



HAL
open science

Fatigue post-accident vasculaire cérébral: facteurs associés et impact des troubles cognitifs et émotionnels

Amélie Ponchel

► **To cite this version:**

Amélie Ponchel. Fatigue post-accident vasculaire cérébral: facteurs associés et impact des troubles cognitifs et émotionnels. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2016. Français. NNT: 2016LIL2S049 . tel-01579566

HAL Id: tel-01579566

<https://theses.hal.science/tel-01579566>

Submitted on 31 Aug 2017

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

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

**ÉCOLE DOCTORALE BIOLOGIE – SANTÉ
UNIVERSITE DE LILLE 2 – DROIT ET SANTÉ**

THÈSE D'UNIVERSITÉ

Discipline : Psychologie

FATIGUE POST-ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL
Facteurs associés et impact des troubles cognitifs et émotionnels

Thèse présentée et soutenue publiquement par

Amélie PONCHEL

Soutenue le 19 décembre 2016 pour l'obtention
du grade de Docteur de l'Université de Lille

Composition du jury :

Dr Hilde HÉNON	Directrice
Dr Stéphanie BOMBOIS	Co-encadrante
Pr Maurice GIROUD	Rapporteur
Pr Stéphane RAFFARD	Rapporteur
Pr Jean-Louis NANDRINO	Examinateur

Cette thèse a été préparée au sein de l'unité INSERM U1171.

Laboratoire de Pharmacologie

Pôle Recherche de la Faculté de Médecine

1 place de Verdun

59 045 Lille Cedex, France

Résumé

La fatigue post-accident vasculaire cérébral (FPAVC) est fréquente et invalidante. Pour autant, elle reste à ce jour un phénomène mal connu et reconnu. Dans ce travail de thèse, nous avons réalisé une synthèse exhaustive de la littérature scientifique sur les facteurs associés à la FPAVC : elle est fréquemment reliée aux symptômes dépressifs et anxieux, mais ses mécanismes physiopathologiques sont encore peu compris. Nous avons conduit une étude de la FPAVC chez 153 patients de la cohorte hospitalière STROKDEM (NCT01330160) évalués six mois après un AVC ischémique. Dans une première étude, nous avons montré que la FPAVC n'était pas un effet secondaire des médicaments utilisés par les patients à la sortie de l'hôpital et à six mois de l'AVC. Elle reflèterait plutôt la présence de troubles fréquemment observés après un AVC comme la dépression, l'anxiété et les troubles du sommeil. Dans une deuxième étude, nous avons mis au jour une association forte entre FPAVC et plaintes cognitives subjectives des patients. Elle contrastait avec l'absence d'association entre FPAVC et performances cognitives objectives lors de l'évaluation neuropsychologique, quel que soit le domaine cognitif considéré. Dans une troisième étude, nous avons exploré les mécanismes neuronaux sous-jacents à la FPAVC. Nous n'avons pas montré de différence de connectivité fonctionnelle au repos entre les patients avec ou sans FPAVC. L'ensemble de ces données nous apporte des éléments permettant d'avancer dans la compréhension du phénomène complexe qu'est la FPAVC.

Mots-clés : Fatigue – Accident vasculaire cérébral (AVC) – Médicaments – Cognition – Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf).

Abstract

Post-stroke fatigue: associated factors and impact of cognitive and emotional disturbances.

Post-stroke fatigue (PSF) is frequent and debilitating. However, PSF is up to date a poorly understood and unrecognized phenomenon. In this thesis, we have done an exhaustive synthesis of scientific literature on factors associated with PSF: PSF is frequently related with depressive and anxious symptoms, but there is a lack of understanding of its physiopathological mechanisms. We conducted a study of PSF on 153 patients from the hospital-based cohort study STROKDEM (NCT01330160), followed-up for six months after an ischemic stroke. In a first study, we have shown that PSF was not a side effect of druge use at discharge and six months after stroke. PSF more reflects presence of disturbances frequently observed after stroke such as depression, anxiety, or sleep disturbances. In a second study, we have observed a strong association between PSF and subjective cognitive complaints. It contrasted with the absence of association between PSF and objective cognitive performances on the neuropsychological evaluation, regardless of the considered cognitive domain. In a third study, we explored neuronal mechanisms underlying PSF. We did not demonstrate any difference in functional connectivity at rest between patients with or without PSF. These data give us pieces to progress in the understanding of the complex phenomenon of PSF.

Key words: Fatigue – Stroke – Drugs – Cognition – Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)

Remerciements

J'aurais pu m'en tenir à un simple « MERCI ». Mais nous avons assez peu l'occasion dans une vie de remercier les gens qui ont compté pour nous. Comme je n'envisage pas de gagner un César, un Molière, un Oscar ou un Nobel, autant en profiter ici !

J'adresse tout d'abord ma gratitude aux Docteurs Hilde Hénon et Stéphanie Bombois qui ont dirigé cette thèse. Malgré des emplois du temps très chargés, vous avez toujours fait en sorte d'être présentes pour m'accompagner dans ce travail. Vos encouragements et vos conseils avisés ont été importants pour moi et ont contribué à ce que je mène cette thèse à son terme.

Je remercie le Professeur Régis Bordet de m'avoir accueillie dans le laboratoire de pharmacologie durant ces six dernières années et de m'avoir permis de réaliser ce travail de thèse au sein de son unité. Merci aux Professeurs Didier Leys et Charlotte Cordonnier de m'avoir permis d'intervenir dans leur service dans le cadre de STROKDEM.

