one to track performance improvements with training with improved accuracy. Thirdly, computerized testing allows one to simultaneously record concussion-sensitive event-related potentials (ERP) in order to study the architecture of cognitive processing with millisecond resolution.

Event-related brain potentials (ERPs) proved to be a particularly useful tool in assessing persistent neurophysiological indices of alterations of higher-order cognitive function after concussion (De Beaumont et al., 2007; De Beaumont et al., 2009; Gaetz et al., 2000; Gosselin et al., 2006; Theriault et al., 2009; Theriault et al., 2011). Recently, significant alterations of the Error-related negativity (ERN) waveform component have been evidenced in asymptomatic concussed athletes (De Beaumont et al., 2013; Pontifex et al., 2009). First observed by Hohnsbein, Falkenstein, Hoormann, and Blanke (1991) in what they called the Error negativity (Ne), this response-locked component is elicited by error generation and is thought of as an objective index of the evaluative processes of cognitive control involved in one's own performance monitoring (Botvinick, Braver,

Barch, Carter, & Cohen, 2001; Gehring, Goss, Coles, Meyer, & Donchin, 1993). The Ne/ERN is thought to reflect cognitive operations that support the initiation of top-down processes aiming to improve performance (Debener et al., 2005; Fiehler, Ullsperger, & von Cramon, 2005; Hoffmann & Falkenstein, 2010; Rodríguez-Fornells, Kurzbuch, & Münte, 2002) and promote learning (Beaulieu, Bourassa, Brisson, Jolicoeur, & De Beaumont, 2014; Krigolson, Pierce, Holroyd, & Tanaka, 2009; van der Helden, Boksem, & Blom, 2010). A study from our group (De Beaumont et al., 2013) showed that relative to nonconcussed teammates, multi-concussion asymptomatic athletes exhibit a significant Ne/ERN amplitude reduction and this result pattern was shown to worsen with additional concussions. Importantly, these Ne/ERN findings were gathered from two distinct experimental paradigms not primarily designed to reflect cognitive control. Nonetheless, the results replicated a previous study that highlighted persistent Ne/ERN amplitude reduction following concussion in high-conflict situations (i.e., in a modified flanker task) (Pontifex et al., 2009). These findings suggest that concussion detrimentally affects the Ne/ERN brain response elicited by various cognitive tasks involving overt errors. The clinical significance of these findings remains limited, however, as potential links between long-term Ne/ERN amplitude changes after concussion and clinically valid cognitive function alterations have yet to be demonstrated.

A recent study conducted in healthy controls, however, allowed us to relate online motor sequence learning during a Serial Reaction Time (SRT) task to a concomitant

increase in Ne/ERN amplitude (Beaulieu et al., 2014). That is, participants who exhibited most online motor sequence learning were also those whose Ne/ERN amplitude most increased during the task. In parallel, young, multi-concussion athletes tested more than nine months after their last concussions exhibited significant motor sequence learning reductions when they performed an equivalent SRT task (De Beaumont, Tremblay, et al., 2012).

Here, we tested whether concussion effects on cognitive control could be linked to known psychomotor speed and sequence learning changes in a group of asymptomatic multi-concussion athletes. We used the amplitude of the Ne/ERN component as an electrophysiological marker of cognitive control and performance scores at a classic SRT task to assess psychomotor speed and motor sequence learning. The association between cognitive control efficiency, as reflected by Ne/ERN amplitude change through the task, and online motor sequence learning was also assessed. We hypothesized that relative to their nonconcussed teammates, athletes with a history of multiple concussions would exhibit significantly slower psychomotor speed, reduced motor sequence learning, and an altered pattern of Ne/ERN amplitude change from early to late learning block of the SRT task. Finally, the latter concussion-related electrophysiological anomalies would be linked to poorer motor performance.

Methods

Participants

Participants who took part in this study were all active male players from Canadian football, hockey, or soccer university and college teams. They were recruited with the help of their athletic trainer. The inclusion criteria included: being aged between 18 and 25, never having sustained any sport concussion (control group) or having sustained two or more sport concussions (experimental group) more than four months prior to testing. Concussed athletes had to be asymptomatic at the time of testing reporting very few (if any) subjective symptoms on the Post-Concussion Symptom Scale (total score < 30; Lovell et al., 2006). All participants had normal visual acuity (either with or without correction). The following exclusion criteria were applied: left handedness, a medical condition requiring daily medication, a previous history of alcohol and/or substance abuse, psychiatric illness, a diagnosed learning disability, neurological history (seizure, central nervous system neoplasm, or brain tumour) or a traumatic brain injury unrelated to sports. Exclusion criteria also included rheumatic diseases, as the SRT task required repetitive finger movements. From the 42 athletes who took part in this study, data from five participants were excluded from further analyses, three for an insufficient number of committed errors (less than 6 errors) and two based on pre-determined data contamination criteria (refer to the section on event-related potentials analysis). The final sample included 37 men aged between 18 and 24. The study was approved by the local ethics committee of the Université du Québec à Trois Rivières and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All participants provided written

informed consent prior to testing. Participants received a financial compensation of \$50 CDN for their participation.

The study included two groups. The control group consisted of 18 athletes who presented with no prior history of concussion. The experimental group consisted of 19 athletes who reported having sustained at least two concussions (number of concussions ranged from 2 to 5; mean number of concussions was 2.6 ± 0.8) that occurred more than four months prior to testing (mean time since last concussion: 20.3 ± 11.1 months). Groups were equivalent according to age ($t_{36} = .600$; $p = .55$; control athletes: 20.9 ± 2.1 years; concussed athletes: 20.5 ± 1.6 years), level of education ($t_{36} = .754$; $p = .46$; control: 14.3 ± 2 years; concussed: 13.8 ± 1.5 years) and total score on the Post-Concussion Symptom Scale ($t_{36} = -.83$; $p = .76$; control athletes: mean total score = 10.2 ± 8.2 ; concussed athletes: mean total score = 11.1 ± 8.4). A standardized concussion history interview was administered to all participants to obtain detailed information about the number of previous concussions and if any, the approximate date of each concussion, the description of the incident(s), and the nature and duration of post-concussion markers of severity. Concussion screening and classification were performed by a trained graduate student in clinical neuropsychology. As proposed by the Consensus Statement of the 4th International Conference on Concussion in Sport (McCrory et al., 2013), concussion was defined as "a complex pathophysiological process affecting the brain, induced by biomechanical forces." Concussion may be caused either by a direct blow to the head, or elsewhere on the body with an impulsive

force transmitted to the head. Neurological function impairments and clinical symptoms resulting from this brain injury typically resolve spontaneously.

Procedure

Participants completed a brief questionnaire evaluating their involvement in sports as well as their overall health to screen for pre-determined inclusion criteria. The experimental protocol also included the administration of the Post-Concussion Symptoms Scale, the 30-minute standardized, semi-structured concussion history interview, and the SRT task during which continuous EEG activity was recorded from 64 scalp electrodes. Participants came to the laboratory for a single 120-minute testing session.

Post-Concussion Symptom Scale

The Post-Concussion Symptoms scale was used to assess the presence/absence and intensity of reported subjective symptoms at the time of testing for all participants. This questionnaire asks players to rate themselves on a scale from 0 (no symptom) to 6 (severe symptom) on a series of 22 common post-concussion symptoms for a maximum possible score of 132. Three categories of symptoms are identified: 1) somatic symptoms, such as headaches, dizziness, balance problems, or nausea; 2) neuropsychiatric symptoms, such as anxiety, depression, or irritability; and 3) cognitive symptoms, such as impairment of attention, memory impairment, or reduced processing speed (Maroon et al., 2000). Considering that these subjective symptoms are not

concussion-specific, the PCSS was administered in control and concussed athletes and the total scores were compared to assess any between-group difference.

Serial Reaction Time Task

The SRT task was run under E-Prime 2.0 (Psychology Software Tools Inc., Sharpsburg, PA, USA). A GO signal was displayed on the computer screen and consisted of one cross and 3 dashes evenly spaced horizontally and centered on a fixation point, all appearing simultaneously. The cross and dashes were 0.34° wide and positioned at a visual angle of 5.5° and 2° to the left and at 5.5° and 2° to the right of the fixation point. The fixation point always remained present while the position of the cross varied across trials among the 4 possible locations and indicated the required key press. Participants were instructed to respond as quickly as possible to the position of the cross by pressing the corresponding key with the predetermined finger of the right hand (index finger for key 1, middle finger for key 2, ring finger for key 3, and little finger for key 4). A correct key press was required for the next stimulus to appear on the computer screen. RT was defined as the time interval between stimulus onset and the corresponding key press. Participants performed a total of 14 blocks separated by pauses, using the sequence structure shown in Figure 1. Ten of these 14 blocks corresponded to training blocks (named S1 to S10) and included a repeated sequence that consisted of 10 presentations of the same 12-item sequence for a total of 120 key presses per block (sequence S: 4-2-3-1-1-3-2-1-3-4-2-4). The four remaining blocks consisted of stimuli presented in a random order (named R1 to R4). The first two

random blocks (R1 and R2) allowed participants to become familiar with the task. Sequence-specific learning was computed as the difference in median RT between the last sequence block (S10) and the last random block (R4) (Willingham, Wells, Farrell, & Stemwedel, 2000). Median choice reaction time scores for correct responses and response accuracy were computed for each block. Overall RT improvement was computed as the difference in median RT between the last sequence block (S10) and the first one (S1). Relative to non-concussed athletes, concussed athletes show increased occurrence of attentional lapses resulting in an increased variability in choice RTs (Pontifex et al., 2012). In this study, the median RT rather than the mean RT was therefore used as the measure of central tendency as it reduces the weight given to extreme values.

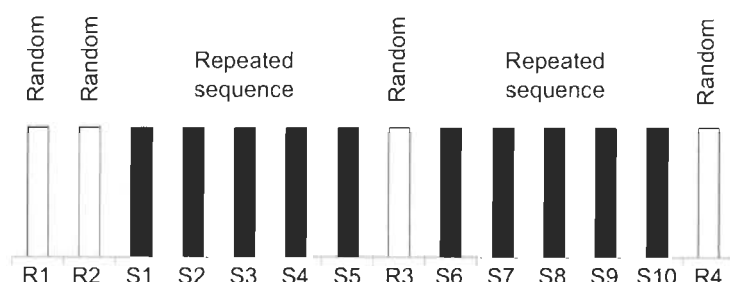


Fig. 1. Graphical representation of the blocks of stimuli included in the SRT task. Blocks designated R contained a new random sequence whereas those designated S contained the same repeated sequence.

Electrophysiological Data Acquisition

The EEG was recorded from 64 active Ag/AgCl electrodes (ActiCHamp, Brain Products) positioned according to the standard 10–10 system, with the exception that TP9 and TP10 electrode sites were not used, and replaced by reference electrodes placed at the mastoids. Electrodes were recorded with a left-mastoid reference, and the data were re-referenced offline to the average of the left and right mastoids (Luck, 2005). Electrooculographic activity was recorded from additional cutaneous electrodes placed on external canthi (HEOG) and on infra/supraorbital regions (VEOG). Electrode impedances were kept below 15 k Ω . The EEG was digitized at 500 Hz, high-pass filtered at 0.016 Hz and low-pass filtered at 225 Hz during the recordings.

Event-related Potentials Analysis

Using the software Brain Vision Analyser 2.0 (Brain Products, Germany), signals were further high-pass filtered at 0.1 Hz and low-passed at 20 Hz offline. The Ne/ERN waveform was analyzed at FCz, which typically provides an optimal site for statistical analysis in response to error commission (Gehring et al., 1993; Hohnsbein et al., 1991; Krigolson et al., 2009; Yeung, Botvinick, & Cohen, 2004). Trials with eye blinks (VEOG > 100 μ V), large horizontal eye movements (HEOG > 35 μ V), and/or artefacts (> 80 μ V) at one of the 62 recording electrodes (64 electrodes with the exception of two reference electrodes) were excluded from further analyses. The EEG was segmented to create response-locked epochs of 600 milliseconds (ms) that included a 300 ms pre-response period. Epochs were baseline corrected relative to the mean signal amplitude

between -300 and -250 ms prior to the response. Relative to our previous study (Beaulieu et al. (2014) that used a baseline correction of -200 to 0 ms prior to the response, baseline correction in this study was modified to exclude mean signal amplitude including the Ne/ERN waveform, which starts prior to the response. Consistently, prior studies suggest that the Ne/ERN is elicited by response determination rather than the motor execution itself (Falkenstein, Hoormann, Christ, & Hohnsbein, 2000; Wiersema, van der Meere, & Roeyers, 2007). This demonstration, coupled with the observation that the Ne/ERN component of concussed athletes in this study starts slightly before the one of control athletes, justifies the modification of baseline correction parameters. Separate averaged waveforms were computed for error trials (Ne/ERN) and correct trials (correct-related negativity or CRN). Ne/ERN components were obtained by subtracting neurophysiological brain activity for correct trials from that elicited by error trials (i.e., Ne/ERN-CRN) (De Beaumont et al., 2013). For each subject, three Ne/ERN difference waveforms were computed from averaged Ne/ERN recorded during 1- the first four learning blocks (S1 to S4); 2- the last four learning blocks (S7 to S10), and 3- all learning blocks (S1 to S10). Importantly, previous studies have shown that the Ne/ERN component is reliable with as few as six error trials (Olvet & Hajcak, 2009a, 2009b), and we had seven or more in all cases (see Table 1). Mean Ne/ERN amplitude (μV) was then estimated as the mean value in a time window of 16 to 66 ms, which was centered around the detected peak in the grand averaged waveforms. Early - Late Ne/ERN changes during SRT task was quantified as the amplitude difference between the averaged Ne/ERN recorded from the first four learning

blocks and the averaged Ne/ERN recorded from the last four learning blocks (S1-4 – S7-10) (Beaulieu et al., 2014).

Statistical Analyses

A 2 X 2 mixed ANOVA was performed with factors Groups (control vs. concussion) X Learning blocks (S1-4 vs. S7-10) on the amplitude of the Ne/ERN as the dependent measure. Between-group differences on motor sequence learning, mean median RTs and mean response accuracy were assessed using mixed ANOVA with factors Groups (control vs. concussion) X Block types (S1-10 and R1-4). Two-tailed Pearson correlations were computed between Early - Late Ne/ERN amplitude changes and SRT task performance improvements. Post-hoc contrast analyses were performed using independent-samples t-tests and a False Discovery Rate correction for multiple comparisons was applied. Two-tailed alpha level was set at 0.05.

Results

Motor Performance

A 2 X 10 mixed ANOVA, with Groups (control vs. concussion) as the between-subjects factor and Learning blocks (S1–10) as the within-subject factor, was computed on SRT task performance. As expected, mean median RTs decreased significantly across blocks S1 to S10 ($F_{9, 35} = 29.100$; $p < 0.001$). Concussed athletes were slower than their nonconcussed teammates, yielding a main effect of Groups ($F_{1, 35} = 4.552$; $p = 0.040$). The Groups X Learning blocks interaction, however, was not significant ($F_{9, 35}$

= 1.266; $p = 0.254$). The latter result suggests that although psychomotor speed was slower in concussed athletes, both groups showed a similar pattern of RT reduction with the execution of additional learning blocks.

Similar findings were obtained when we conducted a 2 X 4 mixed ANOVA for random blocks (R1-4). Firstly, median RTs were found to decrease significantly in both groups with additional random blocks ($F_{3, 35} = 19.141$; $p < 0.001$). Furthermore, median RTs for random blocks were significantly slower in the concussion group ($F_{1, 35} = 6.637$; $p = 0.014$). Finally, the Groups X Random blocks interaction was not significant ($F_{3, 35} = 0.326$; $p = 0.806$), suggesting that both groups exhibited a comparable pattern of median RTs reductions with additional random blocks.

A similar 2 (Groups) X 10 (Learning blocks) mixed ANOVA was performed on mean response accuracy at the SRT task. The mean accuracy values can be found in Table 1. As expected, we found no significant effect (main effect of Groups: $F_{9, 35} = 0.466$; $p = 0.499$; main effect of Learning blocks: $F_{9, 35} = 1.186$; $p = 0.303$; Groups X Learning blocks interaction: $F_{9, 35} = 0.927$; $p = 0.501$). Indeed, response accuracy was very high and did not vary across learning blocks and groups.

Mean accuracy for the random blocks was also analyzed using a 2 (Groups) X 4 (Random blocks) mixed ANOVA. Mean response accuracy recorded for random blocks (R1-4) reduced equivalently in both groups (main effect of Groups: $F_{3, 35} = 0.339$; $p =$

0.564; significant main effect of blocks: $F_{3, 35} = 42.394$; $p < 0.001$; Groups X Learning blocks interaction: $F_{3, 35} = 0.727$; $p = 0.538$).

Table 1. Mean response accuracy (%) in random (R_{1-4}) and learning blocks (S_{1-10}) during the SRT task

	Control <i>M (SD)</i>	Concussed <i>M (SD)</i>
R_1	97.7 (1.6)	97.6 (1.2)
R_2	95.8 (2.2)	96 (2.3)
S_1	95.2 (2.5)	95.1 (2.6)
S_2	94.9 (2.4)	94.9 (2.6)
S_3	94.3 (3.6)	95 (2)
S_4	94.4 (2.6)	94.5 (2.8)
S_5	95.2 (2.5)	93.8 (2.7)
R_3	93.8 (3.3)	92.6 (2.7)
S_6	94.9 (2.9)	93.7 (2.6)
S_7	93.9 (2.6)	93.5 (3.4)
S_8	94.8 (2.3)	93.6 (2.5)
S_9	94.3 (2.9)	94.4 (3.2)
S_{10}	94.7 (2)	94.1 (2.3)
R_4	92.8 (3.2)	92.6 (2.7)

Motor Sequence Learning

The group mean of the median RTs for each SRT block are shown in Figure 2. As expected, significant overall motor learning ($S_1 - S_{10}$) and sequence-specific learning ($R_4 - S_{10}$) were found in both groups. Means RTs scores were submitted to a 2 X 2 mixed ANOVA with Groups (control vs. concussion) as the between-subjects factor and Learning blocks (S_1 vs. S_{10}) as the within-subject factor. The main effect of Groups revealed a near-significant effect ($F_{1, 35} = 3.187$; $p = 0.083$), suggesting that overall motor learning did not significantly differ across groups. As expected, we found a highly

significant main effect of learning blocks ($F_{1, 35} = 44.073$; $p < 0.001$) and the Groups X Learning blocks interaction was not significant ($F_{1, 35} = 1.659$; $p = 0.206$), indicating that both groups exhibited a similar pattern of significant overall motor learning.

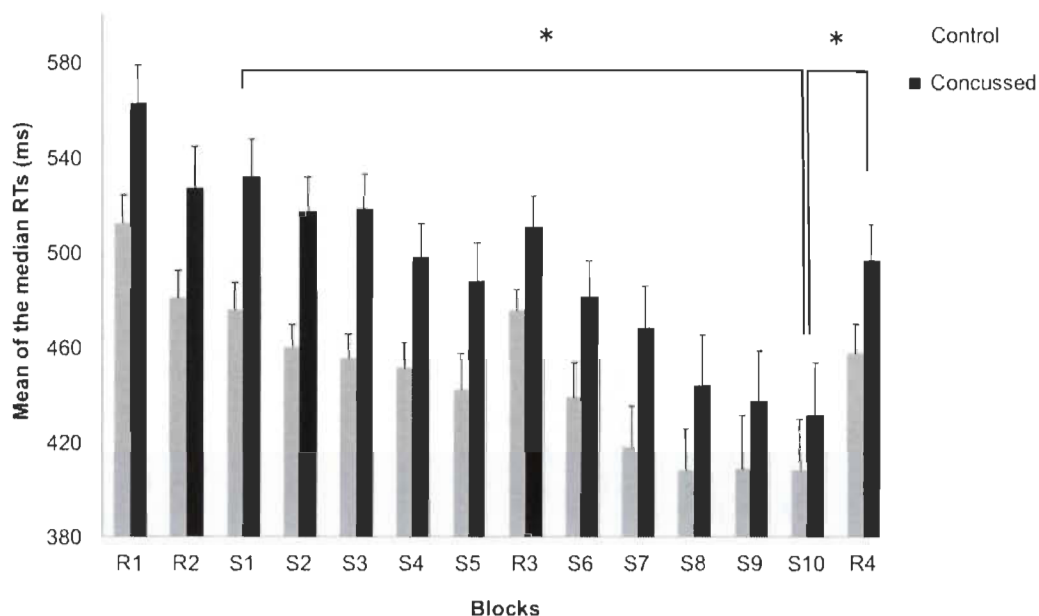


Fig. 2. Mean of the median response time (RT) in random (R_{1-4}) and learning blocks (S_{1-10}) during the SRT task for the nonconcussed and concussed groups. Note the significant, progressive RT shortening in learning blocks ($S_1 - S_{10}$) as well as the significant sequence-specific learning when controlling for task exposure ($R_4 - S_{10}$) in both groups. The abscissa shows block type in temporal order, and the ordinate shows median RT. Error bars display standard error values. Asterisk (*) corresponds to $p < 0.05$.