J'adresse également mes sincères remerciements aux membres du jury, Messieurs les Professeurs Giroud, Nandrino et Raffard, de me faire le grand honneur de lire, critiquer et évaluer ce travail.

Merci à Bérangère, David, Jennifer, Marina et Pierre pour leurs relectures de ce manuscrit !

Je tiens à remercier l'ensemble des collaborateurs qui ont œuvré dans le cadre du PHRC STROKDEM et grâce à qui ce travail de suivi de cohorte hospitalière a pu être mené. Merci aux assistants de recherche clinique (A.-M. Bordet et V. Vergriete), aux neurologues (M. Bodenant, C. Cordonnier, D. Deplanque, N. Dequatre, M. Girot, C. Lucas, S. Moulin et C. Rossi) et à la neuroradiologue (C. Delmaire).

Merci à Julien Labreuche pour son aide précieuse pour mener à bien les analyses statistiques. Vous vous êtes toujours montré disponible et réactif et je vous en remercie.

Merci également à Clément Bournonville et Renaud Lopes pour leur apport expert dans l'analyse des données d'IRM. Vous avez su vous montrer patients et pédagogues avec moi, prenant le temps de m'expliquer vos méthodes de travail particulièrement complexes pour une non-spécialiste de l'IRM. Heureusement pour moi, vous étiez facilement corruptibles avec quelques petits pains au chocolat !

Merci à France, Ginette, Sylvie et Violaine, la *team* des secrétaires et hôtesses d'accueil des consultations neurologiques de l'Hôpital Salengro, qui m'ont accueillie avec bonne humeur et ont toujours fait en sorte de me trouver un bureau où rencontrer les patients.

Parmi mes collaborateurs de choc, je n'oublie évidemment pas mes deux collègues psychologues Violaine Chenal et Émilie Llanes avec qui j'ai pris un réel plaisir à collaborer. Nos échanges professionnels ont été très riches et m'ont beaucoup

apporté. Merci à vous d'avoir partagé votre bureau avec moi, mais aussi vos sourires, vos difficultés et votre bonne humeur.

Et merci aux patients qui ont accepté d'intégrer ce protocole et qui ont, par leur participation, permis de mener ces études. Les rencontres avec eux m'ont permis de nourrir mes réflexions scientifiques et cliniques en me confrontant régulièrement à leur vécu de l'AVC et de ses conséquences.

Je remercie vivement l'ensemble des collègues du laboratoire de pharmacologie et du service de pharmacovigilance : Anne-Sylvie, Aurélie, Bruce, Cédric, Charlotte, Christian, David, Dominique, Élodie, Flore, Florence, Florent, Jackie, Jean-Christophe, Joëlle, Johana, Julie, Kelly, Louise, Marine, Marion, Maud, Michèle, Micheline, Nadine, Olivier, Sandrine, Sophie, Thavarak, Thibaut, Vincent et Yao. J'ai également une pensée amicale pour ceux qui ne sont plus là mais dont j'ai apprécié croiser la route et notamment Aude, Camille B., Camille P. et Kévin.

Des bises pour Aurélie, « Madame Réglementation », auprès de qui j'ai énormément appris sur la recherche clinique. Quel plaisir de partager du temps avec toi, petit lion !

Mention spéciale à Bérangère. Tu as eu la gentillesse de m'accueillir dans ton bureau lorsque je suis devenue « SBF » (sans bureau fixe) suite au déménagement du service. En échange, tu as eu une psychologue rien que pour toi durant un peu plus de trois ans. Tu m'as fait profiter de tes connaissances du monde de l'édition

scientifique que j'ai pu réutiliser par ailleurs et je pense pouvoir dire que nous avons constitué un assez beau duo du bout du couloir toutes les deux.

Merci à Sylvie, pour ces moments de détente partagés autour d'un verre, d'un match ou d'un bon repas. Je te suis sincèrement reconnaissante de tes conseils et paroles réconfortantes.

Cette section de remerciements ne serait pas complète sans un passage exclusivement réservé à mes collègues psychologues spécialisés en neuropsychologie du CHRU de Lille, du collectif des psychologues spécialisés en neuropsychologie du Nord-Pas-de-Calais et de l'Organisation Française des Psychologues spécialisés en Neuropsychologie. Vous êtes trop nombreux pour que je vous cite tous (et j'aurais peur d'en oublier) ! Sachez que nos échanges de ces dernières années ont été des plus enrichissants pour moi, tant d'un point de vue théorique et pratique que d'un point de vue humain. Mes activités associatives m'ont permis de rencontrer des personnes formidables. Vos encouragements ont été très appréciables, notamment dans les moments les plus difficiles. Vous avez su m'accompagner dans les moments de doute mais aussi et surtout dans de nombreux moments agréables, heureusement les plus nombreux !

Mes pensées vont évidemment vers mon ami canadien, Dominique. Je sais que tu n'as pas toujours compris pourquoi je m'étais lancée dans cette thèse. On peut même dire que tu as cherché à m'en dissuader. Voyons cette aventure comme un défi personnel que je suis désormais fière d'avoir relevé. S'il y a bien quelque chose que tu m'as communiqué, c'est l'ambition d'aller au bout de ses rêves. Ce projet en était

un. D'autres viendront sûrement à l'avenir et j'espère pouvoir continuer à les partager avec toi.

Un petit mot pour mon cher Mathieu. Toi aussi tu m'as accompagné ces dernières années. J'essaye de suivre les préceptes du Bill Shankly !