The 2 (Groups) X 2 (R_4 vs. S_{10} blocks) mixed ANOVA for sequence-specific learning revealed a significant main effect of blocks ($F_{1, 35} = 31.430$; $p < 0.001$), indicating that median RTs were significantly faster for the last sequence block (S_{10}) relative to the subsequent, random block (R_4) when data from both groups were

combined. Contrary to our expectations, neither did the Groups X Blocks interaction ($F_{1, 35} = 0.584$; $p = 0.450$) nor the main effect of Groups were found to be significant ($F_{1, 35} = 1.725$; $p = 0.198$), indicating that sequence-specific learning did not differ across groups.

Electrophysiological Results

Descriptive data for the number of correct and error trials included in the subtracted Ne/ERN components (Ne/ERN - CRN) are summarized in Table 2.

Table 2. Number of correct and error trials included in subtracted ERN components

	Control (<i>M</i> ; min-max)	Concussed (<i>M</i> ; min-max)
S1-4		
Correct trials	333.9; 175 – 461	310.9; 119 – 441
Error trials	18.6; 10 – 48	17.4; 7 – 33
S7-10		
Correct trials	354.5; 230 – 452	321.6; 80 – 436
Error trials	21.1; 11 – 33	22.3; 11 – 39
S1-10		
Correct trials	866.1; 510 – 1146	778.7; 342 – 1077
Error trials	43.8; 24 – 72	49.6; 25 – 71

Figure 3 shows the grand averaged waveforms computed for error trials (Ne/ERN) and correct trials (CRN) separately, as well as the resulting Ne/ERN difference waveforms (Ne/ERN - CRN) for the two groups. A 2 X 2 mixed ANOVA, with Early –

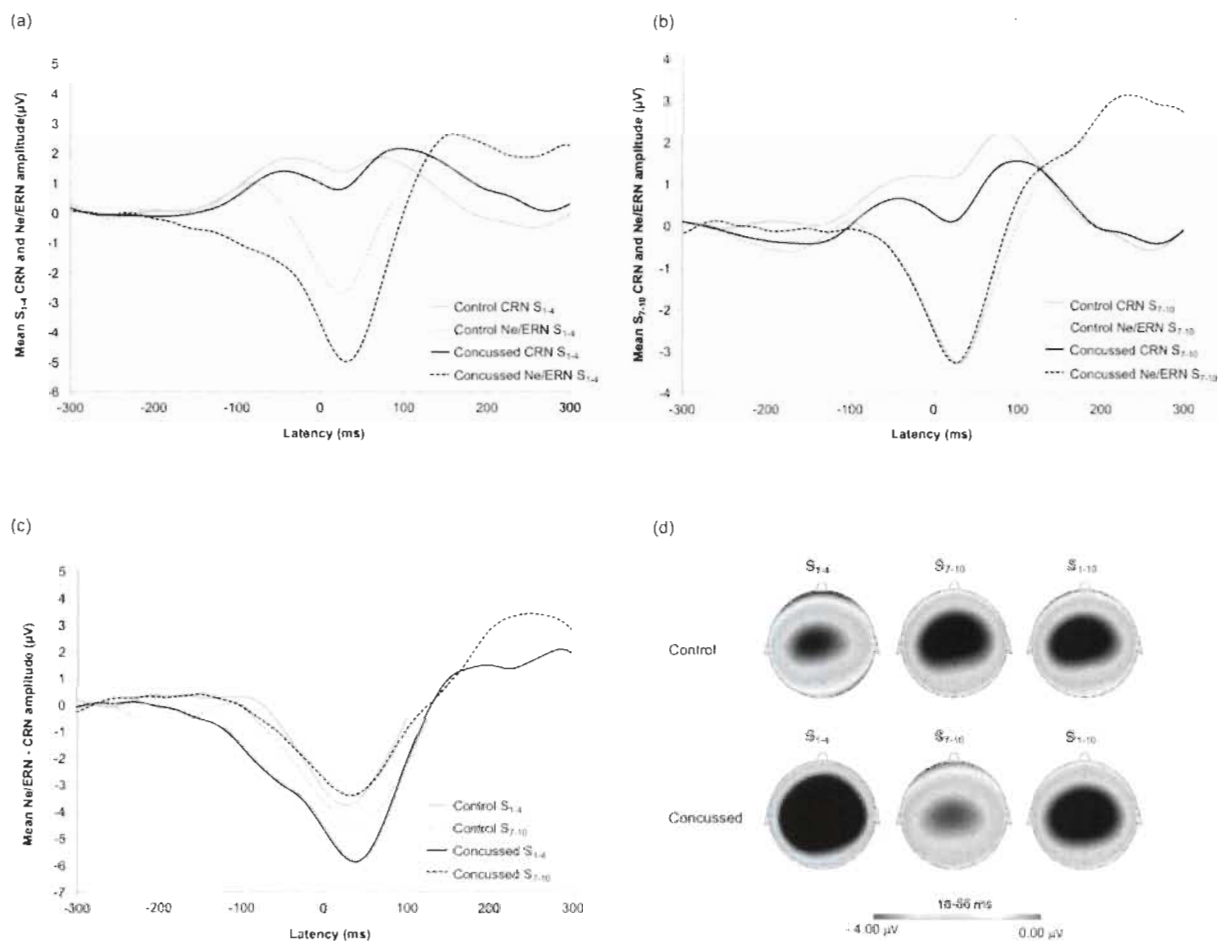


Fig. 3. Grand averages of the error negativity (Ne/ERN; error trials) and the correct-related negativity (CRN; correct trials) timelocked to the subject's response and recorded at electrode FCz. Waveforms are presented for each groups (control ; concussed) for (a) the first four learning blocks (S₁₋₄) and (b) for the last four learning blocks (S₇₋₁₀). (c) Grand averages of subtracted negativity (Ne/ERN-CRN) timelocked to the subject's response and recorded at electrode FCz. Ne/ERN waveforms are presented for each group (control ; concussed) for the first four learning blocks (S₁₋₄) and the last four learning blocks (S₇₋₁₀). (d) Scalp topographies of the subtracted error negativity (Ne/ERN - CRN) between 16 and 66 ms for the control and concussed groups in the first four learning block (S₁₋₄), the last four learning blocks (S₇₋₁₀) and all learning blocks (S₁₋₁₀).

Late learning blocks (S₁₋₄ vs. S₇₋₁₀) as the within-subject factor and Groups (control vs. concussion) as the between-subjects factor, was computed on Ne/ERN amplitude.

The ANOVA revealed a significant Groups X Early - Late learning blocks (S1-4 vs. S7-10) interaction ($F_{1, 35} = 8.355$; $p = 0.007$). Contrast analyses, FDR corrected for multiple comparisons, revealed that Ne/ERN amplitude significantly decreased between early learning blocks (S1-4) and late learning blocks (S7-10) in the concussion group ($t_{18} = -2.746$; $p = 0.013$), but not in the control group ($t_{17} = 1.236$; $p = 0.233$) (Figure 3). Similar analyses also revealed that Ne/ERN amplitude recorded in early learning blocks (S1-4) was significantly greater in the concussion group when compared to the control group ($t_{35} = 2.913$; $p = 0.006$). No significant group-difference were found for the Ne/ERN amplitude recorded in the last learning blocks (S7-10) ($t_{35} = -1.069$; $p = 0.292$). Main effects of Early - Late learning blocks ($F_{1, 35} = 1.783$; $p = 0.190$) and Groups ($F_{1, 35} = 0.931$; $p = 0.341$) were not significant. Finally, the averaged Ne/ERN amplitude taken from all learning blocks (S1-10) did not differ across groups ($t_{35} = 0.195$; $p = 0.847$).

Correlational Analyses

In keeping with the existing literature on healthy controls (Beaulieu et al., 2014), the Early - Late Ne/ERN amplitude change in nonconcussed control athletes were found to correlate significantly with overall motor learning (S1 – S10) ($r = 0.58$; $p = 0.012$), a relation that could not be established in concussed athletes ($r = 0.14$; $p = 0.567$). Using the Fisher r -to- z transformation, the difference between these two correlation coefficients was assessed and found to be marginally significant ($z = 1.45$; $p = 0.074$). Although a trend was observed in control athletes ($r = 0.36$; $p = 0.137$), the association

between Early - Late Ne/ERN amplitude change and sequence-specific learning ($R_4 - S_{10}$) failed to reach statistical significance in concussed athletes ($r = 0.24$; $p = 0.328$; Figure 4).

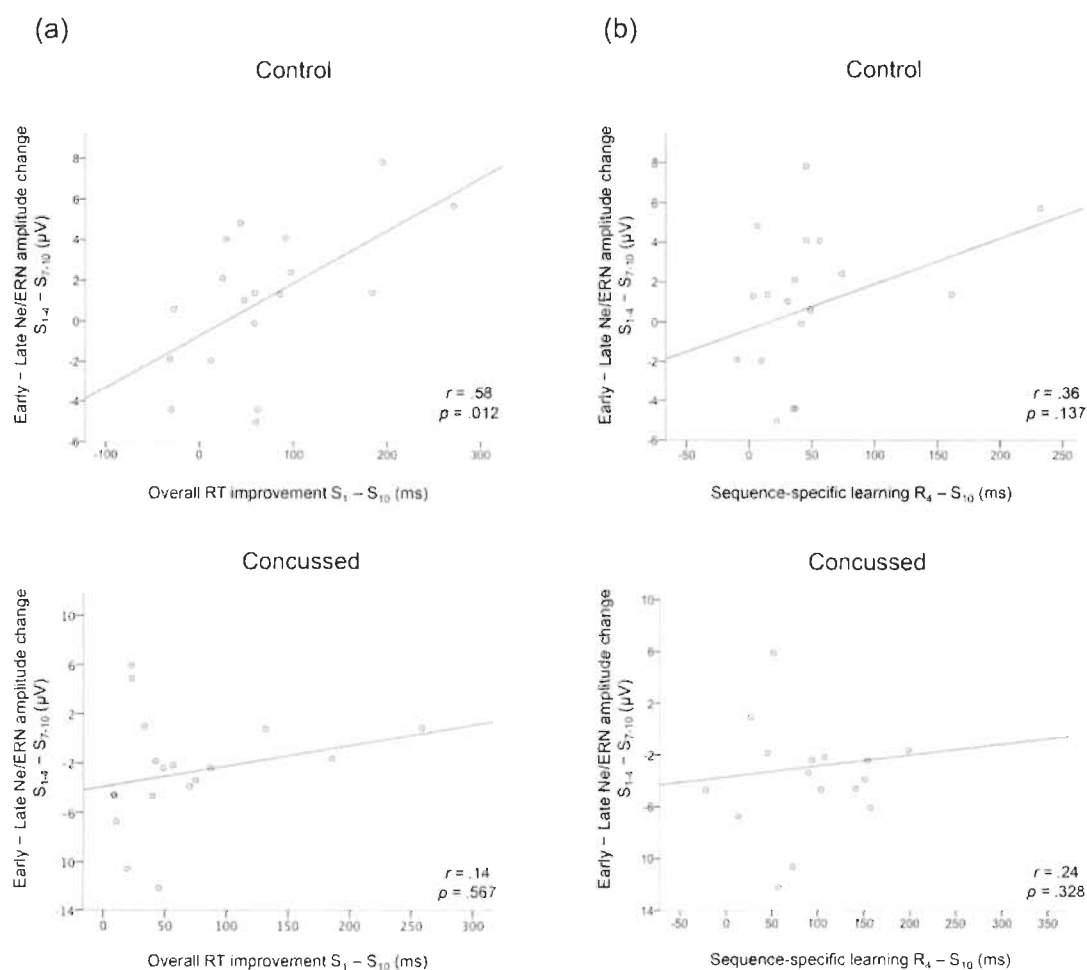


Fig. 4. Correlational results in control and concussed athletes. (a) Correlations between Early - Late Ne/ERN changes (μV) and overall response time (RT) improvement ($S_1 - S_{10}$) (ms). (b) Correlations between Early - Late Ne/ERN changes (μV) and sequence-specific learning ($R_4 - S_{10}$) (ms).

Post-hoc Analyses using Scalp Current Density Transform

Since the CRN has been shown to be particularly vulnerable to contamination due to volume conduction and overlap of other components (Nunez, 1981; Vidal, Hasbroucq, Grapperon, & Bonnet, 2000), post-hoc analyses using scalp current density (SCD) transform were performed to corroborate our ERPs results. The SCD, also commonly referred to as current source density (CSD) and surface Laplacian (SL), reduces the contribution of remote sources to local recordings by acting as a high-pass spatial filter that minimizes the blurring effect of the diffusion of the currents through the resistive skull (Babiloni, Cincotti, Carducci, Rossini, & Babiloni, 2001; Katznelson, 1981; Kayser & Tenke, 2015). Therefore, we performed a SCD transform using spherical spline interpolation on the continuous EEG data for each subject, using an EEGLAB plugin programmed by Andreas Widmann from the University of Leipzig. The average SCD waves of each subject were submitted to an independent component analysis (ICA) to isolate the main components in the results. We used the SCD distribution map of that component to determine the most relevant electrodes in the original SCD maps. Based on this analysis, the signals over electrodes FC3, FC1, FCz, FC2 and FC4 were pooled together to obtain a mean SCD wave for each subject with better signal to noise ratio. Figure 5 shows the grand average of the pooled SCD values for Ne/ERN difference waveforms (Ne/ERN - CRN) for each group for the first four learning blocks (S1-4) and the last four learning blocks (S7-10). The mean SCD amplitude in the pooling, in a window of 20 to 90 ms post-response, was submitted to a 2 X 2 mixed ANOVA, with Early - Late learning blocks (S1-4 vs. S7-10) as the within-subject factor and Groups

(control vs. concussion) as the between-subjects factor. The ANOVA revealed a significant Groups X Early - Late learning blocks (S1-4 vs. S7-10) interaction ($F_{1, 35} = 4.29$; $p = 0.046$), with means going in the same direction as the original ERPs. The convergence of the scalp distribution of the SCD plots and that of the ERPs distributions for Ne/ERN difference waveforms (Ne/ERN - CRN) therefore reduces the likelihood that our ERPs results reflect long-range volume-conduction contamination.

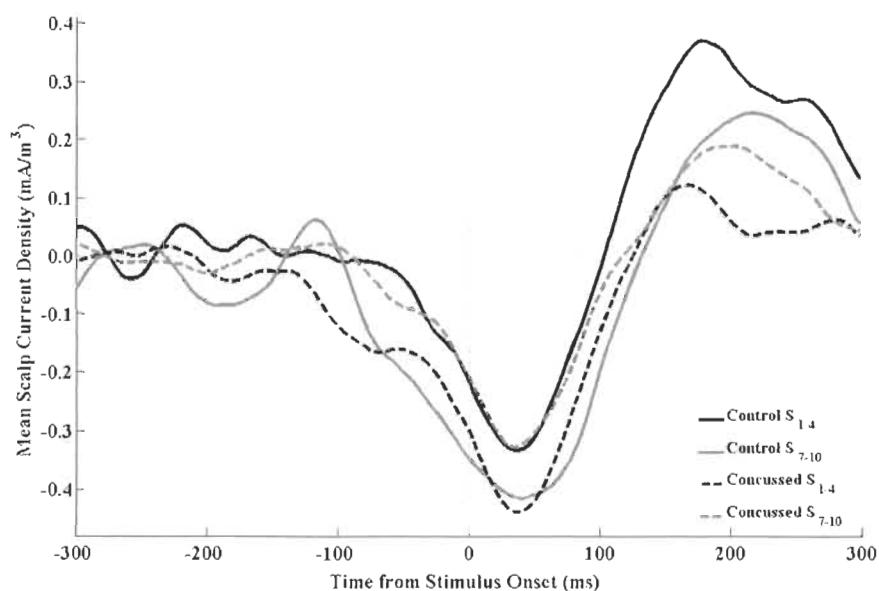


Fig. 5. Grand averages of the pooled SCD values for the subtracted error negativity (Ne/ERN-CRN) for each group (control ; concussed) for the first four learning blocks (S₁₋₄) and the last four learning blocks (S₇₋₁₀).

Discussion

The present study investigated the long-term effects of multiple concussions on adaptation of evaluative processes of cognitive control when performing a motor sequence learning task in asymptomatic multi-concussion athletes. One of the main findings was a general slowing of psychomotor speed associated with multiple concussions (compared with nonconcussed controls) that persisted more than four months after their last concussion. Slower RTs at the SRT task were observed both in learning blocks (S1-10) as well as in random blocks (R1-4), suggesting that psychomotor slowing after concussion affected new sequence processing and persisted despite motor training. In keeping with results from a previous concussion study on motor sequence learning (De Beaumont, Tremblay, et al., 2012), both groups exhibited significant motor learning improvements with the addition of sequence blocks. Another major finding from this study is the significant suppression of Ne/ERN amplitude in late learning blocks of the SRT task specific to multi-concussion athletes. Interestingly, this late learning blocks Ne/ERN amplitude suppression was unrelated with motor sequence learning in multi-concussion athletes. This finding contrasted with the replication in controls of the positive association found between Ne/ERN amplitude modulation from early to late learning blocks and the sustained motor learning throughout sequence blocks. Taken together, results from the present study indicate that evaluative processes of cognitive control, as reflected by the amplitude of the Ne/ERN component, do not centrally contribute to sustained learning of a motor sequence in multi-concussion

athletes, a finding that is at odds with data collected in nonconcussed control athletes as well as in young, healthy controls from the general population (Beaulieu et al., 2014).

Psychomotor slowing is well-documented in the acute post-concussion phase. Although the existing literature is conflicted with mixed results, more recent, computer-based assessment of speed of information processing provides accumulating evidence of persistent response slowing that outlasts the acute post-injury phase. For instance, Ellemberg and colleagues (2007) found that female university soccer players tested 6 to 8 months after their first concussion still exhibited significantly longer RTs when performing a decision-making task. Other prospective studies revealed a significant decline from baseline measurements on at least one of the evaluated cognitive domains in 35% to 38% of concussed athletes who reported being asymptomatic (Broglia et al., 2007; Makdissi et al., 2010). Among concussed athletes with lingering post-concussion effects, the majority exhibited significant psychomotor slowness, which dovetails nicely with the current study findings. These findings are clinically relevant because delays of fractions of a second in decision-making and action initiation may render athletes at risk of sustaining subsequent injuries in a fast-paced contact sport.

Several factors could at least partially explain psychomotor slowness in athletes presenting with a history of multiple concussions. Among them, chronic white matter (WM) microstructural changes have been implicated in psychomotor slowness in a variety of neurological conditions including mild TBI (Bazarian et al., 2007; Miles et al.,

2008; Niogi et al., 2008; Wozniak et al., 2007). WM tracts are known to be particularly vulnerable to shearing forces occurring with traumatic brain injury (TBI) (Povlishock, Becker, Cheng, & Vaughan, 1983; Smith, Meaney, & Shull, 2003). Using diffusion tensor imaging (DTI) to assess WM microstructure and fiber tracts integrity, recent DTI studies conducted in young athletes evidenced chronic WM microstructural changes after sport-related concussions (Chamard et al., 2013; Cubon, Putukian, Boyer, & Dettwiler, 2011; Henry et al., 2011; Murugavel et al., 2014). More recently, WM tract integrity losses have also been related to subconcussive, head impact exposure linked to the practice of a contact sport such as American football and ice hockey (Bazarian, Zhu, Blyth, Borrino, & Zhong, 2012; Davenport et al., 2014). In asymptomatic mTBI patients tested more than one month post-injury, it was found that a greater number of damaged WM structures, as quantified by DTI, was associated with longer reaction times on a computerized, simple cognitive task (Niogi et al., 2008).