Merci aussi à Marie, pour sa bienveillance à mon égard.

Grégoire, mon ami Bisounours, je te remercie pour les ondes positives que tu as su me transmettre.

Merci à Raphaëlle pour ces échanges toujours agréables et teintés de l'accent de Marseille.

Je souhaite également exprimer toute ma gratitude et mon amitié à Sophie, Lucie et Christopher. Nous nous sommes naturellement rapprochés de par la proximité de nos parcours respectifs. Nos échanges et partages d'expérience ont toujours été très agréables pour moi. Vos conseils, vos encouragements et vos paroles rassurantes m'ont beaucoup aidé, merci !

Merci à mes amies, Jennifer, Naïma et Mélanie pour les heureux moments passés ensemble, pour votre écoute bienveillante, votre réconfort et votre présence. Pensée amicale aux ami(e)s dont je me suis un peu éloignée mais qui ont toujours une place dans mon cœur.

À Aurélien : même si nos chemins se sont séparés, je te suis reconnaissante de m'avoir toujours soutenue dans mes décisions et poussé à poursuivre mes objectifs professionnels.

Enfin, je souhaite adresser des remerciements tout particuliers à mes parents, qui m'ont inculqué dès le plus jeune âge l'envie d'aller le plus loin possible et le courage de mettre en œuvre les efforts nécessaires pour réussir. Merci aussi aux membres de ma famille, Julie, Valentin, Guillaume, les oncles et tantes, les cousins et cousines et les mamies (avec une pensée émue pour les papys qui ne sont malheureusement plus là aujourd'hui) pour leur soutien sans faille, même s'ils n'ont pas tous compris ce que je faisais.

À tous et du fond du cœur, merci !

Ce travail est l'occasion pour moi de citer un texte de Robert Lamoureux, reproduit ci-dessous et dont le titre est « **Éloge de la fatigue** » :

*« Vous me dites, Monsieur, que j'ai mauvaise mine,
Qu'avec cette vie que je mène, je me ruine,
Que l'on ne gagne rien à trop se prodiguer,
Vous me dites enfin que je suis fatigué.*

*Oui je suis fatigué, Monsieur, mais je m'en flatte.
J'ai tout de fatigué, le cœur, la voix, la rate,
Je m'endors épuisé, je me réveille las,
Mais grâce à Dieu, Monsieur, je ne m'en soucie pas.
Et quand je m'en soucie, je me ridiculise.
La fatigue souvent n'est qu'une vantardise.*

*On n'est jamais aussi fatigué qu'on le croit !
Et quand cela serait, n'en a-t-on pas le droit ?*

*Je ne vous parle pas des tristes lassitudes,
Qu'on a lorsque le corps harassé d'habitude,
N'a plus pour se mouvoir que de pâles raisons...
Lorsqu'on a fait de soi son unique horizon...
Lorsqu'on n'a rien à perdre, à vaincre, ou à défendre...*

*Cette fatigue-là est mauvaise à entendre ;
Elle fait le front lourd, l'œil morne, le dos rond.
Et vous donne l'aspect d'un vivant moribond...*

*Mais se sentir plier sous le poids formidable
Des vies dont un beau jour on s'est fait responsable,
Savoir qu'on a des joies ou des pleurs dans ses mains,
Savoir qu'on est l'outil, qu'on est le lendemain,
Savoir qu'on est le chef, savoir qu'on est la source,
Aider une existence à continuer sa course,
Et pour cela se battre à s'en user le cœur...
Cette fatigue-là, Monsieur, c'est du bonheur.*

*Et sûr qu'à chaque pas, à chaque assaut qu'on livre,
On va aider un être à vivre ou à survivre ;
Et sûr qu'on est le port et la route et le guai,
Où prendrait-on le droit d'être trop fatigué ?
Ceux qui font de leur vie une belle aventure,
Marquent chaque victoire, en creux, sur leur figure,*

Et quand le malheur vient y mettre un creux de plus

Parmi tant d'autres creux il passe inaperçu.

La fatigue, Monsieur, c'est un prix toujours juste,

C'est le prix d'une journée d'efforts et de luttés.

C'est le prix d'un labour, d'un mur ou d'un exploit,

Non pas le prix qu'on paie, mais celui qu'on reçoit.

C'est le prix d'un travail, d'une journée remplie,

C'est la preuve aussi qu'on vit avec la vie.

Quand je rentre la nuit et que ma maison dort,

J'écoute mes sommeils, et là, je me sens fort ;

Je me sens tout gonflé de mon humble souffrance,

Et ma fatigue alors c'est une récompense.

Et vous me conseillez d'aller me reposer !

Mais si j'acceptais là, ce que vous proposez,

Si j'abandonnais à votre douce intrigue...

Mais je mourrais, Monsieur, tristement... de fatigue. »

Robert Lamoureux, 1953

Table des matières

Résumé.....	3
Abstract.....	4
Remerciements	5
Table des matières.....	13
Liste des abréviations.....	19
Index des tableaux et figures.....	23
1. Figures	23
2. Tableaux.....	24
Chapitre 1. Introduction générale	26
1. Définition de la fatigue	26
1.1. Fatigue objective.....	26
1.2. Fatigue subjective	27
1.3. Fatigue normale ou pathologique.....	28
2. La fatigue après un AVC.....	31
2.1. Définition.....	31
2.2. Facteur de handicap invisible.....	32
2.3. Prévalence.....	34
2.4. Modèles explicatifs	35

Objectifs de la thèse.....	37
Chapitre 2. Revue de littérature sur les facteurs associés à la FPAVC.....	38
1. Méthode	38
1.1. Stratégie de recherche.....	38
1.2. Critères d'éligibilité.....	39
1.3. Extraction des données	39
2. Résultats et discussion	40
2.1. Facteurs sociodémographiques	42
2.2. Facteurs psycho-cognitifs	44
2.2.1. Troubles émotionnels	44
2.2.2. Troubles cognitifs	45
2.3. Facteurs neurophysiologiques	49
2.3.1. Caractéristiques de l'AVC.....	49
2.3.2. Données d'imagerie	51
2.3.3. Déconditionnement physique	51
2.3.4. Facteurs biologiques	52
2.3.5. Comorbidités	54
2.3.5.1. Facteurs de risques et comorbidités vasculaires	54
2.3.5.2. Troubles du sommeil.....	55
2.3.5.3. Fatigue pré-AVC	55
2.3.5.4. Douleur	56
2.3.5.5. Nutrition et appétit.....	56

2.3.5.6. Médicaments.....	56
3. Conclusion.....	57
Chapitre 3. Étude de la FPAVC dans la cohorte hospitalière STROKDEM.....	59
1. Méthodologie générale	59
1.1. Cohorte STROKDEM.....	60
1.2. Études portant sur la FPAVC	61
1.2.1. Participants	61
1.2.2. Procédure.....	62
1.2.2.1. Inclusion.....	62
1.2.2.2. Suivi à sept jours.....	63
1.2.2.3. Suivi à six mois	64
1.3. Éthique	67
2. Influence des médicaments sur la fatigue six mois après un AVC	68
2.1. Introduction.....	68
2.2. Méthode.....	69
2.2.1. Participants	69
2.2.2. Procédure.....	70
2.2.2.1. Inclusion.....	70
2.2.2.2. Suivi à sept jours.....	70
2.2.2.3. Suivi à six mois	71
2.2.3. Analyses statistiques	73
2.3. Résultats.....	74

2.4.	Discussion	82
3.	Relations entre fatigue et fonctionnement cognitif post-AVC	88
3.1.	Introduction	88
3.2.	Méthode.....	89
3.2.1.	Participants	89
3.2.2.	Procédure.....	90
3.2.2.1.	Évaluation à la phase aigüe post-AVC	90
3.2.2.2.	Évaluation à six mois de l'AVC.....	91
3.2.3.	Analyses statistiques	94
3.3.	Résultats.....	96
3.3.1.	Participants	96
3.3.2.	Facteurs démographiques et cliniques et scores à la CFS	100
3.3.3.	Évaluation neuropsychologique et scores à la CFS.....	101
3.3.3.1.	Domaines cognitifs.....	102
3.3.3.2.	Scores aux tests cognitifs.....	103
3.4.	Discussion	107
3.5.	Conclusion.....	111
4.	Mesure de la connectivité cérébrale fonctionnelle au repos en IRMf et FPAVC	
	112	
4.1.	Introduction	112
4.2.	Méthode.....	114
4.2.1.	Participants	114

4.2.2.	Procédure.....	114
4.2.2.1.	Évaluation à la phase aigüe post-AVC	114
4.2.2.2.	Évaluation à six mois post-AVC	115
4.2.3.	Analyses statistiques	123
4.3.	Résultats.....	124
4.3.1.	Participants	124
4.3.1.	Caractéristiques démographiques, cliniques et radiologiques morphologiques	126
4.3.2.	Analyses en IRMf sans a priori	127
4.3.3.	Analyses en IRMf avec a priori	128
4.4.	Discussion	129
4.5.	Conclusion.....	131
Chapitre 4. Discussion générale.....		132
Références.....		137
Annexes		163
1.	National Institute of Health stroke scale (NIHSS).....	163
2.	Indice de Barthel (BI, Barthel index)	165
3.	Échelle de Chalder (CFS, Chalder Fatigue Scale)	166
4.	Center for Epidemiological Studies Depression scale (CES-D).....	167
5.	Échelle d'anxiété d'Hamilton (HAMA, Hamilton anxiety scale)	170
6.	Données de la littérature concernant les associations entre FPAVC et médicaments	172

7. Données de la littérature concernant les associations entre FPAVC et cognition	
176	
8. Questionnaire de Mac Nair et Kahn (MNK).....	188
Liste des publications et communications issues de ce travail.....	190
1. Articles dans des revues à comité de lecture.....	190
2. Communications affichées.....	190
2.1. Congrès internationaux.....	190
2.2. Congrès nationaux et locaux.....	191

Liste des abréviations

ACI = analyse en composantes indépendantes

AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien

AIT = accident ischémique transitoire

AVC = accident vasculaire cérébral

BCT = *brain connectivity toolbox*

BDAE = *Boston Diagnostic Aphasia Examination*

BI = *Barthel index* (indice de Barthel)

BNT = *Boston Naming Test*

BOLD = *blood oxygen level dependent* (dépendent du niveau d'oxygène sanguin)

BVRT = *Benton Visual Retention Test*

CES-D = *Center for Epidemiological Studies Depression scale*

CFS = *Chalder Fatigue Scale* (échelle de fatigue de Chalder)