In this study, the Ne/ERN component recorded from the multi-concussed group seems to start slightly before the one of the control group (see figure 3). Indeed, the waveform shows a slow deflection followed by a sharper deflection toward the peak. This might seem to contrast with the finding of psychomotor slowness affecting concussed athletes. However, the Ne/ERN is a response-locked component that is elicited by response determination rather than motor execution itself, thus possibly creating a time lag between the Ne/ERN deflection onset and the recorded overt response (Falkenstein et al., 2000). As suggested by a study of Wiersema et al. (2007),

slowing in motor execution, but not in erroneous response determination, can lead to an earlier Ne/ERN onset. In this study, it is therefore possible that the slower and more variable RTs of the multi-concussed group increased the time lag between these two processes and underlie the observed pattern of earlier and slower Ne/ERN waveform onset found in multi-concussion athletes.

Another major finding from this study is the significant Groups X Early – Late learning blocks interaction on Ne/ERN amplitude. Indeed, while Ne/ERN amplitude of the control group was unchanged throughout SRT task performance, a significant suppression of the Ne/ERN waveform component was found in athletes with a history of multiple concussions. Furthermore, this Ne/ERN amplitude suppression found with the progression of learning blocks did not associate with motor sequence learning, a finding that contrasted sharply with data collected from both nonconcussed control athletes and healthy controls from the general population (Beaulieu et al., 2014). Findings from the present study suggest that in multi-concussion athletes, motor sequence learning was facilitated by factors other than cognitive control processes involved in Ne/ERN size modulation. In spite of the strikingly different Ne/ERN amplitude modulation pattern after concussion, motor sequence learning capacity was found to be unchanged by concussion history. This finding is at odds with previous reports from our group revealing intact psychomotor speed, but altered sequence-specific learning (R4 – S10) and overall motor learning (S1 – S10) capacities in multi-concussion athletes who performed a similar SRT task (De Beaumont, Tremblay, et al., 2012). However, caution

is warranted in the interpretation of overall motor learning and sequence-specific learning results. In the present study, motor sequence learning assessment was partly obfuscated by an initial performance differences across groups (psychomotor slowness in multi-concussion athletes). Baseline level of proficiency is a well-known determinant of subsequent learning, where early proficiency is associated with smaller rates of improvement as practice continues (Karni et al., 1998). Accordingly, Figure 2 shows a trend for motor sequence learning to level off after learning block S7 in control athletes, while motor sequence learning is still evident beyond learning block S7 and up to the last learning block (S10) in multi-concussion athletes. Overall motor learning (S1 – S10) was nonetheless comparable between groups despite significant initial performance differences, which potentially provided more room for improvement in multi-concussion athletes.

Other potential explanations for apparent discrepancies in findings are differences on key concussion history characteristics between study samples. Perhaps the most salient is the mean age difference between study samples (20.1 years in this study vs. 23.4 years in the previous study 13). Accordingly, the 3-year age difference between study samples is not only associated with additional exposure to subconcussive blows to the head, but it is also very likely related to athlete's level of play. Indeed, athletes who took part in the 2012 study from our group (De Beaumont, Tremblay, et al., 2012) were all varsity team, University-level football players who had been exposed to high-velocity impacts. In contrast, athletes in this study consisted of a larger proportion of collegiate-

level (18-20 years old; 23 athletes) than University-level (21-24 years old; 14 athletes) ice hockey, American football and soccer players who, consequently, had been exposed to considerably less head impacts that involved, on average, less kinetic forces (Schnebel, Gwin, Anderson, & Gatlin, 2007). Knowing that the effects of subconcussive blows to the head on cognitive function are cumulative in nonconcussed football players (Bailes, Petraglia, Omalu, Nauman, & Talavage, 2013; Talavage et al., 2014), it would appear plausible that cognitive function would be better preserved in younger control athletes with more limited exposure to head impact. Relative sparing of cognitive function in younger nonconcussed athletes would logically augment psychomotor speed difference with age-equivalent multi-concussion athletes.

This study is not without limitation. Retrospective study and self-reported concussion history relative to medical records are not optimal to address the long-term consequences of concussive injuries that occurred several months before testing. Longitudinal follow-ups could allow us to track more carefully the differential impact of concussion history characteristics on psychomotor speed, cognitive control processes, and motor learning. Additionally, such longitudinal follow-ups could help to determine whether the alterations found here are a consequence of sports concussions rather than a premorbid characteristic of athletes who could reveal to be more prone to sustain sports concussions.

Conclusion

The present study sought to assess the long-term effects of concussions on Early – Late Ne/ERN changes in relation with motor sequence learning in a SRT task. Our findings show that multiple concussions detrimentally affect psychomotor speed and suppress Ne/ERN amplitude with task progression. In contrast with nonconcussed control athletes, Ne/ERN amplitude changes with task progression were unrelated to SRT learning in multi-concussion athletes.

Declaration of Interest Statement

This work was supported by the Canadian Institutes of Health Research and the Fonds de la Recherche en Sante du Quebec awarded to CB.

The authors report no declaration of interest. This manuscript has not been published elsewhere and has not been submitted simultaneously for publication elsewhere.

References

- Babiloni, F., Cincotti, F., Carducci, F., Rossini, P. M., & Babiloni, C. (2001). Spatial enhancement of EEG data by surface Laplacian estimation: the use of magnetic resonance imaging-based head models. *Clinical Neurophysiology*, 112(5), 724-727. doi: 10.1016/s1388-2457(01)00494-1
- Bailes, J. E., Petraglia, A. L., Omalu, B. I., Nauman, E., & Talavage, T. (2013). Role of subconcussion in repetitive mild traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgery*, 119(5), 1235-1245. doi:10.3171/2013.7.jns121822

- Bazarian, J. J., Zhong, J., Blyth, B., Zhu, T., Kavcic, V., & Peterson, D. (2007). Diffusion tensor imaging detects clinically important axonal damage after mild traumatic brain injury: A pilot study. *Journal of Neurotrauma*, 24(9), 1447-1459. doi:10.1089/neu.2007.0241
- Bazarian, J. J., Zhu, T., Blyth, B., Borrino, A., & Zhong, J. (2012). Subject-specific changes in brain white matter on diffusion tensor imaging after sports-related concussion. *Magnetic Resonance Imaging*, 30(2), 171-180. doi:10.1016/j.mri.2011.10.001
- Beaulieu, C., Bourassa, M. E., Brisson, B., Jolicoeur, P., & De Beaumont, L. (2014). Electrophysiological correlates of motor sequence learning. *BMC Neuroscience*, 15, 102. doi:10.1186/1471-2202-15-102
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological Review*, 108(3), 624-652. doi:10.1037//0033-295x.108.3.624
- Broglio, S. P., Macciocchi, S. N., & Ferrara, M. S. (2007). Neurocognitive performance of concussed athletes when symptom free. *Journal of Athletic Training*, 42(4), 504-508. doi: 10.1016/S0162-0908(09)79463-2
- Cavanaugh, J. T., Guskiewicz, K. M., & Stergiou, N. (2005). A nonlinear dynamic approach for evaluating postural control. *Sports Medicine*, 35(11), 935-950. doi: 10.2165/00007256-200535110-00002
- Chamard, E., Lassonde, M., Henry, L., Tremblay, J., Boulanger, Y., De Beaumont, L., & Théoret, H. (2013). Neurometabolic and microstructural alterations following a sports-related concussion in female athletes. *Brain Injury*, 27(9), 1038-1046. doi:10.3109/02699052.2013.794968
- Chen, J. K., Johnston, K. M., Petrides, M., & Ptito, A. (2008). Neural substrates of symptoms of depression following concussion in male athletes with persisting postconcussion symptoms. *Archives of General Psychiatry*, 65(1), 81-89. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2007.8
- Cubon, V. A., Putukian, M., Boyer, C., & Dettwiler, A. (2011). A diffusion tensor imaging study on the white matter skeleton in individuals with sports-related concussion. *Journal of Neurotrauma*, 28(2), 189-201. doi:10.1089/neu.2010.1430
- Davenport, E. M., Whitlow, C. T., Urban, J. E., Espeland, M. A., Jung, Y., Rosenbaum, D. A., . . . Maldjian, J. A. (2014). Abnormal white matter integrity related to head impact exposure in a season of high school varsity football. *Journal of Neurotrauma*, 31(19), 1617-1624. doi:10.1089/neu.2013.3233

- De Beaumont, L., Beauchemin, M., Beaulieu, C., & Jolicoeur, P. (2013). Long-term attenuated electrophysiological response to errors following multiple sports concussions. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 35(6), 596-607. doi:10.1080/13803395.2013.800023
- De Beaumont, L., Brisson, B., Lassonde, M., & Jolicoeur, P. (2007). Long-term electrophysiological changes in athletes with a history of multiple concussions. *Brain Injury*, 21(6), 631-644. doi:10.1080/02699050701426931
- De Beaumont, L., Henry, L. C., & Gosselin, N. (2012). Long-term functional alterations in sports concussion. *Neurosurgery Focus*, 33(6), E8: 1-7. doi:10.3171/2012.9.FOCUS12278
- De Beaumont, L., Theoret, H., Mongeon, D., Messier, J., Leclerc, S., Tremblay, S., . . . Lassonde, M. (2009). Brain function decline in healthy retired athletes who sustained their last sports concussion in early adulthood. *Brain*, 132(Pt 3), 695-708. doi:10.1093/brain/awn347
- De Beaumont, L., Tremblay, S., Poirier, J., Lassonde, M., & Theoret, H. (2012). Altered bidirectional plasticity and reduced implicit motor learning in concussed athletes. *Cerebral Cortex*, 22(1), 112-121. doi:10.1093/cercor/bhr096
- Debener, S., Ullsperger, M., Siegel, M., Fiehler, K., von Cramon, D. Y., & Engel, A. K. (2005). Trial-by-trial coupling of concurrent electroencephalogram and functional magnetic resonance imaging identifies the dynamics of performance monitoring. *Journal of Neuroscience*, 25(50), 11730-11737. doi:10.1523/JNEUROSCI.3286-05.2005
- Ellemberg, D., Leclerc, S., Couture, S., & Daigle, C. (2007). Prolonged neuropsychological impairments following a first concussion in female university soccer athletes. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 17(5), 369-374. doi:10.1097/JSM.0b013e31814c3e3e
- Falkenstein, M., Hoormann, J., Christ, S., & Hohnsbein, J. (2000). ERP components on reaction errors and their functional significance: a tutorial. *Biological psychology*, 51(2), 87-107. doi: 10.1016/S0301-0511(99)00031-9
- Fiehler, K., Ullsperger, M., & von Cramon, D. Y. (2005). Electrophysiological correlates of error correction. *Psychophysiology*, 42(1), 72-82. doi:10.1111/j.1469-8986.2005.00265.x
- Gaetz, M., Goodman, D., & Weinberg, H. (2000). Electrophysiological evidence for the cumulative effects of concussion. *Brain Injury*, 14(12), 1077-1088. doi: 10.1080/02699050050203577

- Gehring, W. J., Goss, B., Coles, M. G. H., Meyer, D. E., & Donchin, E. (1993). A Neural System for Error-Detection and Compensation. *Psychological Science*, 4(6), 385-390. doi:DOI 10.1111/j.1467-9280.1993.tb00586.x
- Gosselin, N., Bottari, C., Chen, J. K., Huntgeburth, S. C., De Beaumont, L., Petrides, M., . . . Ptito, A. (2012). Evaluating the cognitive consequences of mild traumatic brain injury and concussion by using electrophysiology. *Neurosurgery Focus*, 33(6), E7: 1-7. doi:10.3171/2012.10.FOCUS12253
- Gosselin, N., Thériault, M., Leclerc, S., Montplaisir, J., & Lassonde, M. (2006). Neurophysiological anomalies in symptomatic and asymptomatic concussed athletes. *Neurosurgery*, 58(6), 1151-1161. doi:10.1227/01.NEU.0000215953.44097.FA
- Henry, L. C., Tremblay, J., Tremblay, S., Lee, A., Brun, C., Lepore, N., . . . Lassonde, M. (2011). Acute and chronic changes in diffusivity measures after sports concussion. *Journal of Neurotrauma*, 28(10), 2049-2059. doi:10.1089/neu.2011.1836
- Hoffmann, S., & Falkenstein, M. (2010). Independent component analysis of erroneous and correct responses suggests online response control. *Human Brain Mapping*, 31(9), 1305-1315. doi:10.1002/hbm.20937
- Hohnsbein, J., Falkenstein, M., Hoormann, J., & Blanke, L. (1991). Effects of crossmodal divided attention on late ERP components: I. Simple and choice reaction tasks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 78(6), 438-446. doi:10.1016/0013-4694(91)90061-8
- Karni, A., Meyer, G., Rey-Hipolito, C., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (1998). The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(3), 861-868. doi: 10.1073/pnas.95.3.861
- Katznelson, R. D. (1981). EEG recording, electrode placement, and aspects of generator localization. Dans PL Nunez (Éds), *Electric Fields of the Brain: The Neurophysics of EEG*, (1^{ère} éd., pp. 176–213). New York, NY: Oxford University Press.
- Kayser, J., & Tenke, C. E. (2015). On the benefits of using surface Laplacian (current source density) methodology in electrophysiology. *International Journal of Psychophysiology*, 97(3), 171. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2015.06.001
- Krigolson, O. E., Pierce, L. J., Holroyd, C. B., & Tanaka, J. W. (2009). Learning to become an expert: Reinforcement learning and the acquisition of perceptual

- expertise. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(9), 1833-1840. doi:10.5214/ans.0972.7531.1118307.
- Lavoie, M. E., Dupuis, F., Johnston, K. M., Leclerc, S., & Lassonde, M. (2004). Visual p300 effects beyond symptoms in concussed college athletes. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(1), 55-73. doi:10.1076/jcen.26.1.55.23936
- Lovell, M. R., Iverson, G. L., Collins, M. W., Podell, K., Johnston, K. M., Pardini, D., . . . Maroon, J. C. (2006). Measurement of symptoms following sports-related concussion: reliability and normative data for the post-concussion scale. *Applied Neuropsychology*, 13(3), 166-174.
- Luck, S. (2005). *An Introduction to the Event-Related Potential Technique*. Massachusetts, MA: MIT Press.
- Makdissi, M., Darby, D., Maruff, P., Ugoni, A., Brukner, P., & McCrory, P. R. (2010). Natural history of concussion in sport markers of severity and implications for management. *The American Journal of Sports Medicine*, 38(3), 464-471. doi:10.1177/0363546509349491
- Maroon, J. C., Lovell, M. R., Norwig, J., Podell, K., Powell, J. W., & Hartl, R. (2000). Cerebral concussion in athletes: evaluation and neuropsychological testing. *Neurosurgery*, 47(3), 659-672. doi: 10.1097/00006123-200009000-00027
- McCrory, P., Meeuwisse, W. H., Aubry, M., Cantu, B., Dvořák, J., Echemendia, R. J., . . . Raftery, M. (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), 250-258. doi:10.1016/j.pts.2013.03.002
- Miles, L., Grossman, R. I., Johnson, G., Babb, J. S., Diller, L., & Inglese, M. (2008). Short-term DTI predictors of cognitive dysfunction in mild traumatic brain injury. *Brain Injury*, 22(2), 115-122. doi: 10.1080/02699050801888816
- Murugavel, M., Cubon, V., Putukian, M., Echemendia, R., Cabrera, J., Osherson, D., & Dettwiler, A. (2014). A longitudinal diffusion tensor imaging study assessing white matter fiber tracts after sports-related concussion. *Journal of Neurotrauma*, 31(22), 1860-1871. doi:10.1089/neu.2014.3368
- Niogi, S. N., Mukherjee, P., Ghajar, J., Johnson, C., Kolster, R. A., Sarkar, R., . . . McCandliss, B. D. (2008). Extent of microstructural white matter injury in postconcussive syndrome correlates with impaired cognitive reaction time: A 3T diffusion tensor imaging study of mild traumatic brain injury. *American Journal of Neuroradiology*, 29(5), 967-973. doi:10.3174/ajnr.A0970

- Nunez, P. (1981). *Electric Fields of the Brain: The Neurophysics of EEG*. New York, NY: Oxford University Press.
- Olvet, D. M., & Hajcak, G. (2009a). Reliability of error-related brain activity. *Brain Research, 1284*, 89-99. doi:10.1016/j.brainres.2009.05.079
- Olvet, D. M., & Hajcak, G. (2009b). The stability of error-related brain activity with increasing trials. *Psychophysiology, 46*(5), 957-961. doi:10.1111/j.1469-8986.2009.00848.x
- Pontifex, M. B., Broglio, S. P., Drollette, E. S., Scudder, M. R., Johnson, C. R., O'Connor, P. M., & Hillman, C. H. (2012). The relation of mild traumatic brain injury to chronic lapses of attention. *Research Quarterly for Exercise and Sport, 83*(4), 553-559. doi: 10.1080/02701367.2012.10599252
- Pontifex, M. B., O'Connor, P. M., Broglio, S. P., & Hillman, C. H. (2009). The association between mild traumatic brain injury history and cognitive control. *Neuropsychologia, 47*(14), 3210-3216. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.07.021
- Povlishock, J. T., Becker, D. P., Cheng, C. L. Y., & Vaughan, G. W. (1983). Axonal change in minor head injury. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 42*(3), 225-242. doi: 10.1097/00005072-198305000-00002
- Rodríguez-Fornells, A., Kurzbuch, A. R., & Münte, T. F. (2002). Time course of error detection and correction in humans: neurophysiological evidence. *The Journal of Neuroscience, 22*(22), 9990-9996. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-22-09990.2002
- Schnebel, B., Gwin, J. T., Anderson, S., & Gatlin, R. (2007). In vivo study of head impacts in football: a comparison of National Collegiate Athletic Association Division I versus high school impacts. *Neurosurgery, 60*(3), 490-496. doi: 10.1227/01.NEU.0000249286.92255.7F
- Smith, D. H., Meaney, D. F., & Shull, W. H. (2003). Diffuse axonal injury in head trauma. *The Journal of head trauma rehabilitation, 18*(4), 307-316. doi: 10.1097/00001199-200307000-00003
- Talavage, T. M., Nauman, E. A., Breedlove, E. L., Yoruk, U., Dye, A. E., Morigaki, K. E., . . . Leverenz, L. J. (2014). Functionally-detected cognitive impairment in high school football players without clinically-diagnosed concussion. *Journal of Neurotrauma, 31*(4), 327-338. doi:10.1089/neu.2010.1512

- Theriault, M., De Beaumont, L., Gosselin, N., Filipinni, M., & Lassonde, M. (2009). Electrophysiological abnormalities in well functioning multiple concussed athletes. *Brain Injury*, 23(11), 899-906. doi:10.1080/02699050903283189
- Theriault, M., De Beaumont, L., Tremblay, S., Lassonde, M., & Jolicoeur, P. (2011). Cumulative effects of concussions in athletes revealed by electrophysiological abnormalities on visual working memory. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(1), 30-41. doi:10.1080/13803391003772873
- van der Helden, J., Boksem, M. A., & Blom, J. H. (2010). The importance of failure: feedback-related negativity predicts motor learning efficiency. *Cerebral Cortex*, 20(7), 1596-1603. doi: 10.1093/cercor/bhp224
- Vidal, F., Hasbroucq, T., Grapperon, J., & Bonnet, M. (2000). Is the 'error negativity' specific to errors? *Biological Psychology*, 51(2), 109-128. doi:10.1016/S0301-0511(99)00032-0
- Warden, D. L., Bleiberg, J., Cameron, K. L., Ecklund, J., Walter, J., Sparling, M. B., . . . Arciero, R. (2001). Persistent prolongation of simple reaction time in sports concussion. *Neurology*, 57(3), 524-526. doi: 10.1212/wnl.57.3.524
- Wiersema, J. R., van der Meere, J. J., & Roeyers, H. (2007). Developmental changes in error monitoring: An event-related potential study. *Neuropsychologia*, 45(8), 1649-1657. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.01.004
- Willingham, D. B., Wells, L. A., Farrell, J. M., & Stemwedel, M. E. (2000). Implicit motor sequence learning is represented in response locations. *Memory and Cognition*, 28(3), 366-375. doi:10.3758/Bf03198552
- Wozniak, J. R., Krach, L., Ward, E., Mueller, B. A., Muetzel, R., Schnoebelen, S., . . . Lim, K. O. (2007). Neurocognitive and neuroimaging correlates of pediatric traumatic brain injury: A diffusion tensor imaging (DTI) study. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(5), 555-568. doi:10.1016/j.acn.2007.03.004
- Yeung, N., Botvinick, M. M., & Cohen, J. D. (2004). The Neural Basis of Error Detection: Conflict Monitoring and the Error-Related Negativity. *Psychological Review*, 111(4), 931-959. doi:10.1037/0033-295X.111.4.931

Discussion générale

L'objectif général de cette thèse était de développer et valider un paradigme expérimental afin d'étudier les relations possibles entre l'adaptation dynamique des processus de contrôle cognitif, tels qu'objectivés par la modulation de l'amplitude de l'ERN, et les capacités d'apprentissage moteur au cours d'une tâche SRT. Dans un premier temps, le protocole expérimental développé à cette fin a été validé auprès d'une population normale. Dans un deuxième temps, nous avons procédé à l'application clinique de ce protocole expérimental chez une population d'athlètes, l'objectif étant de documenter les effets à long terme des CCAS sur ces processus. Les principales conclusions de cette thèse révèlent :

- 1) Que l'adaptation dynamique des processus de contrôle cognitif est associée à l'apprentissage moteur dans la population normale;
- 2) Que les CCAS multiples sont associées à une diminution de la vitesse psychomotrice et une altération de l'adaptation dynamique des processus de contrôle cognitif lors de l'apprentissage moteur, lesquelles persistent plus de quatre mois après la dernière commotion;
- 3) Qu'à la suite de multiples CCAS, l'adaptation dynamique des processus de contrôle cognitif n'est pas associée à l'apprentissage moteur.

Étude 1 : conclusions principales

La première étude de cette thèse, de nature fondamentale, visait à investiguer le lien entre l'apprentissage moteur réalisé à une tâche SRT et les changements de l'efficacité des processus de contrôle cognitif déployés, tels qu'objectivés par la modulation de l'amplitude de l'ERN. Conformément à notre hypothèse de recherche, l'étude 1 conduite auprès d'une population normale (c.-à-d., de jeunes adultes en santé) montre que l'augmentation de l'amplitude de la composante ERN enregistrée entre les premiers et les derniers blocs d'apprentissage de la tâche SRT est fortement associée à l'apprentissage spécifique de la séquence motrice ainsi qu'à la diminution générale des TR au cours de cette tâche. Cette relation avec l'amélioration de la performance à la tâche SRT s'est révélée spécifique à l'ERN, compte tenu de l'absence de corrélation significative entre ces mesures comportementales et d'autres composantes électrophysiologiques impliquées dans différentes étapes du traitement de l'information (c.-à-d., la N1, la P1 et la P3).

En suivant minutieusement l'évolution de l'amplitude de l'ERN au cours de la tâche SRT, cette étude offre une mesure novatrice et dynamique de l'efficacité des processus de contrôle cognitif déployés en permettant d'y objectiver ses changements. Ainsi, elle se distingue de la majorité des études sur la composante ERN dont l'approche consiste généralement à mesurer l'amplitude moyenne générée par les réponses émises dans l'ensemble de la tâche. Dans notre étude, l'amplitude moyenne de l'ERN dans l'ensemble des blocs d'apprentissage est associée à la précision moyenne des réponses,

ce qui demeure cohérent avec l'idée que les processus évaluatifs du système de contrôle cognitif sont impliqués dans la mise en place de stratégies visant à optimiser la performance (Botvinick et al., 2001; Botvinick et al., 2004; Corbetta & Shulman, 2002). En contrepartie, l'apprentissage de la séquence motrice et l'amélioration des TR, correspondant à deux mesures dynamiques associées à la performance, se sont avérés plus étroitement liés à la modulation de l'ERN entre le début et la fin de la tâche.

Dans la littérature, les données issues de divers paradigmes expérimentaux (p. ex., tâche d'apprentissage de probabilité, d'apprentissage moteur et de développement de l'expertise perceptive) suggèrent que l'ERN joue un rôle dans l'apprentissage (Holroyd & Coles, 2002; Krigolson et al., 2009; van der Helden et al., 2010). Les résultats de l'étude 1, à l'effet qu'une amélioration plus importante de la performance est présente chez les participants dont l'amplitude de l'ERN augmente le plus au cours de la tâche SRT, sont tout à fait cohérents avec cette hypothèse. En effet, l'ensemble de ces résultats suggèrent que l'augmentation de la taille de l'ERN reflète l'acquisition progressive des habiletés et/ou connaissances nécessaires à l'évaluation juste de la performance découlant des processus de contrôle cognitif. Selon la théorie de l'apprentissage par renforcement de l'ERN (Holroyd & Coles, 2002), cette onde négative est générée lorsqu'un module de supervision attribue une valeur négative au résultat d'une action (c.-à-d., l'action n'atteint pas les exigences attendues) sur la base d'une rétroaction interne ou externe lui permettant de déterminer la valeur de l'action. Contrairement aux tâches d'essais-erreurs, dont l'apprentissage de l'association

« stimulus-réponse » se réalise progressivement à partir d'une rétroaction externe, les participants de l'étude 1 apprenaient plutôt une séquence motrice basée sur une association « stimulus-réponse » qui leur était présentée avant le début de la tâche. Ceux-ci pouvaient donc évaluer leur performance en utilisant d'emblée leurs propres représentations internes des réponses correctes. Par conséquent, il est possible que l'association entre l'augmentation de la taille de l'ERN au cours de la tâche SRT et l'amélioration des TR reflète notamment le fait qu'une erreur commise à la fin de la tâche soit perçue comme deux erreurs : 1) une erreur dans l'association visuomotrice « stimulus-réponse » déjà connue; et 2) une erreur dans la séquence motrice à réaliser, c'est-à-dire dans l'association « réponse-réponse » apprise au cours de la tâche (Robertson, 2007; Schwarb & Schumacher, 2012).

Enfin, l'étude 1 a aussi révélé une diminution significative de la latence de l'ERN dans les derniers blocs d'apprentissage, cette dernière apparaissant plus tôt en comparaison aux premiers blocs d'apprentissage. Certaines études suggèrent que l'ERN est générée à la suite de la sélection de la réponse plutôt qu'à son exécution motrice (Falkenstein, Hoormann, Christ, & Hohnsbein, 2000; Wiersema, van der Meere, & Roeyers, 2007). Il est donc possible qu'après avoir complété plusieurs blocs d'apprentissage à la tâche SRT, les participants aient pu anticiper davantage la prochaine réponse à réaliser, créant ainsi un délai plus important entre la sélection de la réponse et son exécution motrice. Il semble donc plausible que ce délai ait pu précipiter l'apparition de l'ERN au cours des derniers blocs de la tâche.

En somme, les résultats principaux de l'étude 1 suggèrent que, chez la population normale, l'adaptation dynamique des processus de contrôle cognitif impliqués dans l'évaluation de la performance, reflétée par l'augmentation de la taille de l'ERN au cours de la tâche SRT, supporte l'apprentissage moteur.

Étude 2 : conclusions principales

La deuxième étude de cette thèse, conduite auprès d'une population d'athlètes asymptomatiques ayant subi de multiples CCAS, se veut une application clinique du protocole expérimental validé par l'étude 1. Plus précisément, l'étude 2 visait à évaluer l'effet à long terme des CCAS multiples sur l'adaptation dynamique des processus de contrôle cognitif impliqués dans l'apprentissage moteur au cours d'une tâche SRT à l'aide de l'amplitude de la composante ERN.

Les résultats obtenus révèlent d'abord une diminution générale de la vitesse psychomotrice chez les athlètes ayant subi de multiples CCAS, laquelle persiste plus de quatre mois après la dernière blessure. L'augmentation des TR chez les athlètes commotionnés, en comparaison au groupe contrôle, est observée tant pour les blocs d'apprentissage que pour les blocs aléatoires de la tâche SRT, suggérant que le ralentissement psychomoteur objectivé à la suite de CCAS multiples affecte le traitement d'une nouvelle séquence motrice et persiste malgré la répétition de celle-ci. Le ralentissement psychomoteur est un symptôme post-commotionnel bien documenté au cours de la phase aiguë. Bien que la littérature montre des résultats partagés, certaines

données issues de tests neurocognitifs informatisés sont en faveur de la persistance de ce symptôme en phase post-aiguë à la suite de CCAS répétées. Ainsi, une augmentation des TR est observée lors d'une tâche de prise de décision chez des athlètes féminines six à huit mois après une première CCAS (Ellemborg, Leclerc, Couture, & Daigle, 2007). De plus, des études prospectives montrent un déclin des performances cognitives affectant particulièrement la vitesse psychomotrice chez 35% à 38% des athlètes commotionnés se disant asymptomatiques, en comparaison à leur performance de base obtenue lors d'évaluations présaison (Broglia, Macciocchi, & Ferrara, 2007; Makdissi et al., 2010).

Par ailleurs, l'étude 2 met en évidence un effet d'interaction significatif entre les antécédents de CCAS et l'amplitude de l'ERN mesurée en début et en fin de tâche. Alors que chez le groupe d'athlètes contrôles la taille de l'ERN demeure stable tout au long de la tâche SRT, les athlètes commotionnés présentent une ERN dont la taille est significativement 1) accentuée en début de tâche et 2) réduite en fin de tâche. Ces résultats suggèrent que les CCAS répétées affectent la capacité à maintenir de façon prolongée l'efficacité des processus d'évaluation de la performance lors d'une tâche cognitive, et ce, en dépit d'une mobilisation initialement accrue.

Ce patron de résultats apparaît compatible avec l'hypothèse du *coping* proposée par Van Zomerén et ses collaborateurs (1984), selon laquelle une diminution des fonctions cognitives affectant particulièrement la vitesse de traitement de l'information et les fonctions attentionnelles chez les victimes d'un TCC léger les amènerait à livrer

continuellement des efforts cognitifs supplémentaires afin de maintenir un bon niveau de performance. En appui à cette hypothèse, plusieurs études de neuroimagerie ont mis en évidence un patron d'activité cérébrale accrue lors de la réalisation de diverses tâches cognitives chez des individus ayant subi un TCC léger, lequel serait un indicateur de l'effort supplémentaire fourni (Chen, Johnston, Collie, McCrory, & Ptito, 2007; Chen et al., 2004; Kohl, Wylie, Genova, Hillary, & Deluca, 2009; McAllister et al., 2001). Dans le même ordre d'idées, le recrutement de régions cérébrales additionnelles observé à la suite d'atteintes cérébrales reflèterait un mécanisme compensatoire de réorganisation cérébrale visant à optimiser la performance (De Beaumont, Henry, et al., 2012), une notion faisant référence au concept de réserve cognitive (Stern, 2002, 2012). Van Zomeren et ses collaborateurs (1984) stipulent que lorsque ces mécanismes compensatoires nécessitant un effort supplémentaire sont sollicités sur une période de temps prolongée, une fatigue cognitive se fait sentir. La fatigue cognitive, l'un des symptômes persistants les plus souvent rapportés par les victimes de TCC léger (Lannsjo, af Geijerstam, Johansson, Bring, & Borg, 2009; Stulemeijer et al., 2006), s'accompagnerait d'une détérioration progressive de la performance lors de la réalisation d'une tâche cognitive (Moller, Nordin, Bartfai, Julin, & Li, 2017; Moller, Nygren de Boussard, Oldenburg, & Bartfai, 2014; Pontifex et al., 2012) et/ou par des changements physiologiques concomitants affectant notamment le flux sanguin cérébral régional (Moller et al., 2017), la pression artérielle systolique (Kohl et al., 2009) et les potentiels évoqués cognitifs (Boksem, Meijman, & Lorist, 2005, 2006). De manière intéressante, une étude électrophysiologique menée auprès d'une population normale révèle une

modulation de la composante ERN en fonction de la fatigue cognitive et du niveau de motivation ressentie par les sujets (Boksem et al., 2006). Plus précisément, l'ERN enregistrée sur une période de deux heures lors d'une tâche de type Simon montre que l'accroissement de la fatigue cognitive rapportée est associé à une diminution de l'ERN, alors que l'accroissement du niveau de motivation à performer des sujets est associé à une augmentation de l'ERN. Ainsi, les données provenant de l'étude 2, montrant une ERN de taille accrue lors des premiers blocs d'apprentissage chez les athlètes commotionnés suggèrent que la réalisation de la tâche SRT sollicite davantage les processus d'évaluation de la performance que les athlètes contrôles en début de tâche, un phénomène pouvant refléter des mécanismes compensatoires. De plus, en sachant que l'étude à laquelle ces derniers participent vise à documenter l'effet à long terme des CCAS, il est possible que les athlètes commotionnés aient été davantage motivés à performer de manière optimale en dépit de leur CCAS, ce qui a pu aussi contribuer à la taille accrue de l'ERN enregistrée en début de tâche. Néanmoins, il paraît plausible que l'effort supplémentaire et continu associé à la mise en place des mécanismes compensatoires ait pu mener à une fatigue cognitive au cours de la tâche SRT, laquelle se serait manifestée par un relâchement des processus de contrôle cognitif, objectivé par la diminution drastique de la taille de l'ERN lors des derniers blocs d'apprentissage. Bien qu'intéressantes, ces hypothèses demeurent spéculatives et nécessitent davantage d'appuis empiriques afin d'être validées.

De façon inattendue, les résultats de l'étude 2 montrent que la diminution de l'ERN mesurée entre les premiers et les derniers blocs d'apprentissage chez les athlètes commotionnés n'est pas liée avec l'apprentissage de la séquence motrice ou l'amélioration générale des TR à la tâche SRT. Ce résultat contraste avec les données obtenues auprès du groupe d'athlètes contrôles de la présente étude et du groupe issu de la population générale dans l'étude 1. Il semble qu'à la suite de CCAS multiples, d'autres facteurs que les processus de contrôle cognitif reflétés par l'ERN puissent supporter l'apprentissage moteur. Bien que contraire à notre hypothèse à priori, ce résultat s'avère cohérent avec l'idée discutée plus tôt à l'effet qu'une réorganisation à la suite de dommages cérébraux puisse favoriser la mise en place de mécanismes compensatoires visant à maintenir un certain niveau de performance.

Enfin, en dépit d'une diminution de l'efficacité avec laquelle les processus de contrôle cognitif impliqués dans l'évaluation de la performance sont déployés au cours de la tâche SRT, les résultats de l'étude 2 révèlent que les CCAS multiples n'affectent pas l'apprentissage moteur réalisé. Ceci est surprenant compte tenu 1) des résultats obtenus par De Beaumont et ses collaborateurs (2012) révélant une diminution significative des capacités d'apprentissage moteur à la tâche SRT chez les athlètes commotionnés, en comparaison à leurs coéquipiers sans historique de CCAS et 2) de la sensibilité connue de M1 aux effets des CCAS répétées (De Beaumont, Henry, et al., 2012). Cependant, une prudence est de mise dans l'interprétation des données de l'étude 2. En effet, la différence de groupe significative au niveau des TR présente dès les

premiers blocs composant la tâche SRT peut avoir influencé l'évaluation des capacités d'apprentissage moteur des sujets. En effet, le niveau de compétence de base à une tâche est reconnu comme un facteur déterminant de l'apprentissage ultérieur résultant de la pratique à cette tâche (Karni et al., 1998). Il est donc possible que le ralentissement psychomoteur observé chez les athlètes commotionnés dès le début de la tâche leur ait permis plus de marge pour améliorer leur performance. En appui à cette hypothèse, les données obtenues dans l'étude 2 montrent que les athlètes commotionnés présentent une diminution progressive de leur TR jusqu'au dernier bloc d'apprentissage alors que les TR des athlètes contrôles semblent se stabiliser quelques blocs d'apprentissage plus tôt.

En résumé, la deuxième étude fait état d'altérations post-commotionnelles chroniques affectant la performance motrice et les processus de contrôle cognitif lors de CCAS répétées. En effet, les résultats principaux révèlent un ralentissement psychomoteur persistant chez les athlètes ayant subi de multiples CCAS, alors que leurs capacités d'apprentissage moteur à la tâche SRT sont préservées. De plus, les CCAS répétées affectent la capacité à maintenir de façon prolongée l'efficacité des processus d'évaluation de la performance lors d'une tâche cognitive, et ce, en dépit d'une mobilisation initialement accrue. Enfin, alors que l'augmentation de l'efficacité des processus de contrôle cognitif entre le début et la fin de la tâche est associée à un apprentissage moteur plus important chez les athlètes contrôles, cette relation est absente chez les athlètes commotionnés.

Enjeux associés à ces atteintes

La diminution de l'efficacité des processus de contrôle cognitif associée à un ralentissement psychomoteur chez des athlètes commotionnés asymptomatiques, qui par ailleurs, sont retournés au jeu depuis déjà plusieurs semaines, comporte des enjeux non négligeables. Dans un contexte sportif, les athlètes doivent prendre des décisions rapides et avisées afin d'exécuter avec précision des commandes motrices complexes. En affectant directement ces habiletés, non seulement les atteintes objectivées chez ces athlètes commotionnés peuvent nuire à leurs performances sportives, mais elles peuvent également contribuer à augmenter leur risque de blessure, incluant le risque de subir une CCAS subséquente (Guskiewicz et al., 2003).

Pathophysiologie des commotions cérébrales du sport

Les résultats issus de l'étude 2 concernant les effets à long terme des CCAS sur les fonctions cognitives et motrices sont cohérents avec la pathophysiologie des CCAS documentée dans la littérature scientifique. Dans une méta-analyse, Eierud et ses collaborateurs (2014) rapportent une plus grande vulnérabilité des régions frontales du cerveau à la suite d'un TCC léger, tel que démontré avec la technique d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) par une diminution de l'activation du cortex préfrontal et du CCA, en comparaison aux sujets contrôles. De plus, la fréquence avec laquelle les atteintes microstructurelles de la matière blanche (MB) sont rapportées dans la littérature présente un important gradient antérieur-postérieur, c.-à-d. que les régions antérieures du cerveau sont plus fréquemment atteintes que les régions postérieures

(Eierud et al., 2014). Dans le contexte de CCAS plus spécifiquement, les anomalies documentées affectant la MB et la matière grise (MG) montrent aussi un patron qui souligne cette vulnérabilité frontale (Bigler, 2018). L'altération de la taille de l'ERN chez les commotionnés, dont le générateur neuronal se situe au niveau du CCA, concorde parfaitement avec ce constat.

Par ailleurs, plusieurs études récentes menées chez de jeunes athlètes ayant un historique de CCAS ont rapporté des changements microstructurels chroniques affectant la MB (Chamard et al., 2013; Cubon, Putukian, Boyer, & Dettwiler, 2011; Henry et al., 2011; Meier et al., 2016; Murugavel et al., 2014; Orr et al., 2016). La MB étant un substrat important de la communication neuronale, il a été démontré que l'étendue plus importante de ses atteintes microstructurelles, telles que quantifiées par le DTI, est associée à une augmentation des TR lors d'une tâche cognitive simple chez des patients ayant subi un TCC léger (Niogi et al., 2008). Le ralentissement de la vitesse psychomotrice à la suite de CCAS mis en évidence dans l'étude 2 de cette thèse concorde avec ces données, et plus particulièrement avec la sensibilité de la voie corticospinale aux effets prolongés des CCAS (Chamard et al., 2013; Henry et al., 2011).

Impact des coups répétés à la tête

Les athlètes évoluant dans des sports de contacts sont exposés à de nombreux coups

à la tête, dont une large proportion ne cause pas de symptômes cliniques suffisants pour qu'un diagnostic formel de CCAS soit émis. Par exemple, au cours d'une seule saison, un footballeur de niveau collégial peut encaisser, en moyenne, plus de 400 chocs à la tête, ce nombre pouvant aller jusqu'à plus de 2000 selon sa position de jeu (Crisco et al., 2011). Ces impacts dits « sous-commotionnels » entraîneraient des effets cumulatifs délétères sur le fonctionnement cérébral, un phénomène de plus en plus documenté dans la littérature en traumatologie sportive. Une récente revue systématique conclut que l'exposition à des contacts répétés à la tête présente un risque pour l'intégrité microstructurelle et fonctionnelle du cerveau, et ce, en l'absence d'altérations des fonctions cognitives (Mainwaring, Ferdinand Pennock, Mylabathula, & Alavie, 2018). Plusieurs études objectivent des altérations affectant la MB qui corréleraient avec l'intensité et la fréquence des coups subis par les athlètes, soulignant leurs effets cumulatifs (Schneider et al., 2019). Par conséquent, l'exposition aux coups répétés à la tête par les athlètes constitue un facteur non négligeable dans l'interprétation et la comparaison de résultats d'études sur les effets des CCAS. Dans les prochaines sections, la discussion portera sur la façon dont ce facteur peut avoir influencé les résultats issus de l'étude 2.