CHRU = Centre hospitalier régional universitaire

CIS = *Checklist Individual Strength*

DEFS = *Dutch Exertional Fatigue Scale*

DMN = *default mode network*

EPI = *echo planar imaging*

EST-Q = *Emotional State Questionnaire*

FACIT-F = *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*

FAI = *Fatigue Assessment Instrument*

FAS = *Fatigue Assessment Scale*

FDR = *false discovery rate*

FIS = *Fatigue Impact Scale*

FIX = *FMRIB's ICA-based X-noiseifier*

FLAME = *FMRIB Local Analysis of Mixed Effects*

FMRIB = *Oxford Center for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain*

FNIRT = *FMRIB Nonlinear Image Registration Tool*

FPAVC = *fatigue post-accident vasculaire cérébral*

FSL = *FMRIB Software Library*

FSMC = *Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions*

FSS = *Fatigue Severity Scale*

GRO- α = *produit de l'oncogène gro alpha*

HAMA = *Hamilton anxiety scale* (échelle d'anxiété d'Hamilton)

HDL = *high density lipoprotein* (lipoprotéine de haute densité)

HSA = *hémorragie sous-arachnoïdienne*

IC = *intervalle de confiance*

IL = *interleukine*

IFN- γ = *interféron gamma*

IQCODE = *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly*

IQR = *interquartile range* (écart interquartile)

IRM = *imagerie par résonance magnétique*

IRMf = *imagerie par résonance magnétique fonctionnelle*

LDL = *low density lipoprotein* (lipoprotéine de basse densité)

MELODIC = *Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components*

MFIS = *Modified Fatigue Impact Scale*

MMSE = *Mini Mental State Examination*

MNI = *Montreal Neurological Institute* (Institut neurologique de Montréal)

MNK = questionnaire de Mac Nair et Kahn

MoCA = *Montreal Cognitive Assessment*

NA = non applicable

NBS = *network-based statistics*

NIHSS = *National Institute of Health stroke scale*

OR = *odd ratio*

PASAT = *Paced Auditory Serial Attention Test*

PHRC = programme hospitalier de recherche clinique

POMS = *Profile of Mood States*

POMS-F/V = *Profile of Mood States – Fatigue/Vigor subscale*

PPMST = *Paper and Pencil Memory Scanning Task*

PRISMA = *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

RAVLT = *Rey Auditory Verbal Learning Test*

RL-RI-16 = rappel libre – rappel indicé à 16 items

SCID = *Structured Clinical Interview for the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

SD = *standard deviation* (déviation standard)

SDMT = *Symbol Digit Modalities Test*

SF-36-VIT = *Short Form health survey – 36 items – vitality subscale*

SIS = *Stroke Impact Scale*

SRT = *Selective Reminding Test*

T4 = thyroxine

TE = temps d'écho

TEP = tomographie par émission de positons

TMT = *Trail Making Test*

TNF- α = *tumor necrosis factor alpha* (facteur de nécrose tumorale alpha)

TR = temps de répétition

TSH = *thyroid-stimulating hormone* (thyroestimuline)

VAS = *Visual Analogue Scale* (échelle visuelle analogique)

VOSP = *Visual Object and Space Perception battery*

VSAT = *Verbal Series Attention Task*

WAIS-III = *Wechsler Adult Intelligence scale*, 3^e édition

Index des tableaux et figures

1. Figures

Figure 1. Modèle cognitivo-comportemental de perpétuation du syndrome de fatigue chronique. Tiré et traduit de Sharpe (1997, p. 359) (78)	36
Figure 2. Organigramme de la revue systématique	42
Figure 3. Organigramme de l'étude sur les médicaments et la FPAVC	75
Figure 4. Organigramme de l'étude de l'association entre cognition et FPAVC	97
Figure 5. Répartition de l'échantillon en fonction du score obtenu à la CFS à six mois (n = 128)	100
Figure 6. Segmentation en 313 régions corticales fonctionnelles, Craddock et al. (2012) (313)	118
Figure 7. Degré moyen.....	119
Figure 8. Coefficient de clustering	120
Figure 9. Efficience globale	120
Figure 10. Organigramme de l'étude sur FPAVC et IRMf	124
Figure 11. Carte d'activation (z-score) sur l'ensemble des patients à gauche pour le default mode network et à droite pour le salience network	128

2. Tableaux

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus et non inclus dans l'étude sur FPAVC et médicaments	76
Tableau 2. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus en fonction de la présence ou non d'une FPAVC significative (score à la CFS ≥ 4) à six mois post-AVC	78
Tableau 3. Médicaments utilisés à la sortie et six mois après l'AVC sur l'ensemble des patients et en fonction de la présence ou non d'une FPAVC à six mois	80
Tableau 4. Comparaison des médicaments à la sortie et six mois après l'AVC.....	81
Tableau 5. Association du score à la CFS et l'utilisation de médicaments six mois après l'AVC.....	81
Tableau 6. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus et non inclus dans l'étude sur l'association entre cognition et FPAVC.....	98
Tableau 7. Caractéristiques démographiques, cliniques et cognitives des patients inclus dans l'étude (n = 128)	99
Tableau 8. Association du score CFS avec les facteurs démographiques et cliniques principaux (n = 128)	101
Tableau 9. Médiane (IQR) des scores à la CFS en fonction des performances normales ou anormales des domaines cognitifs évalués six mois après l'AVC (n = 128).....	102
Tableau 10. Fréquence de fatigue significative en fonction des domaines cognitifs évalués six mois après l'AVC (n = 128).....	103
Tableau 11. Coefficients de corrélation par rang de Spearman entre les scores à la CFS et les scores cognitifs (n = 128).....	104