D'abord, il est intéressant de constater que les résultats de la première étude de cette thèse se trouvent passablement répliqués par les données issues du groupe d'athlètes contrôles de la deuxième étude, lequel a été soumis au même protocole expérimental que l'étude 1. En effet, chez ce groupe constitué de jeunes athlètes sans historique de CCAS, l'augmentation de l'ERN est fortement associée à la diminution générale des TR au

cours de la tâche SRT (c.-à-d., la différence de TR entre le premier et le dernier bloc d'apprentissage). Cependant, une tendance est plutôt constatée en ce qui concerne la relation entre la modulation de l'ERN et l'apprentissage spécifique de la séquence motrice (c.-à-d., la différence de TR entre le dernier bloc d'apprentissage et le bloc aléatoire qui le suit). L'exposition à des coups répétés à la tête par la participation active à un sport de contact est une variable importante qui distingue les athlètes contrôles de l'étude 2 du groupe de jeunes adultes de l'étude 1. La présence d'altérations cérébrales associées à ce facteur pourrait expliquer l'atténuation de la force de la corrélation trouvée entre la modulation de l'ERN et l'apprentissage spécifique de la séquence motrice dans la 2^e étude.

Ensuite, ce facteur offre certaines pistes d'explication en regard de la contradiction apparente entre les résultats comportementaux obtenus à la tâche SRT chez les athlètes de l'étude 2 et ceux obtenus dans l'étude de De Beaumont et ses collaborateurs (2012). Parmi les variables différenciant les échantillons, l'âge moyen (20,1 ans dans notre étude vs 23,4 ans dans l'étude de référence) et le niveau de jeu (principalement de niveau collégial dans notre étude comparativement au niveau universitaire dans l'étude de référence) exercent une influence sur la durée de l'exposition aux chocs à la tête subis par les athlètes ainsi que la fréquence et l'intensité de ces chocs (Schnebel, Gwin, Anderson, & Gatlin, 2007). Considérant que les effets des coups répétés à la tête sur les fonctions cérébrales semblent cumulatifs chez les athlètes sans historique de CCAS (Bailes, Petraglia, Omalu, Nauman, & Talavage, 2013; Talavage et al., 2014), il appert

plausible que les fonctions cognitives soient mieux préservées chez les plus jeunes athlètes de niveau collégial (étude 2), dont l'exposition aux chocs à la tête est moins grande. Par conséquent, la préservation relative des fonctions cognitives chez les athlètes contrôles de l'étude 2 peut avoir eu pour effet d'augmenter la différence de vitesse psychomotrice mesurée entre ceux-ci et les athlètes commotionnés d'âge équivalent.

Processus de contrôle cognitif lors de l'apprentissage moteur : hypothèse sur les mécanismes sous-jacents

Les conclusions de la présente thèse révèlent une relation entre l'adaptation dynamique des processus de contrôle cognitif impliqués dans l'évaluation de la performance et l'apprentissage moteur réalisé au cours d'une tâche SRT dans deux échantillons distincts issus d'une population de jeunes adultes en santé (études 1 et 2). Bien que les mécanismes qui sous-tendent cette relation n'aient pas été investigués, l'une des hypothèses envisageables est qu'une variabilité de la connectivité fonctionnelle cérébrale retrouvée au sein de la population générale puisse expliquer en partie cette relation. En effet, différentes études proposent que la mise en œuvre des processus de contrôle cognitif implique un vaste réseau cérébral qui s'appuie sur la synchronisation des oscillations thêta (4-8 Hz) générées par le mPFC pour permettre une connectivité fonctionnelle intra- et interrégionale (Cavanagh et al., 2009; Cavanagh & Frank, 2014; Cohen, 2011; Van Noordt, Campopiano, & Segalowitz, 2016). Alors qu'une augmentation de la puissance des ondes thêta au niveau du mPFC est associée à la composante évaluative du système de contrôle cognitive, la connectivité entre le mPFC et le cortex préfrontal latéral (IPFC) ainsi que d'autres régions sollicitées par une

tâche donnée contribuerait aux fonctions régulatrices en permettant la communication neuronale nécessaire à la mise en œuvre du contrôle cognitif (Cavanagh & Frank, 2014; Cooper et al., 2019). En parallèle, la synchronisation des ondes thêta a été associée à l'amélioration des performances motrices et aux mécanismes de plasticité synaptique impliqués dans l'apprentissage (Caplan et al., 2003; Perfetti et al., 2011; Ziemann, Ilic, Pauli, Meintzschel, & Ruge, 2004). Dans une tâche de type flanker, une étude a mis en évidence une synchronisation significative des oscillations thêta entre les électrodes centrale et fronto-centrale de la ligne médiane (c.-à-d., où l'activité de l'ERN est généralement enregistrée) et les électrodes centrales gauches, lesquelles sont respectivement associées à l'évaluation de la performance et à l'exécution motrice (Nigbur, Cohen, Ridderinkhof, & Sturmer, 2012). Les auteurs de l'étude suggèrent que cette synchronisation reflète l'accroissement du contrôle cognitif déployé lors de la résolution de conflits entre l'activation concomitante de différentes réponses motrices. Dans le même ordre d'idées, les participants qui s'améliorent le plus à une tâche d'estimation de temps sont ceux qui présentent une plus importante connectivité dans la bande thêta entre les électrodes centrales de la ligne médiane et les électrodes centrales gauches à la suite d'une rétroaction (Luft, Nolte, & Bhattacharya, 2013). Ensemble, ces résultats soulignent le rôle central d'une connectivité efficace entre les zones frontales et motrices dans le déploiement du contrôle cognitif lors d'une tâche exigeant une réponse motrice. Il semble donc plausible que la relation entre l'augmentation de l'ERN et l'apprentissage moteur mise en évidence dans cette thèse repose, du moins en partie, sur la connectivité fonctionnelle prenant place entre les régions cérébrales sollicitées au

cours de l'exécution de la tâche SRT. D'ailleurs, il a été démontré que les mécanismes de plasticité synaptique émanant de M1 lors de l'apprentissage d'une séquence motrice soient aussi impliqués dans les modifications concomitantes de la connectivité fonctionnelle (Sanes & Donoghue, 2000). Cette hypothèse demeure toutefois spéculative et nécessite des analyses de connectivité supplémentaires afin d'être validée.

Par ailleurs, la synchronisation des ondes thêta pourrait constituer une cible d'investigation intéressante chez les athlètes commotionnés, considérant leur vulnérabilité dans le contexte de CCAS. En effet, une méta-analyse récente portant sur les effets des CCAS sur différentes bandes de fréquence de l'EEG au repos suggère que l'altération des oscillations thêta représente le résultat le plus cohérent et le plus fréquemment rapporté parmi les études relevées (Conley et al., 2018). Dans le même ordre d'idées, une diminution de la connectivité fonctionnelle entre le mPFC et le IPFC dans la bande thêta lors de tâches sollicitant les processus de contrôle cognitif a été objectivée chez des athlètes commotionnés (Smith & Allen, 2019). De plus, cette altération tendrait à s'accroître après une saison de sport de contact, malgré l'absence de CCAS subséquente, démontrant ainsi que les coups à la tête entraîneraient un effet cumulatif sur la connectivité fonctionnelle. Par ailleurs, la diminution de la connectivité fonctionnelle objectivée chez des patients ayant subi un TCC léger est associée à des atteintes microstructurelles de la MB (Cavanagh et al., 2019), laquelle est reconnue comme étant sensible aux effets des CCAS (Henry, Tremblay, & De Beaumont, 2017). Ce résultat souligne d'ailleurs le rôle de l'intégrité de la matière blanche dans

l'efficacité des processus cognitifs de haut niveau. Ensemble, ces études suggèrent que les CCAS répétées pourraient affecter la connectivité fonctionnelle prenant place entre les zones frontales et motrices au cours d'une tâche SRT. L'étude de ce phénomène pourrait contribuer à une meilleure compréhension de la façon dont le cerveau opère les fonctions régulatrices associées au contrôle cognitif à la suite de multiples CCAS.

Limites

Certaines limites inhérentes aux études décrites dans la présente thèse devraient être prises en considération dans l'interprétation des résultats, de même que dans la conduite d'éventuelles études sur le sujet. Tout d'abord, d'un point de vue fondamental, la nature de l'apprentissage moteur réalisé à la tâche SRT par les participants, soit implicite ou explicite, n'a pas été documentée dans les études de cette thèse. Rappelons qu'à cette tâche, les participants ne sont pas informés de la présence d'une séquence répétitive, ce qui favorise l'apprentissage implicite de la séquence motrice, c'est-à-dire sans intention d'apprendre et sans conscience de l'information apprise (Cleeremans, Destrebecqz, & Boyer, 1998). Cependant, il est reconnu que certains participants découvrent la régularité de la séquence répétitive au cours de son exécution, menant alors à un apprentissage explicite de celle-ci. Dans une tâche SRT, Ferdinand et ses collaborateurs (2008) ont montré que l'apprentissage explicite de la séquence répétitive était associé à 1) une diminution plus marquée des TR et 2) une amplitude moyenne d'ERN réduite lors des blocs d'apprentissage, et ce, comparativement à l'apprentissage implicite. À l'inverse, dans une tâche de type Flanker incluant une séquence de réponses répétitives,

l'amplitude de l'ERN est plutôt réduite chez le groupe dont l'apprentissage est implicite (Rüsseler, Kuhlicke, & Münte, 2003). Bien que l'effet de la nature de l'apprentissage sur la taille de l'ERN demeure à élucider, il serait pertinent de mieux contrôler cette variable en évaluant le type d'apprentissage réalisé par les participants qui accomplissent une tâche SRT. Ceci est possible par diverses méthodes (Norman, Price, Duff, & Mentzoni, 2007), notamment en réalisant un test de rappel verbal de la séquence répétitive à la suite de l'administration de la tâche SRT (Nissen & Bullemer, 1987). Plus spécifiquement, cette procédure pourrait permettre de déterminer si la découverte de la régularité de la séquence est associée à une modulation plus ou moins importante de l'ERN au cours de la tâche SRT.

Ensuite, les résultats issus de cette thèse montrent une association entre l'adaptation dynamique des processus de contrôle cognitif et l'apprentissage moteur. Cependant, la nature corrélationnelle du plan expérimental utilisé ne permet pas de déterminer s'il existe une relation causale entre ces variables ni la direction de cette relation, le cas échéant. L'utilisation de techniques de neuromodulation non invasives telles que la stimulation électrique par courant direct (traduit de l'anglais : *transcranial direct current stimulation* ; tDCS) offre la possibilité d'inférer des relations causales entre la région cérébrale sous son influence et son rôle fonctionnel (Worsching et al., 2016). De manière intéressante, l'application d'un protocole de tDCS anodale au niveau du mPFC s'est avérée efficace afin d'augmenter conjointement l'amplitude de l'ERN et les capacités d'apprentissage, alors que la tDCS cathodale entraîne plutôt un effet inverse

sur ces mesures (Reinhart & Woodman, 2014). L'utilisation d'un protocole de tDCS similaire lors d'une tâche SRT, combinée à l'enregistrement des ERPs pourrait donc permettre de caractériser l'impact d'une modulation expérimentale de l'ERN sur l'apprentissage moteur, mais également sur des mesures neurophysiologiques de plasticité synaptique survenant en M1, telles que les changements des potentiels évoqués moteurs et du seuil moteur (Delvendahl, Jung, Kuhnke, Ziemann, & Mall, 2012).

D'autre part, une limite importante à l'étude 2, menée dans le but de caractériser les effets à long terme des CCAS, est la nature rétrospective de cette étude et par le fait même, de l'utilisation d'informations autorapportées par les athlètes afin de documenter leurs antécédents de CCAS. Bien qu'une entrevue semi-structurée ait été menée avec chaque athlète ayant pris part à l'étude, il est impossible de statuer avec certitude de l'absence d'antécédents de CCAS chez les athlètes ni du nombre exact de CCAS subis. En effet, que ce soit en raison d'un manque de connaissances au sujet des CCAS ou pour des raisons motivationnelles, un haut pourcentage (c.-à-d., jusqu'à 52,7%) de CCAS demeurent non diagnostiquées et non rapportées (McCrea, Hammeke, Olsen, Leo, & Guskiewicz, 2004; Valovich McLeod, Bay, Heil, & McVeigh, 2008; Williamson & Goodman, 2006). En plus d'aborder directement cet enjeu, des études longitudinales permettraient de documenter avec plus de précision l'effet de différentes caractéristiques associées à l'historique de CCAS sur la vitesse psychomotrice, les processus de contrôle cognitif et l'apprentissage moteur. Privilégier ce type d'étude permettrait également de déterminer si les altérations mises en évidence chez les athlètes commotionnés de

l'étude 2 sont une conséquence de leur blessure ou si ces dernières représentent plutôt une caractéristique prémorbide chez certains athlètes qui les rendrait plus vulnérables à subir une ou des CCAS.

Un facteur important dans l'interprétation, la comparaison et la généralisation des résultats de l'étude 2 est la nature du groupe contrôle utilisé. En raison des conséquences associées à l'exposition aux coups répétés à la tête discutés précédemment, utiliser un groupe contrôle composé d'athlètes pratiquant des sports de contact peut avoir pour effet de sous-estimer les conséquences associées aux CCAS. Notons que l'amplitude de cet effet est probablement influencée par différentes variables reliées à l'exposition aux chocs à la tête des athlètes du groupe contrôle (p.ex., durée, fréquence et intensité). D'ailleurs, dans l'étude 2 de cette thèse, une exposition aux coups répétés à la tête probablement limitée chez les athlètes du groupe contrôle, principalement en raison de leur jeune âge et de leur niveau de jeu, peut avoir contribué à mettre en lumière un ralentissement psychomoteur chez les athlètes commotionnés jusqu'alors peu observé dans la littérature. Les prochaines études portant sur les effets des CCAS devraient ultimement comporter trois groupes, c'est-à-dire un groupe contrôle d'athlètes pratiquant des sports sans contact, un groupe d'athlètes sans CCAS, mais évoluant dans des sports de contacts et un groupe d'athlètes commotionnés. La comparaison des résultats obtenus par les trois groupes permettrait de mieux caractériser à la fois l'effet des contacts répétés à la tête dit « sous-commotionnel » et l'effet spécifiquement associé aux CCAS.

Enfin, l'étude 2 a été menée auprès de jeunes athlètes masculins seulement. Considérant que certaines études ont mis en évidence une vulnérabilité accrue chez les athlètes féminines quant à la prévalence des CCAS et à leur rétablissement post-commotionnel (Baker et al., 2016; Black, Sergio, & Macpherson, 2017; Covassin, Moran, & Elbin, 2016; Covassin, Savage, Bretzin, & Fox, 2018; Covassin, Elbin, Bleecker, Lipchik, & Kontos, 2013; Covassin, Swanik, & Sachs, 2003; Dougan, Horswill, & Geffen, 2014), la généralisation des résultats obtenus dans l'étude 2 aux athlètes féminines se trouvent donc limitées. Considérant la présence grandissante d'athlètes féminines évoluant dans des sports de niveaux secondaire, collégial et universitaire (NCAA, 2018), caractériser les effets des CCAS en tenant compte de possibles différences de sexe serait essentiel, notamment afin d'adapter la gestion des CCAS en fonction des spécificités propres à chaque sexe et ainsi, assurer aux athlètes masculins et féminines une participation sportive sécuritaire.

Conclusion générale

D'abord, cette thèse démontre que l'augmentation de l'efficacité des processus de contrôle cognitif au cours d'une tâche SRT est associée à un apprentissage moteur plus important chez des individus en santé, alors que cette relation est perturbée chez les athlètes présentant des antécédents de CCAS répétées. Cet ouvrage révèle également que les CCAS multiples sont associées à des effets délétères affectant la vitesse psychomotrice ainsi qu'à des altérations neurophysiologiques persistantes reliées à l'adaptation dynamique des processus de contrôle cognitif lors d'un apprentissage moteur. Ces atteintes sont documentées plusieurs mois après la dernière CCAS chez des athlètes ayant effectué un retour au jeu et ne rapportant plus de symptômes post-commotionnels, ce qui en souligne le caractère chronique. Ces résultats sont d'autant plus préoccupants considérant que ces atteintes peuvent augmenter les risques de blessures auxquelles les athlètes font face lors de la pratique de leur sport.

Sur le plan méthodologique, cette thèse offre une mesure novatrice et dynamique de l'efficacité des processus de contrôle cognitif déployés lors d'une tâche d'apprentissage. En permettant de suivre minutieusement l'évolution de l'amplitude de l'ERN au cours de la tâche SRT, le paradigme expérimental élaboré et appliqué chez des athlètes commotionnés a permis de mettre en évidence une atteinte dans la modulation de cette composante électrophysiologique qui n'aurait autrement pas été détectée par des mesures traditionnelles d'amplitude moyenne. Bien que les travaux inclus dans cette

présente thèse n'aient pas permis de relier ces anomalies à des impacts fonctionnels chez les athlètes ayant un historique de CCAS, de telles mesures dynamiques du fonctionnement cérébral au cours d'une tâche demeurent sans doute une avenue d'investigation pertinente chez cette population clinique qui pourrait présenter, du moins à un niveau infraclinique, certaines difficultés à maintenir un effort cognitif prolongé.

Références générales

- Alexander, W. H., & Sporns, O. (2002). An Embodied Model of Learning, Plasticity, and Reward. *Adaptive Behavior*, 10(3-4), 143-159. doi:10.1177/1059712302919993001
- Amen, D. G., Newberg, A., Thatcher, R., Jin, Y., Wu, J., Keator, D., & Willeumier, K. (2011). Impact of playing American professional football on long-term brain function. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 23(1), 98-106. doi:10.1176/jnp.23.1.jnp98
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Bailes, J. E., Petraglia, A. L., Omalu, B. I., Nauman, E., & Talavage, T. (2013). Role of subconcussion in repetitive mild traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgery*, 119(5), 1235-1245. doi:10.3171/2013.7.jns121822
- Baillargeon, A., Lassonde, M., Leclerc, S., & Ellemberg, D. (2012). Neuropsychological and neurophysiological assessment of sport concussion in children, adolescents and adults. *Brain Injury*, 26(3), 211-220. doi:10.3109/02699052.2012.654590
- Baker, J. G., Leddy, J. J., Darling, S. R., Shucard, J., Makdissi, M., & Willer, B. S. (2016). Gender Differences in Recovery From Sports-Related Concussion in Adolescents. *Clinical Pediatrics*, 55(8), 771-775. doi:10.1177/0009922815606417
- Bazarian, J. J., Zhong, J., Blyth, B., Zhu, T., Kavcic, V., & Peterson, D. (2007). Diffusion tensor imaging detects clinically important axonal damage after mild traumatic brain injury: a pilot study. *Journal of Neurotrauma*, 24(9), 1447-1459. doi:10.1089/neu.2007.0241
- Belanger, H. G., Spiegel, E., & Vanderploeg, R. D. (2010). Neuropsychological performance following a history of multiple self-reported concussions: a meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(2), 262-267. doi:10.1017/s1355617709991287
- Bigler, E. D. (2013). Traumatic brain injury, neuroimaging, and neurodegeneration. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 395. doi:10.3389/fnhum.2013.00395

- Bigler, E. D. (2018). Structural neuroimaging in sport-related concussion. *International Journal Of Psychophysiology*, 132(Pt A), 105-123. doi:10.1016/j.ijpsycho.2017.09.006
- Bigler, E. D., & Stern, Y. (2015). Traumatic brain injury and reserve. *Handbook of Clinical Neurology*, 128, 691-710. doi:10.1016/b978-0-444-63521-1.00043-1
- Bischoff-Grethe, A., Goedert, K. M., Willingham, D. T., & Grafton, S. T. (2004). Neural substrates of response-based sequence learning using fMRI. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(1), 127-138. doi:10.1162/089892904322755610
- Black, A. M., Sergio, L. E., & Macpherson, A. K. (2017). The Epidemiology of Concussions: Number and Nature of Concussions and Time to Recovery Among Female and Male Canadian Varsity Athletes 2008 to 2011. *Clinical Journal Of Sport Medicine: Official Journal Of The Canadian Academy Of Sport Medicine*, 27(1), 52-56. doi:10.1097/JSM.0000000000000308
- Blackwood, D. H., & Muir, W. J. (1990). Cognitive brain potentials and their application. *British Journal of Psychiatry*(9), 96-101.
- Bo, J., Jennett, S., & Seidler, R. D. (2011). Working memory capacity correlates with implicit serial reaction time task performance. *Experimental Brain Research*, 214(1), 73-81. doi:10.1007/s00221-011-2807-8
- Boksem, M. A. S., Meijman, T. F., & Lorist, M. M. (2005). Effects of mental fatigue on attention: An ERP study. *Cognitive Brain Research*, 25(1), 107-116. doi:10.1016/j.cogbrainres.2005.04.011
- Boksem, M. A. S., Meijman, T. F., & Lorist, M. M. (2006). Mental fatigue, motivation and action monitoring. *Biological Psychology*, 72(2), 123-132. doi:10.1016/j.biopsycho.2005.08.007
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological Review*, 108(3), 624-652. doi:10.1037/0033-295x.108.3.624
- Botvinick, M. M., Cohen, J. D., & Carter, C. S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends in cognitive sciences*, 8(12), 539-546. doi:10.1016/j.tics.2004.10.003
- Broglia, S. P., Ferrara, M. S., Piland, S. G., Anderson, R. B., & Collie, A. (2006). Concussion history is not a predictor of computerised neurocognitive performance. *British Journal of Sports Medicine*, 40(9), 802-805. doi:10.1136/bjism.2006.028019

- Broglio, S. P., Macciocchi, S. N., & Ferrara, M. S. (2007). Neurocognitive performance of concussed athletes when symptom free. *Journal of Athletic Training*, 42(4), 504-508.
- Broglio, S. P., Pontifex, M. B., O'Connor, P., & Hillman, C. H. (2009). The persistent effects of concussion on neuroelectric indices of attention. *Journal of Neurotrauma*, 26(9), 1463-1470. doi:10.1089/neu.2008-0766
- Broglio, S. P., Sosnoff, J. J., Shin, S., He, X., Alcaraz, C., & Zimmerman, J. (2009). Head Impacts During High School Football: A Biomechanical Assessment. *Journal of Athletic Training*, 44(4), 342-349. doi:10.4085/1062-6050-44.4.342
- Brooks, B. L., Mannix, R., Maxwell, B., Zafonte, R., Berkner, P. D., & Iverson, G. L. (2016). Multiple Past Concussions in High School Football Players: Are There Differences in Cognitive Functioning and Symptom Reporting? *The American Journal Of Sports Medicine*, 44(12), 3243-3251.
- Bruce, J. M., & Echemendia, R. J. (2009). History of multiple self-reported concussions is not associated with reduced cognitive abilities. *Neurosurgery*, 64(1), 100-106. doi:10.1227/01.Neu.0000336310.47513.C8
- Brush, C. J., Ehmann, P. J., Olson, R. L., Bixby, W. R., & Alderman, B. L. (2018). Do sport-related concussions result in long-term cognitive impairment? A review of event-related potential research. *International Journal Of Psychophysiology*, 132(Pt A), 124-134. doi:10.1016/j.ijpsycho.2017.10.006
- Buckley, T. A., Oldham, J. R., & Caccese, J. B. (2016). Postural control deficits identify lingering post-concussion neurological deficits. *Journal of Sport and Health Science*, 5(1), 61-69. doi:10.1016/j.jshs.2016.01.007
- Byard, R. W., & Vink, R. (2009). The second impact syndrome. *Forensic Science, Medicine, And Pathology*, 5(1), 36-38. doi:10.1007/s12024-008-9063-7
- Cantu, R. C. (1998). Second-impact syndrome. *Clinics in Sports Medicine*, 17(1), 37-44.
- Cantu, R. C. (2007). Chronic traumatic encephalopathy in the National Football League. *Neurosurgery*, 61(2), 223-225. doi:10.1227/01.NEU.0000255514.73967.90
- Cao, C., Tutwiler, R. L., & Slobounov, S. (2008). Automatic classification of athletes with residual functional deficits following concussion by means of EEG signal using support vector machine. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 16(4), 327-335. doi:10.1109/tnsre.2008.918422

- Caplan, J. B., Madsen, J. R., Schulze-Bonhage, A., Aschenbrenner-Scheibe, R., Newman, E. L., & Kahana, M. J. (2003). Human theta oscillations related to sensorimotor integration and spatial learning. *Journal of Neuroscience*, 23(11), 4726-4736. doi:10.1523/JNEUROSCI.23-11-04726.2003
- Carter, C. S., Braver, T. S., Barch, D. M., Botvinick, M. M., Noll, D., & Cohen, J. D. (1998). Anterior Cingulate Cortex, Error Detection, and the Online Monitoring of Performance. *Science*, 280(5364), 747. doi:10.1126/science.280.5364.747
- Carter, C. S., & Van Veen, V. (2007). Anterior cingulate cortex and conflict detection: an update of theory and data. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 7(4), 367-379. doi:10.3758/cabn.7.4.367
- Cavanagh, J. F., Cohen, M. X., & Allen, J. J. (2009). Prelude to and resolution of an error: EEG phase synchrony reveals cognitive control dynamics during action monitoring. *Journal of Neuroscience*, 29(1), 98-105. doi:10.1523/jneurosci.4137-08.2009
- Cavanagh, J. F., & Frank, M. J. (2014). Frontal theta as a mechanism for cognitive control. *Trends in Cognitive Sciences* 18(8), 414-421. doi:10.1016/j.tics.2014.04.012
- Cavanagh, J. F., Rieger, R. E., Wilson, J. K., Gill, D., Fullerton, L., Brandt, E., & Mayer, A. R. (2019). Joint analysis of frontal theta synchrony and white matter following mild traumatic brain injury. *Brain Imaging and Behavior*. doi:10.1007/s11682-019-00171-y
- Cavanaugh, J. T., Guskiewicz, K. M., & Stergiou, N. (2005). A nonlinear dynamic approach for evaluating postural control: new directions for the management of sport-related cerebral concussion. *Sports Medecine*, 35(11), 935-950. doi:10.2165/00007256-200535110-00002
- Chamard, E., Lassonde, M., Henry, L., Tremblay, J., Boulanger, Y., De Beaumont, L., & Théoret, H. (2013). Neurometabolic and microstructural alterations following a sports-related concussion in female athletes. *Brain Injury* 27(9), 1038-1046. doi:10.3109/02699052.2013.794968
- Chen, J. K., Johnston, K. M., Collie, A., McCrory, P., & Ptito, A. (2007). A validation of the post concussion symptom scale in the assessment of complex concussion using cognitive testing and functional MRI. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 78(11), 1231-1238. doi:10.1136/jnnp.2006.110395

- Chen, J. K., Johnston, K. M., Frey, S., Petrides, M., Worsley, K., & Ptito, A. (2004). Functional abnormalities in symptomatic concussed athletes: an fMRI study. *NeuroImage*, 22(1), 68-82. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.12.032
- Chistyakov, A. V., Soustiel, J. F., Hafner, H., Elron, M., & Feinsod, M. (1998). Altered excitability of the motor cortex after minor head injury revealed by transcranial magnetic stimulation. *Acta Neurochirurgica*, 140(5), 467-472. doi:10.1007/s007010050126
- Chistyakov, A. V., Soustiel, J. F., Hafner, H., Trubnik, M., Levy, G., & Feinsod, M. (2001). Excitatory and inhibitory corticospinal responses to transcranial magnetic stimulation in patients with minor to moderate head injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 70(5), 580-587. doi:10.1136/jnnp.70.5.580
- Classen, J., Liepert, J., Wise, S. P., Hallett, M., & Cohen, L. G. (1998). Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *Journal of Neurophysiology*, 79(2), 1117-1123. doi:10.1152/jn.1998.79.2.1117
- Clayson, P. E., & Larson, M. J. (2011). Conflict adaptation and sequential trial effects: Support for the conflict monitoring theory. *Neuropsychologia*, 49(7), 1953-1961. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.03.023
- Cleeremans, A., Destrebecqz, A., & Boyer, M. (1998). Implicit learning: news from the front. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(10), 406-416. doi:10.1016/s1364-6613(98)01232-7
- Cohen, M. X. (2011). Error-related medial frontal theta activity predicts cingulate-related structural connectivity. *NeuroImage*, 55(3), 1373-1383. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.12.072
- Coles, M. G., Scheffers, M. K., & Holroyd, C. B. (2001). Why is there an ERN/Ne on correct trials? Response representations, stimulus-related components, and the theory of error-processing. *Biological Psychology*, 56(3), 173-189. doi:10.1016/s0301-0511(01)00076-x
- Collins, M. W., Lovell, M. R., Iverson, G. L., Cantu, R. C., Maroon, J. C., & Field, M. (2002). Cumulative effects of concussion in high school athletes. *Neurosurgery*, 51(5), 1175-1181. doi:10.1097/00006123-200211000-00011
- Conley, A. C., Cooper, P. S., Karayanidis, F., Gardner, A. J., Levi, C. R., Stanwell, P., . . . Iverson, G. L. (2018). Resting State Electroencephalography and Sports-Related Concussion: A Systematic Review. *Journal of Neurotrauma*. doi:10.1089/neu.2018.5761

- Cooke, J. D., & Diggles, V. A. (1984). Rapid error correction during human arm movements: evidence for central monitoring. *Journal of Motor Behavior*, 16(4), 348-363. doi:10.1080/00222895.1984.10735326
- Cooper, P. S., Karayanidis, F., McKewen, M., McLellan-Hall, S., Wong, A. S. W., Skippen, P., & Cavanagh, J. F. (2019). Frontal theta predicts specific cognitive control-induced behavioural changes beyond general reaction time slowing. *NeuroImage*, 189, 130-140. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.01.022
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(3), 201-215. doi:10.1038/nrn755
- Coronado, V. G., Xu, L., Basavaraju, S. V., McGuire, L. C., Wald, M. M., Faul, M. D., . . . Hemphill, J. D. (2011). Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Surveillance for traumatic brain injury-related deaths--United States, 1997-2007. *Morbidity and Mortality Weekly Report Surveillance Summaries*, 60(5), 1-32.
- Corsellis, J. A., Bruton, C. J., & Freeman-Browne, D. (1973). The aftermath of boxing. *Psychological Medicine*, 3(3), 270-303. doi:10.1017/s0033291700049588
- Covassin, T., Elbin, R. J., Bleecker, A., Lipchik, A., & Kontos, A. P. (2013). Are there differences in neurocognitive function and symptoms between male and female soccer players after concussions? *The American Journal Of Sports Medicine*, 41(12), 2890-2895. doi:10.1177/0363546513509962
- Covassin, T., Moran, R., & Elbin, R. J. (2016). Sex Differences in Reported Concussion Injury Rates and Time Loss From Participation: An Update of the National Collegiate Athletic Association Injury Surveillance Program From 2004-2005 Through 2008-2009. *Journal Of Athletic Training*, 51(3), 189-194. doi:10.4085/1062-6050-51.3.05
- Covassin, T., Savage, J. L., Bretzin, A. C., & Fox, M. E. (2018). Sex differences in sport-related concussion long-term outcomes. *International Journal Of Psychophysiology*, 132(Pt A), 9-13. doi:10.1016/j.ijpsycho.2017.09.010
- Covassin, T., Swanik, C. B., & Sachs, M. L. (2003). Sex Differences and the Incidence of Concussions Among Collegiate Athletes. *Journal Of Athletic Training*, 38(3), 238-244.
- Craft, J. L., & Simon, J. R. (1970). Processing symbolic information from a visual display: interference from an irrelevant directional cue. *Journal of Experimental Psychology*, 83(3), 415-420. doi:10.1037/h0028843

- Crisco, J. J., Wilcox, B. J., Beckwith, J. G., Chu, J. J., Duhaime, A.-C., Rowson, S., . . . Greenwald, R. M. (2011). Head impact exposure in collegiate football players. *Journal of Biomechanics*, 44(15), 2673-2678. doi:10.1016/j.jbiomech.2011.08.003
- Cubon, V. A., Putukian, M., Boyer, C., & Dettwiler, A. (2011). A diffusion tensor imaging study on the white matter skeleton in individuals with sports-related concussion. *Journal of Neurotrauma*, 28(2), 189-201. doi:10.1089/neu.2010.1430
- De Beaumont, L., Beauchemin, M., Beaulieu, C., & Jolicoeur, P. (2013). Long-term attenuated electrophysiological response to errors following multiple sports concussions. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 35(6), 596-607. doi:10.1080/13803395.2013.800023
- De Beaumont, L., Brisson, B., Lassonde, M., & Jolicoeur, P. (2007). Long-term electrophysiological changes in athletes with a history of multiple concussions. *Brain Injury*, 21(6), 631-644. doi:10.1080/02699050701426931
- De Beaumont, L., Henry, L. C., & Gosselin, N. (2012). Long-term functional alterations in sports concussion. *Neurosurgical Focus*, 33(6), E8: 1-7. doi:10.3171/2012.9.FOCUS12278
- De Beaumont, L., Lassonde, M., Leclerc, S., & Theoret, H. (2007). Long-term and cumulative effects of sports concussion on motor cortex inhibition. *Neurosurgery*, 61(2), 329-336; discussion 336-327. doi:10.1227/01.NEU.0000280000.03578.B6
- De Beaumont, L., Mongeon, D., Tremblay, S., Messier, J., Prince, F., Leclerc, S., . . . Theoret, H. (2011). Persistent motor system abnormalities in formerly concussed athletes. *Journal of Athletic Training* 46(3), 234-240. doi:10.4085/1062-6050-46.3.234
- De Beaumont, L., Tremblay, S., Poirier, J., Lassonde, M., & Theoret, H. (2012). Altered bidirectional plasticity and reduced implicit motor learning in concussed athletes. *Cerebral Cortex*, 22(1), 112-121. doi:10.1093/cercor/bhr096
- Debener, S., Ullsperger, M., Siegel, M., Fiehler, K., von Cramon, D. Y., & Engel, A. K. (2005). Trial-by-trial coupling of concurrent electroencephalogram and functional magnetic resonance imaging identifies the dynamics of performance monitoring. *The Journal of Neuroscience* 25(50), 11730-11737. doi:10.1523/jneurosci.3286-05.2005

- Dehaene, S., Posner, M. I., & Tucker, D. M. (1994). Localization of a Neural System for Error Detection and Compensation. *Psychological Science*, 5(5), 303-305. doi:10.1111/j.1467-9280.1994.tb00630.x
- Delvendahl, I., Jung, N. H., Kuhnke, N. G., Ziemann, U., & Mall, V. (2012). Plasticity of motor threshold and motor-evoked potential amplitude--a model of intrinsic and synaptic plasticity in human motor cortex? *Brain Stimulation*, 5(4), 586-593. doi:10.1016/j.brs.2011.11.005
- Donchin, E. (1966). A Multivariate Approach to the Analysis of Average Evoked Potentials. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering, BME-13*(3), 131-139. doi:10.1109/TBME.1966.4502423
- Dougan, B. K., Horswill, M. S., & Geffen, G. M. (2014). Athletes' age, sex, and years of education moderate the acute neuropsychological impact of sports-related concussion: a meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychology Society*, 20(1), 64-80. doi:10.1017/s1355617712001464
- Doyon, J., Penhune, V., & Ungerleider, L. G. (2003). Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia*, 41(3), 252-262. doi:10.1016/s0028-3932(02)00158-6
- Dupuis, F., Johnston, K. M., Lavoie, M., Lepore, F., & Lassonde, M. (2000). Concussions in athletes produce brain dysfunction as revealed by event-related potentials. *Neuroreport*, 11(18), 4087-4092. doi: 10.1097/00001756-200012180-00035
- Eierud, C., Craddock, R. C., Fletcher, S., Aulakh, M., King-Casas, B., Kuehl, D., & LaConte, S. M. (2014). Neuroimaging after mild traumatic brain injury: review and meta-analysis. *NeuroImage Clinical*, 4, 283-294. doi:10.1016/j.nicl.2013.12.009
- Elbin, R. J., Covassin, T., Henry, L., Whalen, D. J., Wedge, J., & Kontos, A. P. (2013). Sport-related concussion: "how many is too many?". *Translational Stroke Research*, 4(4), 425-431. doi:10.1007/s12975-012-0237-y
- Ellemberg, D., Leclerc, S., Couture, S., & Daigle, C. (2007). Prolonged neuropsychological impairments following a first concussion in female university soccer athletes. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 17(5), 369-374. doi:10.1097/JSM.0b013e31814c3e3e
- Endrass, T., Reuter, B., & Kathmann, N. (2007). ERP correlates of conscious error recognition: aware and unaware errors in an antisaccade task. *European Journal of Neuroscience*, 26(6), 1714-1720. doi:10.1111/j.1460-9568.2007.05785.x

- Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics*, 16(1), 143-149. doi:10.3758/bf03203267
- Falkenstein, M. (2004). ERP correlates of erroneous performance. Dans M. Ullsperger & M. Falkenstein (Éds.), *Errors, conflicts, and the brain: Current opinions on performance monitoring* (pp. 5-14). Leipzig: MPI of Cognitive Neuroscience.
- Falkenstein, M., Hoormann, J., Christ, S., & Hohnsbein, J. (2000). ERP components on reaction errors and their functional significance: a tutorial. *Biological psychology*, 51(2), 87-107. doi:10.1016/s0301-0511(99)00031-9
- Ferdinand, N. K., Mecklinger, A., & Kray, J. (2008). Error and deviance processing in implicit and explicit sequence learning. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(4), 629-642. doi:10.1162/jocn.2008.20046
- Folstein, J. R., & Van Petten, C. (2008). Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: a review. *Psychophysiology*, 45(1), 152-170. doi:10.1111/j.1469-8986.2007.00602.x
- Frey, J. N., Ruhnau, P., & Weisz, N. (2015). Not so different after all: The same oscillatory processes support different types of attention. *Brain Research*, 1626, 183-197. doi:10.1016/j.brainres.2015.02.017
- Fries, P. (2015). Rhythms for Cognition: Communication through Coherence. *Neuron*, 88(1), 220-235. doi:10.1016/j.neuron.2015.09.034
- Gaetz, M., Goodman, D., & Weinberg, H. (2000). Electrophysiological evidence for the cumulative effects of concussion. *Brain Injury*, 14(12), 1077-1088. doi:10.1080/02699050050203577
- Gay, M., Ray, W., Johnson, B., Teel, E., Geronimo, A., & Slobounov, S. (2015). Feasibility of EEG Measures in Conjunction With Light Exercise for Return-to-Play Evaluation After Sports-Related Concussion. *Developmental Neuropsychology*, 40(4), 248-253. doi:10.1080/87565641.2015.1014486
- Gehring, W. J., Goss, B., Coles, M. G. H., Meyer, D. E., & Donchin, E. (1993). A Neural System for Error Detection and Compensation. *Psychological Science*, 4(6), 385-390. doi:10.1111/j.1467-9280.1993.tb00586.x
- Gehring, W. J., Liu, Y. T., Orr, J. M., & Carp, J. (2012). The Error-Related Negativity (ERN/Ne). Dans S. J. Luck & E. S. Kappenman (Éds.), *The Oxford handbook of event-related potential components*. New York, NY: Oxford university press.