Tableau 12. Comparaisons des scores cognitifs en fonction de la présence de FPAVC évaluée six mois après l'AVC (n = 128).....	106
Tableau 13. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus et non inclus dans l'étude sur FPAVC et IRMf.....	125
Tableau 14. Caractéristiques démographiques et cliniques de l'échantillon (n = 102)	126
Tableau 15. Données topologiques en IRMf chez les patients avec et sans FPAVC	127

Chapitre 1. Introduction générale

*« La fatigue a toujours été une créature insaisissable.
Les poètes écrivent à son sujet, les journaux en traitent,
les patients en souffrent et parfois les scientifiques l'étudient. »*

Simon Wessely (1)

1. Définition de la fatigue

La principale difficulté rencontrée lorsque l'on traite de la fatigue est celle de la définir et de la mesurer. En effet, il n'existe pas à ce jour de définition consensuelle de la fatigue ni de *gold standard* pour son évaluation (2).

1.1. Fatigue objective

La fatigue dite objective est un déclin des performances physiques ou mentales durant ou suite à un effort particulier. Elle correspond au terme français de fatigabilité : *« une diminution observable et mesurable de la performance, qui arrive avec la répétition d'une tâche physique ou mentale »* (3).

Au niveau physique, il s'agit d'une fatigue neuromusculaire, aussi appelée fatigue périphérique puisqu'elle résulte d'un dysfonctionnement en dehors du système nerveux central. Elle peut être définie comme la difficulté à maintenir la force requise

durant une contraction musculaire soutenue ou répétée (4). Elle est liée à une altération de la neurotransmission dans les nerfs périphériques et/ou à un défaut de la contraction musculaire (5). Généralement, elle est étudiée au moyen d'outils neurophysiologiques, par des mesures des contractions musculaires, du rythme de décharge des unités motrices ou du métabolisme musculaire (6,7).

Au niveau mental, la fatigue objective correspond à une réduction de la performance durant une activité cognitive soutenue (6). Elle peut être étudiée en évaluant une performance cognitive après une tâche mentale prolongée ou une tâche courte mais intense. Elle peut aussi être mesurée par l'étude du déclin des performances durant une épreuve cognitive.

1.2. Fatigue subjective

La fatigue subjective correspond à une expérience personnelle de faiblesse mentale ou physique, de perte d'énergie : « *une sensation d'épuisement, de lassitude et d'aversion à l'effort* » (3).

Pour étudier cette expérience personnelle, aucune mesure directe n'est possible, puisque la fatigue subjective n'est pas directement observable. Il est donc nécessaire de passer par des méthodes de recueil de la parole des sujets, soit par des entretiens, soit par l'utilisation de questionnaires d'auto-évaluation. Ces questionnaires peuvent s'intéresser à la fatigue « état », sur le moment, par exemple par l'utilisation d'une échelle visuelle analogique (VAS, *Visual Analogue Scale*) semblable à ce qui est utilisé dans l'évaluation de la douleur. Ils peuvent également questionner la fatigue « trait », en tant qu'expérience générale de la fatigue dans la vie quotidienne.

L'évaluation de la fatigue peut alors aller d'une simple question (exemple : « *Vous sentez-vous fatigué ?* ») à des questionnaires beaucoup plus complexes, qui mesurent différents aspects de la fatigue. Ainsi, certains questionnaires sont unidimensionnels (8), considérant la fatigue générale, alors que d'autres sont multidimensionnels (9). Ces derniers s'intéressent à la fatigue physique et mentale (10) ou à l'impact de la fatigue sur différents domaines de la vie quotidienne (11). Enfin, certains questionnaires ont été développés dans un contexte pathologique particulier, ce qui ne les rend pas nécessairement utilisables dans d'autres contextes (12,13).

L'auto-évaluation peut être sujette à des biais affectifs, des biais de rappel et être altérée par des difficultés d'*insight* (ou conscience des troubles) chez certains patients. Toutefois, l'évaluation de la fatigue subjective par des questionnaires présente l'avantage d'être généralement peu coûteuse, facilement accessible et rapidement réalisée (14).

Les études rapportent généralement peu d'associations entre les mesures de fatigue objective, basées sur la performance, et les échelles d'auto-évaluation de la fatigue subjective (15,16). Dans le cadre de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à la fatigue subjective. Le terme « fatigue » renverra donc à cette conception, sauf mention contraire.

1.3. Fatigue normale ou pathologique

Le terme de fatigue se réfère à « *une expérience normale, quotidienne, que la plupart des individus rapportent après un sommeil ou un repos inadéquat ou après un effort physique. Les gens rapportent aussi une sensation de fatigue après un effort* ».

mental ou quand ils manquent de motivation pour initier des activités » (9). Ainsi, la fatigue est un symptôme commun, ressenti par tous au cours de la vie, dont le degré, la fréquence et la durée peuvent varier. L'être humain dépend de sources d'énergie externes (comme la nourriture, l'eau et l'air) et internes (telles que le sommeil ou la motivation). La fatigue peut survenir lorsque les activités (mentales et physiques) de l'individu le laissent dans un état de déplétion d'énergie (17) et nécessitent un effort physique ou mental pour atteindre la performance demandée (18). Dans ce contexte, la perception de la fatigue a un rôle protecteur pour l'individu, puisqu'elle sert à l'avertir et lui indiquer qu'une activité doit être limitée (18). Lorsqu'elle est normale, la fatigue a généralement une cause identifiable, qui peut être un effort physique ou mental ou une privation de sommeil (14). Elle est dans ce cas améliorée par le repos (14). Des fréquences de fatigue très variables ont été retrouvées dans la population générale, s'étendant de 7 à 45 % (19,20).