- Giza, C. C., & Hovda, D. A. (2001). The neurometabolic cascade of concussion. *Journal of Athletic Training*, 36(3), 228. doi:10.1227/NEU.0000000000000505.
- Giza, C. C., & Hovda, D. A. (2014). The new neurometabolic cascade of concussion. *Neurosurgery*, 75(0 4), S24. doi:10.1227/NEU.0000000000000505.
- Gosselin, N., Lassonde, M., Petit, D., Leclerc, S., Mongrain, V., Collie, A., & Montplaisir, J. (2009). Sleep following sport-related concussions. *Sleep Medicine*, 10(1), 35-46. doi:10.1016/j.sleep.2007.11.023
- Gosselin, N., Thériault, M., Leclerc, S., Montplaisir, J., & Lassonde, M. (2006). Neurophysiological anomalies in symptomatic and asymptomatic concussed athletes. *Neurosurgery*, 58(6), 1151-1161. doi:10.1227/01.NEU.0000215953.44097.FA
- Grafton, S. T., Hazeltine, E., & Ivry, R. B. (1998). Abstract and effector-specific representations of motor sequences identified with PET. *Journal of Neuroscience*, 18(22), 9420-9428. doi:10.1523/JNEUROSCI.18-22-09420.1998
- Gratton, G., Coles, M. G., & Donchin, E. (1992). Optimizing the use of information: strategic control of activation of responses. *Journal of Experimental Psychology. General*, 121(4), 480-506. doi:10.1037//0096-3445.121.4.480
- Gratton, G., Coles, M. G., Sirevaag, E. J., Eriksen, C. W., & Donchin, E. (1988). Pre- and poststimulus activation of response channels: a psychophysiological analysis. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 14(3), 331-344. doi:10.1037//0096-1523.14.3.331
- Guskiewicz, K. M. (2003). Assessment of postural stability following sport-related concussion. *Current Sports Medicine Reports*, 2(1), 24-30. doi:10.1249/00149619-200302000-00006
- Guskiewicz, K. M., Marshall, S. W., Bailes, J., McCrea, M., Cantu, R. C., Randolph, C., & Jordan, B. D. (2005). Association between recurrent concussion and late-life cognitive impairment in retired professional football players. *Neurosurgery*, 57(4), 719-726; discussion 719-726. doi:10.1093/neurosurgery/57.4.719
- Guskiewicz, K. M., McCrea, M., Marshall, S. W., Cantu, R. C., Randolph, C., Barr, W., . . . Kelly, J. P. (2003). Cumulative Effects Associated With Recurrent Concussion in Collegiate Football Players - The NCAA Concussion Study. *Journal of the American Medical Association*, 290(19), 2549-2555. doi:10.1001/jama.290.19.2549

- Hallett, M. (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, 406(6792), 147-150. doi:10.1038/35018000
- Hardwick, R. M., Rottschy, C., Miall, R. C., & Eickhoff, S. B. (2013). A quantitative meta-analysis and review of motor learning in the human brain. *Neuroimage*, 67, 283-297. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.11.020
- Hartikainen, K. M., Waljas, M., Isoviita, T., Dastidar, P., Liimatainen, S., Solbakk, A. K., . . . Ohman, J. (2010). Persistent symptoms in mild to moderate traumatic brain injury associated with executive dysfunction. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(7), 767-774. doi:10.1080/13803390903521000
- Henry, L. C., Tremblay, J., Tremblay, S., Lee, A., Brun, C., Lepore, N., . . . Lassonde, M. (2011). Acute and chronic changes in diffusivity measures after sports concussion. *Journal of Neurotrauma*, 28(10), 2049-2059. doi:10.1089/neu.2011.1836
- Henry, L. C., Tremblay, S., & De Beaumont, L. (2017). Long-Term Effects of Sports Concussions: Bridging the Neurocognitive Repercussions of the Injury with the Newest Neuroimaging Data. *Neuroscientist*, 23(5), 567-578. doi:10.1177/1073858416651034
- Hillyard, S. A., & Anllo-Vento, L. (1998). Event-related brain potentials in the study of visual selective attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(3), 781-787. doi:10.1073/pnas.95.3.781
- Hoffmann, S., & Falkenstein, M. (2010). Independent component analysis of erroneous and correct responses suggests online response control. *Human Brain Mapping*, 31(9), 1305-1315. doi:10.1002/hbm.20937
- Hohnsbein, J., Falkenstein, M., Hoormann, J., & Blanke, L. (1991). Effects of crossmodal divided attention on late ERP components. I. Simple and choice reaction tasks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 78(6), 438-446. doi:10.1016/0013-4694(91)90061-8
- Holm, L., Cassidy, J. D., Carroll, L. J., & Borg, J. (2005). Summary of the WHO collaborating centre for neurotrauma task force on mild traumatic brain injury. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 37(3), 137-141. doi:10.1080/16501970510027321
- Holroyd, C. B., & Coles, M. G. H. (2002). The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychological Review*, 109(4), 679-709. doi:10.1037/0033-295x.109.4.679

- Holroyd, C. B., Yeung, N., Coles, M. G., & Cohen, J. D. (2005). A mechanism for error detection in speeded response time tasks. *Journal of Experimental Psychology. General*, 134(2), 163-191. doi:10.1037/0096-3445.134.2.163
- Honda, M., Deiber, M. P., Ibanez, V., Pascual-Leone, A., Zhuang, P., & Hallett, M. (1998). Dynamic cortical involvement in implicit and explicit motor sequence learning. A PET study. *Brain*, 121 (Pt 11), 2159-2173. doi:10.1093/brain/121.11.2159
- Hovda, D. A. (2014). The neurophysiology of concussion. *Progress in Neurological Surgery*, 28, 28-37. doi:10.1159/000358749
- Iverson, G. L., Brooks, B. L., Collins, M. W., & Lovell, M. R. (2006). Tracking neuropsychological recovery following concussion in sport. *Brain Injury*, 20(3), 245-252. doi:10.1080/02699050500487910
- Iverson, G. L., Brooks, B. L., Lovell, M. R., & Collins, M. W. (2006). No cumulative effects for one or two previous concussions. *British Journal of Sports Medicine*, 40(1), 72-75. doi:10.1136/bjsm.2005.020651
- Iverson, G. L., Gaetz, M., Lovell, M. R., & Collins, M. W. (2004). Cumulative effects of concussion in amateur athletes. *Brain Injury*, 18(5), 433-443. doi:10.1080/02699050310001617352
- Iverson, G. L., Gardner, A. J., Terry, D. P., Ponsford, J. L., Sills, A. K., Broshek, D. K., & Solomon, G. S. (2017). Predictors of clinical recovery from concussion: a systematic review. *British Journal of Sports Medicine*, 51(12), 941-948. doi:10.1136/bjsports-2017-097729
- Iverson, G. L., Zasler, N. D., & Lange, R. T. (2007). Post-concussive disorder. Dans N. D. Zasler, D. I. Katz, & R. D. Zafonte (Éds.), *Brain injury medicine: Principles and practice* (pp. 373-405). New York, NY: Demos Medical Publishing.
- Kamins, J., Bigler, E., Covassin, T., Henry, L., Kemp, S., Leddy, J. J., . . . Giza, C. C. (2017). What is the physiological time to recovery after concussion? A systematic review. *British Journal of Sports Medicine*, 51(12), 935. doi:10.1136/bjsports-2016-097464
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., & Jessell, T. M. (2013). *Principles of neural science*. New York, N.Y.: McGraw-Hill Medical.
- Karni, A., Meyer, G., Rey-Hipolito, C., Jezard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (1998). The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proceedings of the*

National Academy of Sciences of the United States of America, 95(3), 861-868.
doi:10.1073/pnas.95.3.861

- Keil, J., Weisz, N., Paul-Jordanov, I., & Wienbruch, C. (2010). Localization of the magnetic equivalent of the ERN and induced oscillatory brain activity. *Neuroimage*, 51(1), 404-411. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.02.003
- Kerns, J. G., Cohen, J. D., MacDonald, A. W., Cho, R. Y., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2004). Anterior Cingulate Conflict Monitoring and Adjustments in Control. *Science*, 303(5660), 1023. doi:10.1126/science.1089910
- King, J. A., Korb, F. M., von Cramon, D. Y., & Ullsperger, M. (2010). Post-error behavioral adjustments are facilitated by activation and suppression of task-relevant and task-irrelevant information processing. *Journal of Neuroscience*, 30(38), 12759-12769. doi:10.1523/jneurosci.3274-10.2010
- Klimesch, W. (2012). Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(12), 606-617. doi:10.1016/j.tics.2012.10.007
- Knowlton, B. J., Siegel, A. L. M., & Moody, T. D. (2017). Procedural Learning in Humans. Dans J. H. Byrne (Éd.), *Learning and Memory: A Comprehensive Reference* (2^e éd., pp. 295-312). Amsterdam: Elsevier.
- Kobayashi, M., & Pascual-Leone, A. (2003). Transcranial magnetic stimulation in neurology. *The Lancet Neurology*, 2(3), 145-156. doi:10.1016/s1474-4422(03)00321-1
- Kohl, A. D., Wylie, G. R., Genova, H. M., Hillary, F. G., & Deluca, J. (2009). The neural correlates of cognitive fatigue in traumatic brain injury using functional MRI. *Brain Injury*, 23(5), 420-432. doi:10.1080/02699050902788519
- Krigolson, O. E., Pierce, L. J., Holroyd, C. B., & Tanaka, J. W. (2009). Learning to become an expert: Reinforcement learning and the acquisition of perceptual expertise. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(9), 1833-1840. doi:10.5214/ans.0972.7531.1118307
- Langlois, J. A., Rutland-Brown, W., & Wald, M. M. (2006). The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 21(5), 375-378. doi:10.1097/00001199-200609000-00001
- Lannsjö, M., af Geijerstam, J. L., Johansson, U., Bring, J., & Borg, J. (2009). Prevalence and structure of symptoms at 3 months after mild traumatic brain injury in a national cohort. *Brain Injury*, 23(3), 213-219. doi:10.1080/02699050902748356

- Lavoie, M. E., Dupuis, F., Johnston, K. M., Leclerc, S., & Lassonde, M. (2004). Visual p300 effects beyond symptoms in concussed college athletes. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(1), 55-73. doi:10.1076/jcen.26.1.55.23936
- Ledwidge, P. S., & Molfese, D. L. (2016). Long-Term Effects of Concussion on Electrophysiological Indices of Attention in Varsity College Athletes: An Event-Related Potential and Standardized Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography Approach. *Journal of Neurotrauma*, 33(23), 2081-2090. doi:10.1089/neu.2015.4251
- Lehman, E. J., Hein, M. J., Baron, S. L., & Gersic, C. M. (2012). Neurodegenerative causes of death among retired National Football League players. *Neurology*, 79(19), 1970-1974. doi:10.1212/WNL.0b013e31826daf50
- Levin, H. S., & Diaz-Arrastia, R. R. (2015). Diagnosis, prognosis, and clinical management of mild traumatic brain injury. *The Lancet Neurology*, 14(5), 506-517. doi:10.1016/S1474-4422(15)00002-2
- Levin, H. S., Wilde, E., Troyanskaya, M., Petersen, N. J., Scheibel, R., Newsome, M., . . . Li, X. (2010). Diffusion tensor imaging of mild to moderate blast-related traumatic brain injury and its sequelae. *Journal of Neurotrauma*, 27(4), 683-694. doi:10.1089/neu.2009.1073
- Longhi, L., Saatman, K. E., Fujimoto, S., Raghupathi, R., Meaney, D. F., Davis, J., . . . McIntosh, T. K. (2005). Temporal window of vulnerability to repetitive experimental concussive brain injury. *Neurosurgery*, 56(2), 364-374; discussion 364-374. doi:10.1227/01.neu.0000149008.73513.44
- Luck, S. J. (2014). *An Introduction to the event-related potential technique*. Cambridge, MA.: MIT Press.
- Luft, C. D., Nolte, G., & Bhattacharya, J. (2013). High-learners present larger mid-frontal theta power and connectivity in response to incorrect performance feedback. *Journal of Neuroscience*, 33(5), 2029-2038. doi:10.1523/jneurosci.2565-12.2013
- Luu, P., Tucker, D. M., & Makeig, S. (2004). Frontal midline theta and the error-related negativity: neurophysiological mechanisms of action regulation. *Clinical Neurophysiology*, 115(8), 1821-1835. doi:10.1016/j.clinph.2004.03.031
- Mainwaring, L., Ferdinand Pennock, K. M., Mylabathula, S., & Alavie, B. Z. (2018). Subconcussive head impacts in sport: A systematic review of the evidence.

International Journal Of Psychophysiology, 132(Pt A), 39-54.
doi:10.1016/j.ijpsycho.2018.01.007

- Makdissi, M., Darby, D., Maruff, P., Ugoni, A., Brukner, P., & McCrory, P. R. (2010). Natural history of concussion in sport markers of severity and implications for management. *The American Journal of Sports Medicine*, 38(3), 464-471.
- Marr, A. L., & Coronado, V. G. (2004). *Central nervous system injury surveillance data submission standards—2002*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC. Répéré à <http://www.dshs.state.tx.us/injury/registry/coronadoandmarrensdefinitions.doc>
- Martini, D. N., & Broglio, S. P. (2018). Long-term effects of sport concussion on cognitive and motor performance: A review. *International Journal Of Psychophysiology*, 132(Pt A), 25-30. doi:10.1016/j.ijpsycho.2017.09.019
- Martini, D. N., Eckner, J. T., Meehan, S. K., & Broglio, S. P. (2017). Long-term Effects of Adolescent Sport Concussion Across the Age Spectrum. *The American Journal Of Sports Medicine*, 45(6), 1420-1428. doi:10.1177/0363546516686785
- Martland, H. S. (1928). Punch drunk. *Journal of the American Medical Association*, 91(15), 1103-1107. doi:10.1001/jama.1928.02700150029009
- Matser, E. J., Kessels, A. G., Jordan, B. D., Lezak, M. D., & Troost, J. (1998). Chronic traumatic brain injury in professional soccer players. *Neurology*, 51(3), 791-796. doi:10.1212/wnl.51.3.791
- Matser, E. J., Kessels, A. G., Lezak, M. D., Jordan, B. D., & Troost, J. (1999). Neuropsychological impairment in amateur soccer players. *The American Journal Of Sports Medicine*, 282(10), 971-973. doi:10.1001/jama.282.10.971
- McAllister, T. W., & McCrea, M. (2017). Long-Term Cognitive and Neuropsychiatric Consequences of Repetitive Concussion and Head-Impact Exposure. *Journal Of Athletic Training*, 52(3), 309-317. doi:10.4085/1062-6050-52.1.14
- McAllister, T. W., Sparling, M. B., Flashman, L. A., Guerin, S. J., Mamourian, A. C., & Saykin, A. J. (2001). Differential working memory load effects after mild traumatic brain injury. *Neuroimage*, 14(5), 1004-1012. doi:10.1006/nimg.2001.0899
- McCrea, M., Barr, W. B., Guskiewicz, K., Randolph, C., Marshall, S. W., Cantu, R., . . . Kelly, J. P. (2005). Standard regression-based methods for measuring recovery after sport-related concussion. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11(1), 58-69. doi:10.1017/s1355617705050083

- McCrea, M., Guskiewicz, K., Randolph, C., Barr, W. B., Hammeke, T. A., Marshall, S. W., . . . Kelly, J. P. (2013). Incidence, clinical course, and predictors of prolonged recovery time following sport-related concussion in high school and college athletes. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 19(01), 22-33. doi:10.1017/S1355617712000872
- McCrea, M., Guskiewicz, K. M., Marshall, S. W., Barr, W., Randolph, C., Cantu, R. C., . . . Kelly, J. P. (2003). Acute effects and recovery time following concussion in collegiate football players: the NCAA Concussion Study. *The American Journal Of Sports Medicine*, 29(19), 2556-2563. doi:10.1001/jama.290.19.2556
- McCrea, M., Hammeke, T., Olsen, G., Leo, P., & Guskiewicz, K. (2004). Unreported concussion in high school football players: implications for prevention. *Clinical Journal of Sport Medicine* 14(1), 13-17. doi:10.1097/00042752-200401000-00003
- McCrory, P., Meeuwisse, W., Dvorak, J., Aubry, M., Bailes, J., Broglio, S., . . . Vos, P. E. (2017). Consensus statement on concussion in sport—the 5th international conference on concussion in sport held in Berlin, October 2016. *British Journal of Sports Medicine*, 51, 838-847. doi:10.1136/bjsports-2017-097699
- McCrory, P., Meeuwisse, W. H., Aubry, M., Cantu, B., Dvořák, J., Echemendia, R. J., . . . Raftery, M. (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), 250-258. doi:10.1136/bjsports-2013-092313
- McKee, A. C., Alosco, M. L., & Huber, B. R. (2016). Repetitive Head Impacts and Chronic Traumatic Encephalopathy. *Neurosurgery Clinics Of North America*, 27(4), 529-535. doi:10.1016/j.nec.2016.05.009
- McKee, A. C., Cantu, R. C., Nowinski, C. J., Hedley-Whyte, E. T., Gavett, B. E., Budson, A. E., . . . Stern, R. A. (2009). Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. *Journal Of Neuropathology And Experimental Neurology*, 68(7), 709-735. doi:10.1097/NEN.0b013e3181a9d503
- Meier, T. B., Bellgowan, P. S., Singh, R., Kuplicki, R., Polanski, D. W., & Mayer, A. R. (2015). Recovery of cerebral blood flow following sports-related concussion. *JAMA Neurology*, 72(5), 530-538. doi:10.1001/jamaneurol.2014.4778
- Meier, T. B., Bergamino, M., Bellgowan, P. S., Teague, T. K., Ling, J. M., Jeromin, A., & Mayer, A. R. (2016). Longitudinal assessment of white matter abnormalities

- following sports-related concussion. *Human Brain Mapping*, 37(2), 833-845. doi:10.1002/hbm.23072
- Menon, D. K., Schwab, K., Wright, D. W., & Maas, A. I. (2010). Position statement: definition of traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 91(11), 1637-1640. doi:10.1016/j.apmr.2010.05.017
- Messe, A., Caplain, S., Paradot, G., Garrigue, D., Mineo, J. F., Soto Ares, G., . . . Lehericy, S. (2011). Diffusion tensor imaging and white matter lesions at the subacute stage in mild traumatic brain injury with persistent neurobehavioral impairment. *Human Brain Mapping*, 32(6), 999-1011. doi:10.1002/hbm.21092
- Messe, A., Caplain, S., Pelegrini-Issac, M., Blancho, S., Montreuil, M., Levy, R., . . . Benali, H. (2012). Structural integrity and postconcussion syndrome in mild traumatic brain injury patients. *Brain Imaging and Behavior*, 6(2), 283-292. doi:10.1007/s11682-012-9159-2
- Miltner, W. H. R., Braun, C. H., & Coles, M. G. H. (1997). Event-Related Brain Potentials Following Incorrect Feedback in a Time-Estimation Task: Evidence for a "Generic" Neural System for Error Detection. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(6), 788-798. doi:10.1162/jocn.1997.9.6.788
- Moller, M. C., Nordin, L. E., Bartfai, A., Julin, P., & Li, T. Q. (2017). Fatigue and Cognitive Fatigability in Mild Traumatic Brain Injury are Correlated with Altered Neural Activity during Vigilance Test Performance. *Frontiers in Neurology*, 8, 496. doi:10.3389/fneur.2017.00496
- Moller, M. C., Nygren de Boussard, C., Oldenburg, C., & Bartfai, A. (2014). An investigation of attention, executive, and psychomotor aspects of cognitive fatigability. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36(7), 716-729. doi:10.1080/13803395.2014.933779
- Moore, R. D., Hillman, C. H., & Broglio, S. P. (2014). The persistent influence of concussive injuries on cognitive control and neuroelectric function. *Journal Of Athletic Training*, 49(1), 24-35. doi:10.4085/1062-6050-49.1.01
- Moore, R. D., Lepine, J., & Ellemberg, D. (2017). The independent influence of concussive and sub-concussive impacts on soccer players' neurophysiological and neuropsychological function. *International Journal of Psychophysiology*, 112, 22-30. doi:10.1016/j.ijpsycho.2016.11.011
- Moore, R. D., Sauve, W., & Ellemberg, D. (2016). Neurophysiological correlates of persistent psycho-affective alterations in athletes with a history of concussion. *Brain Imaging and Behavior*, 10(4), 1108-1116. doi:10.1007/s11682-015-9473-6

- Moser, R. S., & Schatz, P. (2002). Enduring effects of concussion in youth athletes. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 17(1), 91-100. doi:10.1016/S0887-6177(01)00108-1
- Moser, R. S., Schatz, P., & Jordan, B. D. (2005). Prolonged effects of concussion in high school athletes. *Neurosurgery*, 57(2), 300-306. doi:10.1227/01.NEU.0000166663.98616.E4
- Murugavel, M., Cubon, V., Putukian, M., Echemendia, R., Cabrera, J., Osherson, D., & Dettwiler, A. (2014). A longitudinal diffusion tensor imaging study assessing white matter fiber tracts after sports-related concussion. *Journal of Neurotrauma*, 31(22), 1860-1871. doi:10.1089/neu.2014.3368
- Nieuwenhuis, S., Holroyd, C. B., Mol, N., & Coles, M. G. (2004). Reinforcement-related brain potentials from medial frontal cortex: origins and functional significance. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28(4), 441-448. doi:10.1016/j.neubiorev.2004.05.003
- Nieuwenhuis, S., Ridderinkhof, K. R., Blom, J., Band, G. P., & Kok, A. (2001). Error-related brain potentials are differentially related to awareness of response errors: evidence from an antisaccade task. *Psychophysiology*, 38(5), 752-760. doi:10.1111/1469-8986.3850752
- Nigbur, R., Cohen, M. X., Ridderinkhof, K. R., & Sturmer, B. (2012). Theta dynamics reveal domain-specific control over stimulus and response conflict. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 24(5), 1264-1274. doi:10.1162/jocn_a_00128
- Niogi, S. N., Mukherjee, P., Ghajar, J., Johnson, C., Kolster, R. A., Sarkar, R., . . . McCandliss, B. D. (2008). Extent of microstructural white matter injury in postconcussive syndrome correlates with impaired cognitive reaction time: A 3T diffusion tensor imaging study of mild traumatic brain injury. *American Journal of Neuroradiology*, 29(5), 967-973. doi:10.3174/ajnr.A0970
- Nissen, M. J., & Bullemer, P. (1987). Attentional requirements of learning: Evidence from performance measures. *Cognitive Psychology*, 19(1), 1-32. doi:10.1016/0010-0285(87)90002-8
- Norman, E., Price, M. C., Duff, S. C., & Mentzoni, R. A. (2007). Gradations of awareness in a modified sequence learning task. *Consciousness and Cognition*, 16(4), 809-837. doi:10.1016/j.concog.2007.02.004
- Olson, R. L., Brush, C. J., Ehmann, P. J., Buckman, J. F., & Alderman, B. L. (2018). A history of sport-related concussion is associated with sustained deficits in

- conflict and error monitoring. *International Journal of Psychophysiology*, 132(Pt A), 145-154. doi:10.1016/j.ijpsycho.2018.01.006
- Olvet, D. M., & Hajcak, G. (2009a). Reliability of error-related brain activity. *Brain Research*, 1284, 89-99. doi:10.1016/j.brainres.2009.05.079
- Olvet, D. M., & Hajcak, G. (2009b). The stability of error-related brain activity with increasing trials. *Psychophysiology*, 46(5), 957-961. doi:10.1111/j.1469-8986.2009.00848.x
- Omalu, B. I., DeKosky, S. T., Hamilton, R. L., Minster, R. L., Kamboh, M. I., Shakir, A. M., & Wecht, C. H. (2006). Chronic traumatic encephalopathy in a national football league player: part II. *Neurosurgery*, 59(5), 1086-1092. doi:10.1227/01.NEU.0000245601.69451.27
- Omalu, B. I., DeKosky, S. T., Minster, R. L., Kamboh, M. I., Hamilton, R. L., & Wecht, C. H. (2005). Chronic traumatic encephalopathy in a National Football League player. *Neurosurgery*, 57(1), 128-134. doi:10.1227/01.NEU.0000249026.95877.F8
- Ommaya, A. K., & Gennarelli, T. A. (1974). Cerebral concussion and traumatic unconsciousness. Correlation of experimental and clinical observations of blunt head injuries. *Brain*, 97(4), 633-654. doi:10.1093/brain/97.1.633
- Ommaya, A. K., Goldsmith, W., & Thibault, L. (2002). Biomechanics and neuropathology of adult and paediatric head injury. *British Journal Of Neurosurgery*, 16(3), 220-242. doi:10.1080/02688690220148824
- Orr, C. A., Albaugh, M. D., Watts, R., Garavan, H., Andrews, T., Nickerson, J. P., . . . Hudziak, J. J. (2016). Neuroimaging Biomarkers of a History of Concussion Observed in Asymptomatic Young Athletes. *Journal of Neurotrauma*, 33(9), 803-810. doi:10.1089/neu.2014.3721
- Ozen, L. J., Itier, R. J., Preston, F. F., & Fernandes, M. A. (2013). Long-term working memory deficits after concussion: electrophysiological evidence. *Brain Injury*, 27(11), 1244-1255. doi:10.3109/02699052.2013.804207
- Parks, A. C., Moore, R. D., Wu, C. T., Broglio, S. P., Covassin, T., Hillman, C. H., & Pontifex, M. B. (2015). The association between a history of concussion and variability in behavioral and neuroelectric indices of cognition. *International Journal of Psychophysiology*, 98(3 Pt 1), 426-434. doi:10.1016/j.ijpsycho.2015.08.006

- Pascual-Leone, A., Grafman, J., & Hallett, M. (1994). Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science*, 263(5151), 1287-1289. doi:10.1126/science.8122113
- Pascual-Leone, A., Wassermann, E. M., Grafman, J., & Hallett, M. (1996). The role of the dorsolateral prefrontal cortex in implicit procedural learning. *Experimental Brain Research*, 107(3), 479-485. doi:10.1007/bf00230427
- Penfield, W., & Boldrey, E. (1937). Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*, 60(4), 389-443. doi:10.1093/brain/60.4.389
- Perfetti, B., Moisello, C., Landsness, E. C., Kvint, S., Pruski, A., Onofrij, M., . . . Ghilardi, M. F. (2011). Temporal evolution of oscillatory activity predicts performance in a choice-reaction time reaching task. *Journal of Neurophysiology*, 105(1), 18-27. doi:10.1152/jn.00778.2010
- Peterson, N. N., Schroeder, C. E., & Arezzo, J. C. (1995). Neural generators of early cortical somatosensory evoked potentials in the awake monkey. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 96(3), 248-260. doi:10.1016/0168-5597(95)00006-e
- Polich, J. (2007a). Updating p300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clin. Neurophysiol.*, 118(10), 2128-2148. doi:10.1016/j.clinph.2007.04.019
- Polich, J. (2007b). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, 118(10), 2128-2148. doi:10.1016/j.clinph.2007.04.019
- Pontifex, M. B., Broglio, S. P., Drollette, E. S., Scudder, M. R., Johnson, C. R., O'Connor, P. M., & Hillman, C. H. (2012). The relation of mild traumatic brain injury to chronic lapses of attention. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 83(4), 553-559. doi:10.1080/02701367.2012.10599252
- Pontifex, M. B., O'Connor, P. M., Broglio, S. P., & Hillman, C. H. (2009). The association between mild traumatic brain injury history and cognitive control. *Neuropsychologia*, 47(14), 3210-3216. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.07.021
- Powers, K. C., Kalmar, J. M., & Cinelli, M. E. (2014). Recovery of static stability following a concussion. *Gait Posture*, 39(1), 611-614. doi:10.1016/j.gaitpost.2013.05.026
- Prichep, L. S., McCrea, M., Barr, W., Powell, M., & Chabot, R. J. (2013). Time course of clinical and electrophysiological recovery after sport-related concussion. *The*

Journal of Head Trauma Rehabilitation, 28(4), 266-273.
doi:10.1097/HTR.0b013e318247b54e

- Rabbitt, P. (1966). Errors and error correction in choice-response tasks. *Journal of experimental psychology*, 71(2), 264. doi:10.1037/h0022853
- Rabbitt, P., & Rodgers, B. (1977). What does a Man do after he Makes an Error? An Analysis of Response Programming. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 29(4), 727-743. doi:10.1080/14640747708400645
- Rabbitt, P., & Vyas, S. (1981). Processing a display even after you make a response to it. How perceptual errors can be corrected. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 33(3), 223-239. doi:10.1080/14640748108400790
- Randolph, C., Karantzoulis, S., & Guskiewicz, K. (2013). Prevalence and characterization of mild cognitive impairment in retired national football league players. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 19(8), 873-880. doi:10.1017/s1355617713000805
- Reinhart, R. M. G., & Woodman, G. F. (2014). Causal Control of Medial-Frontal Cortex Governs Electrophysiological and Behavioral Indices of Performance Monitoring and Learning. *The Journal of Neuroscience*, 34(12), 4214. doi:10.1523/JNEUROSCI.5421-13.2014
- Robertson, E. M. (2007). The serial reaction time task: implicit motor skill learning? *The Journal Of Neuroscience*, 27(38), 10073-10075. doi:10.1523/JNEUROSCI.2747-07.2007
- Robertson, E. M., Tormos, J. M., Maeda, F., & Pascual-Leone, A. (2001). The role of the dorsolateral prefrontal cortex during sequence learning is specific for spatial information. *Cerebral Cortex*, 11(7), 628-635. doi:10.1093/cercor/11.7.628
- Rodriguez-Fornells, A., Kurzbuch, A. R., & Munte, T. F. (2002). Time course of error detection and correction in humans: neurophysiological evidence. *Journal of Neuroscience*, 22(22), 9990-9996. doi:10.1523/JNEUROSCI.22-22-09990.2002
- Rose, S. C., Fischer, A. N., & Heyer, G. L. (2015). How long is too long? The lack of consensus regarding the post-concussion syndrome diagnosis. *Brain Injury*, 29(7-8), 798-803. doi:10.3109/02699052.2015.1004756
- Rüsseler, J., Kuhlicke, D., & Münte, T. F. (2003). Human error monitoring during implicit and explicit learning of a sensorimotor sequence. *Neuroscience Research*, 47(2), 233-240. doi:10.1016/s0168-0102(03)00212-8

- Ryu, W. H., Feinstein, A., Colantonio, A., Streiner, D. L., & Dawson, D. R. (2009). Early identification and incidence of mild TBI in Ontario. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 36(4), 429-435. doi:10.1017/S0317167100007745
- Sanes, J. N., & Donoghue, J. P. (1997). Dynamic Motor Cortical Organization. *The Neuroscientist*, 3(3), 158-165. doi:10.1177/107385849700300308
- Sanes, J. N., & Donoghue, J. P. (2000). Plasticity and primary motor cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 23(1), 393-415. doi:10.1146/annurev.neuro.23.1.393
- Saunders, R. L., & Harbaugh, R. E. (1984). The second impact in catastrophic contact-sports head trauma. *Journal of the American Medical Association*, 252(4), 538-539. doi:10.1016/0278-2391(84)90360-4
- Schnebel, B., Gwin, J. T., Anderson, S., & Gatlin, R. (2007). In vivo study of head impacts in football: a comparison of National Collegiate Athletic Association Division I versus high school impacts. *Neurosurgery*, 60(3), 490-495; discussion 495-496. doi:10.1227/01.Neu.0000249286.92255.7f
- Schneider, D. K., Galloway, R., Bazarian, J. J., Diekfuss, J. A., Dudley, J., Leach, J. L., . . . Myer, G. D. (2019). Diffusion Tensor Imaging in Athletes Sustaining Repetitive Head Impacts: A Systematic Review of Prospective Studies. *Journal Of Neurotrauma*, 36(20), 2831-2849. doi:10.1089/neu.2019.6398
- Schwarb, H., & Schumacher, E. H. (2012). Generalized lessons about sequence learning from the study of the serial reaction time task. *Advances in Cognitive Psychology*, 8(2), 165-178. doi:10.2478/v10053-008-0113-1
- Seidler, R. D., Bo, J., & Anguera, J. A. (2012). Neurocognitive contributions to motor skill learning: the role of working memory. *Journal of Motor Behavior*, 44(6), 445-453. doi:10.1080/00222895.2012.672348
- Shaw, N. A. (2002). The neurophysiology of concussion. *Progress In Neurobiology*, 67(4), 281-344. doi:10.1016/s0301-0082(02)00018-7
- Slobounov, S., Sebastianelli, W., & Hallett, M. (2012). Residual brain dysfunction observed one year post-mild traumatic brain injury: combined EEG and balance study. *Clinical Neurophysiology*, 123(9), 1755-1761. doi:10.1016/j.clinph.2011.12.022
- Smith, E. E., & Allen, J. J. B. (2019). Theta-Band Functional Connectivity and Single-Trial Cognitive Control in Sports-Related Concussion: Demonstration of Proof-of-Concept for a Potential Biomarker of Concussion. *Journal Of The*

- International Neuropsychological Society*, 25(3), 314-323. doi:10.1017/S135561771800108X
- Smits, M., Houston, G. C., Dippel, D. W. J., Wielopolski, P. A., Vernooij, M. W., Koudstaal, P. J., . . . van der Lugt, A. (2011). Microstructural brain injury in post-concussion syndrome after minor head injury. *Neuroradiology*, 53(8), 553-563. doi:10.1007/s00234-010-0774-6
- Sosnoff, J. J., Broglio, S. P., Shin, S., & Ferrara, M. S. (2011). Previous mild traumatic brain injury and postural-control dynamics. *Journal of Athletic Training*, 46(1), 85-91. doi:10.4085/1062-6050-46.1.85
- Spain, A., Daumas, S., Lifshitz, J., Rhodes, J., Andrews, P. J., Horsburgh, K., & Fowler, J. H. (2010). Mild fluid percussion injury in mice produces evolving selective axonal pathology and cognitive deficits relevant to human brain injury. *Journal of Neurotrauma*, 27(8), 1429-1438. doi:10.1089/neu.2010.1288
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(03), 448-460. doi:10.1017/S1355617702813248
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 11(11), 1006-1012. doi:10.1016/S1474-4422(12)70191-6
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643. doi:10.1037/h0054651
- Stulemeijer, M., van der Werf, S., Bleijenberg, G., Biert, J., Brauer, J., & Vos, P. E. (2006). Recovery from mild traumatic brain injury: a focus on fatigue. *Journal of Neurology*, 253(8), 1041-1047. doi:10.1007/s00415-006-0156-5
- Sur, S., & Sinha, V. K. (2009). Event-related potential: An overview. *Industrial Psychiatry Journal*, 18(1), 70-73. doi:10.4103/0972-6748.57865
- Suri, R. E. (2002). TD models of reward predictive responses in dopamine neurons. *Neural Networks*, 15(4-6), 523-533. doi:10.1016/S0893-6080(02)00046-1
- Sutton, R. S., & Barto, A. G. (1998). *Reinforcement learning: An introduction*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Talavage, T. M., Nauman, E. A., Breedlove, E. L., Yoruk, U., Dye, A. E., Morigaki, K. E., . . . Leverenz, L. J. (2014). Functionally-detected cognitive impairment in high school football players without clinically-diagnosed concussion. *Journal of Neurotrauma*, 31(4), 327-338. doi:10.1089/neu.2010.1512

- Teasdale, G., & Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness: A Practical Scale. *The Lancet*, 304(7872), 81-84. doi:10.1016/S0140-6736(74)91639-0
- Teel, E. F., Ray, W. J., Geronimo, A. M., & Slobounov, S. M. (2014). Residual alterations of brain electrical activity in clinically asymptomatic concussed individuals: an EEG study. *Clinical Neurophysiology*, 125(4), 703-707. doi:10.1016/j.clinph.2013.08.027
- Theriault, M., De Beaumont, L., Gosselin, N., Filipinni, M., & Lassonde, M. (2009). Electrophysiological abnormalities in well functioning multiple concussed athletes. *Brain Injury*, 23(11), 899-906. doi:10.1080/02699050903283189
- Toledo, E., Lebel, A., Becerra, L., Minster, A., Linnman, C., Maleki, N., . . . Borsook, D. (2012). The young brain and concussion: imaging as a biomarker for diagnosis and prognosis. *Neuroscience And Biobehavioral Reviews*, 36(6), 1510-1531. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.03.007
- Tong, S., & Thakor, N. V. (2009). *Quantitative EEG analysis methods and clinical applications*. Boston, MA: Artech House.
- Tremblay, S., Beaulieu, V., Proulx, S., Tremblay, S., Marjanska, M., Doyon, J., . . . Theoret, H. (2014). Multimodal assessment of primary motor cortex integrity following sport concussion in asymptomatic athletes. *Clinical Neurophysiology*, 125(7), 1371-1379. doi:10.1016/j.clinph.2013.11.040
- Tremblay, S., de Beaumont, L., Lassonde, M., & Theoret, H. (2011). Evidence for the specificity of intracortical inhibitory dysfunction in asymptomatic concussed athletes. *Journal of Neurotrauma*, 28(4), 493-502. doi:10.1089/neu.2010.1615
- Trujillo, L. T., & Allen, J. J. (2007). Theta EEG dynamics of the error-related negativity. *Clinical Neurophysiology*, 118(3), 645-668. doi:10.1016/j.clinph.2006.11.009
- Vagnozzi, R., Signoretti, S., Floris, R., Marziali, S., Manara, M., Amorini, A. M., . . . Tavazzi, B. (2013). Decrease in N-Acetylaspartate Following Concussion May Be Coupled to Decrease in Creatine. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 28(4), 284-292. doi:10.1097/HTR.0b013e3182795045
- Valovich McLeod, T. C., Bay, R. C., Heil, J., & McVeigh, S. D. (2008). Identification of sport and recreational activity concussion history through the preparticipation screening and a symptom survey in young athletes. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 18(3), 235-240. doi:10.1097/JSM.0b013e3181705756

- van der Helden, J., Boksem, M. A., & Blom, J. H. (2010). The importance of failure: feedback-related negativity predicts motor learning efficiency. *Cerebral Cortex*, 20(7), 1596-1603. doi:10.1093/cercor/bhp224
- Van Noordt, S. J., Campopiano, A., & Segalowitz, S. J. (2016). A functional classification of medial frontal negativity ERPs: Theta oscillations and single subject effects. *Psychophysiology*, 53(9), 1317-1334. doi:10.1111/psyp.12689
- Van Zomeren, A. H., Brouwer, W. H., & Deelman, B. G. (1984). Attentional deficits: The riddles of selectivity, speed and alertness. Dans D. Brooks (Éd.), *Closed head injury: psychological, social, and family consequences*. New York, NY: Oxford University Press.
- Verleger, R. (1997). On the utility of P3 latency as an index of mental chronometry. *Psychophysiology*, 34(2), 131-156. doi:10.1111/j.1469-8986.1997.tb02125.x
- Vidal, F., Hasbroucq, T., Grapperon, J., & Bonnet, M. (2000). Is the 'error negativity' specific to errors? *Biological Psychology*, 51(2-3), 109-128. doi:10.1016/s0301-0511(99)00032-0
- Wäljas, M., Iverson, G. L., Lange, R. T., Hakulinen, U., Dastidar, P., Huhtala, H., . . . Öhman, J. (2014). A Prospective Biopsychosocial Study of the Persistent Post-Concussion Symptoms following Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*, 32(8), 534-547. doi:10.1089/neu.2014.3339
- Wäljas, M., Lange, R. T., Hakulinen, U., Huhtala, H., Dastidar, P., Hartikainen, K., . . . Iverson, G. L. (2014). Biopsychosocial outcome after uncomplicated mild traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*, 31(1), 108-124. doi:10.1089/neu.2013.2941
- Wall, S. E., Williams, W. H., Cartwright-Hatton, S., Kelly, T. P., Murray, J., Murray, M., . . . Turner, M. (2006). Neuropsychological dysfunction following repeat concussions in jockeys. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77(4), 518-520. doi:10.1136/jnnp.2004.061044
- Wessel, J. R., Danielmeier, C., & Ullsperger, M. (2011). Error awareness revisited: accumulation of multimodal evidence from central and autonomic nervous systems. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(10), 3021-3036. doi:10.1162/jocn.2011.21635
- Wetjen, N. M., Pichelmann, M. A., & Atkinson, J. L. (2010). Second impact syndrome: concussion and second injury brain complications. *Journal of the American College of Surgeons*, 211(4), 553-557. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2010.05.020

- Wiersema, J. R., van der Meere, J. J., & Roeyers, H. (2007). Developmental changes in error monitoring: An event-related potential study. *Neuropsychologia*, 45(8), 1649-1657. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.01.004
- Williamson, I. J. S., & Goodman, D. (2006). Converging evidence for the under-reporting of concussions in youth ice hockey. *British Journal of Sports Medicine*, 40(2), 128-132. doi:10.1136/bjsm.2005.021832
- World Health Organization. (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization.
- Worsching, J., Padberg, F., Ertl-Wagner, B., Kumpf, U., Kirsch, B., & Keeser, D. (2016). Imaging transcranial direct current stimulation (tDCS) of the prefrontal cortex-correlation or causality in stimulation-mediated effects? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 69, 333-356. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.08.001
- Xu, L., Nguyen, J. V., Lehar, M., Menon, A., Rha, E., Arena, J., . . . Koliatsos, V. E. (2016). Repetitive mild traumatic brain injury with impact acceleration in the mouse: Multifocal axonopathy, neuroinflammation, and neurodegeneration in the visual system. *Experimental Neurology*, 275 Pt 3, 436-449. doi:10.1016/j.expneurol.2014.11.004
- Yeung, N., Botvinick, M. M., & Cohen, J. D. (2004). The Neural Basis of Error Detection: Conflict Monitoring and the Error-Related Negativity. *Psychological Review*, 111(4), 931-959. doi:10.1037/0033-295X.111.4.931
- Yoshino, A., Hovda, D. A., Kawamata, T., Katayama, Y., & Becker, D. P. (1991). Dynamic changes in local cerebral glucose utilization following cerebral conclusion in rats: evidence of a hyper- and subsequent hypometabolic state. *Brain Research*, 561(1), 106-119. doi:10.1016/0006-8993(91)90755-k
- Zemper, E. D. (2003). Two-year prospective study of relative risk of a second cerebral concussion. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 82(9), 653-659. doi:10.1097/01.PHM.0000083666.74494.BA
- Ziemann, U., Ilic, T. V., Pauli, C., Meintzschel, F., & Ruge, D. (2004). Learning modifies subsequent induction of long-term potentiation-like and long-term depression-like plasticity in human motor cortex. *Journal of Neuroscience*, 24(7), 1666-1672. doi:10.1523/jneurosci.5016-03.2004