La fatigue devient pathologique lorsqu'elle a une intensité importante et lorsqu'elle persiste, même en l'absence de dépense d'énergie ou d'efforts excessifs. Elle s'accompagne alors d'une limitation des activités de la vie quotidienne : *« La fatigue pathologique demeure après le repos comme une condition chronique sévère, perturbant les capacités de l'individu à réaliser les activités quotidiennes professionnelles et sociales importantes ainsi que ses obligations »* (14).

Dès la fin du XIX^e siècle, différents syndromes dont le symptôme principal était la fatigue ont été décrits par des psychiatres et des neurologues : neurasthénie, syndrome d'effort, syndrome de DaCosta, asthénie neurocirculatoire (21). Son impact sur la productivité des travailleurs a conduit à un regain d'intérêt pour la fatigue (22). En 1927 a même été créé le premier laboratoire de la fatigue à l'université d'Harvard, qui cherchait à décrire des lois physiques de la fatigue (23). Ces syndromes associés

à la fatigue ont suscité de nombreux débats quant à leur origine physique ou psychologique et, faute d'identifier des anomalies physiologiques capables d'expliquer la fatigue, ils ont parfois été considérés comme psychosomatiques ou psychogènes (4,24). Ces syndromes sont donc longtemps restés des catégories « fourre-tout » pour lesquels l'intérêt a décliné (4). Un renouveau d'intérêt pour la fatigue a été observé dans la deuxième moitié du XX^e siècle par l'étude de l'encéphalomyélite myalgique, du syndrome de fatigue post-viral ou du syndrome de fatigue chronique.

Des critères de définition du syndrome de fatigue chronique ont été développés en 1988 (25) puis redéfinis en 1994 (26). La fatigue en est le symptôme central. Le syndrome de fatigue chronique est défini comme « *une fatigue invalidante et inexpliquée évoluant depuis au moins 6 mois* » (27). La fatigue ne doit pas être expliquée par une pathologie médicale ou psychiatrique. Le débat sur son origine physique ou psychologique s'est alors poursuivi. Les difficultés pour trouver des causes strictement organiques à la fatigue ont contribué à son manque de reconnaissance et de prise en charge. On estime que la fatigue chronique affecte un peu plus de 4 % de la population générale (28). Mais la fatigue pathologique ne se limite pas au syndrome de fatigue chronique. En France, la fatigue est le motif de consultation chez le médecin généraliste pour 8 % des patients et lorsqu'ils sont interrogés, 31 % rapportent une fatigue persistante sur une période de deux semaines avant leur consultation (29).

Ces dernières années, la fatigue a également fait l'objet d'études dans diverses pathologies physiques et psychologiques (5) : infection par le virus de l'immunodéficience humaine (30), hépatite C (31), cancer (32), traumatisme crânien (33), sclérose en plaques (34), maladie de Parkinson (35), lupus (36), dépression (37) mais aussi pathologies pulmonaires (38), hépatiques (39) ou rénales (40).

Ce travail de thèse s'intéresse à la fatigue chez les patients ayant présenté un accident vasculaire cérébral (AVC).

2. La fatigue après un AVC

La fatigue a été longtemps considérée uniquement comme un symptôme de la dépression post-AVC (41). Ainsi, alors que la fatigue dans la sclérose en plaques était étudiée depuis 1984 (6), la notion de fatigue post-AVC (FPAVC) n'est apparue qu'à partir de 1999 (42). Ingles *et al.* ont montré les premiers que plus d'un tiers des patients ayant présenté un AVC se plaignaient de fatigue mais sans dépression associée (42).

2.1. Définition

À ce jour, il n'y a pas de définition consensuelle de la FPAVC. Lerdal *et al.* suggèrent d'utiliser une définition issue du domaine de la sclérose en plaques : « *un manque subjectif d'énergie physique et/ou mentale qui est perçue par l'individu ou l'aidant comme interférant avec les activités usuelles ou désirées* » (43). Eilertsen *et al.* ont réalisé une méta-synthèse qualitative d'études sur la FPAVC qui se sont intéressées au vécu des patients (44). Ils ont montré que les caractéristiques principales de la FPAVC étaient : un manque d'énergie pour réaliser les activités, un besoin anormal de plus de sommeil, une fatigabilité accrue durant les activités et le besoin de plus de repos et de siestes, avec une imprédictibilité de la fatigue et une moindre tolérance au stress (44).

Dans les suites d'un AVC, les patients décrivent une fatigue de nature différente de celle qu'ils ont pu ressentir avant l'AVC (45–49). La FPAVC est pathologique, caractérisée par une perte d'énergie qui est chronique, persistante et excessive (50–52) et qui a un impact sur les activités de vie quotidienne (53). La FPAVC est observée précocement après l'AVC, 77 % des patients rapportant de tels symptômes moins d'une semaine après l'AVC (54). Elle est également chronique, puisque 44 % des patients s'en plaignent plus de 20 jours par mois (54) et persistante puisque 37 % des patients s'en plaignent encore 6 ans après l'AVC (55).

Enfin, la FPAVC est décrite comme l'un de leurs pires symptômes par 23 à 60 % des patients (42,49,56–60). Ceci reste vrai après un AVC mineur : un quart des patients victimes d'un AVC mineur rapportent que la FPAVC est l'une des conséquences les plus pénibles de l'évènement vasculaire (49).

2.2. Facteur de handicap invisible

En plus d'être une sensation désagréable, la FPAVC a un impact majeur sur la qualité de vie des patients, ainsi que sur leurs activités (55,57,61–77).

Les patients qui souffrent de fatigue peuvent être amenés à éviter certaines activités physiques ou mentales, professionnelles ou sociales, pour se reposer. Ceci va en retour entraîner une augmentation progressive de l'invalidité par un déconditionnement physique, mental et un retrait social (46,78). Ainsi, il a été montré que les personnes qui se plaignaient de fatigue avaient une moins bonne autonomie dans la vie quotidienne que celles qui ne s'en plaignaient pas (79) et que la fatigue avait un impact sur la reprise de l'activité professionnelle (20). Chez les patients qui

consultaient leur médecin généraliste avec une plainte de fatigue, 69 % disaient que leur vie sociale et leurs activités de loisirs en étaient altérées (80).

Après un AVC, certaines études montrent une association entre FPAVC, handicap fonctionnel et dépendance (49,54,56,59–62,81–102), d'autres non (42,57, 58,70,72,98,103–113). Ces résultats hétérogènes pourraient être liés à l'influence de la dépression sur l'association entre FPAVC et statut fonctionnel (114). Ils pourraient également dépendre des activités interrogées dans ces études, les activités extérieures étant plus associées à la FPAVC que les activités courantes au domicile (55).

De plus, après un AVC, le score de fatigue était associé à une modification de l'activité professionnelle sur un suivi de 6 et 12 mois (49). Les patients souffrant de FPAVC étaient moins nombreux à reprendre leur travail (49,54,63,74,91,92,110,115) et plus nombreux à réduire leur charge de travail (110). Il a également été démontré que la FPAVC était associée avec une réduction de la conduite automobile (116) ainsi que des activités sociales et de loisirs (117). D'autres études ont montré que la FPAVC pouvait interférer avec la participation des patients aux programmes de rééducation et en réduire le bénéfice (118–120). Il a même été suggéré que la FPAVC était un prédicteur de la mortalité à long terme après un AVC ischémique chez des sujets jeunes (92), même si cette association n'était pas indépendante du handicap résiduel et des comorbidités (alcoolisme, diabète, coronaropathie) (92).

L'entourage (familial, social, professionnel) du patient aurait tendance à accepter la fatigue dans les phases précoces suivant l'AVC mais à l'assimiler à un manque de volonté, de motivation ou à un symptôme de dépression lorsqu'elle perdure à plus long terme (121). Cela peut mener à un sentiment de culpabilité pour le patient

(119,122). Par ailleurs, le caractère subjectif de la plainte de fatigue conduit également les soignants à parfois minimiser la FPAVC, notamment en regard des autres conséquences motrices ou cognitives de l'AVC (46).

Ainsi, le manque de reconnaissance de ce handicap invisible peut contribuer à majorer la souffrance des patients (122).

2.3. Prévalence

La prévalence de la FPAVC est élevée, 25 à 75 % des patients victimes d'AVC se plaignant de fatigue dans les suites de l'évènement vasculaire (49,71,72,123–125). Il est cependant important de rappeler qu'il n'existe à l'heure actuelle pas de *gold standard* permettant de définir et de mesurer la FPAVC. Ainsi, la fréquence de la FPAVC varie d'une étude à l'autre en fonction des outils d'évaluation utilisés (125) : en fonction de l'échelle utilisée et pour un même échantillon de patients, la prévalence de la FPAVC variait de 16 % à 58 % (126).

Par ailleurs, une grande majorité des patients souffrent de fatigue à un moment ou à un autre dans les suites de leur AVC : sur un suivi d'an, seuls 17 % des patients ne présentaient de FPAVC à aucun des trois temps d'évaluation (à l'admission puis 6 et 12 mois après l'AVC) (123). Il semble que le délai entre l'AVC et l'évaluation de la fatigue n'influence pas la fréquence de la FPAVC (42,60,127). De plus, des études longitudinales ont observé que la fréquence de la FPAVC restait inchangée durant un suivi à 6 et 12 mois après l'AVC (49) et jusqu'à 24 mois après l'AVC (81).

2.4. Modèles explicatifs

La physiopathologie de la FPAVC est encore mal comprise à ce jour, ce qui explique probablement en partie le manque de traitements proposés (128). La fatigue de patients avec différents troubles neurologiques partage des caractéristiques communes, ce qui laisse penser que les mécanismes sous-jacents pourraient être similaires, même s'ils demeurent encore largement méconnus (52).

Wu *et al.* ont récemment proposé de faire une distinction entre la FPAVC précoce et tardive (129). La fatigue précoce serait déclenchée par des facteurs biologiques comme des changements inflammatoires et neuroendocriniens. La fatigue tardive serait quant à elle attribuable à des facteurs psychologiques et comportementaux. Cette hypothèse s'inspire de celles qui ont été proposées dans le syndrome de fatigue chronique (130,131).

L'échec des approches purement biologiques ou psychologiques de la fatigue amène à considérer celle-ci dans une perspective plus large, intégrant des composantes biologiques, cognitives, émotionnelles, comportementales et sociales (78). La *Figure 1* représente le modèle cognitivo-comportemental de la perpétuation du syndrome de fatigue chronique proposé par Sharpe en 1997 (78). Ce modèle peut également être adapté dans le cadre de la FPAVC. Par cette approche, les différents facteurs impliqués sont vus à la fois comme des causes et des conséquences de la fatigue.

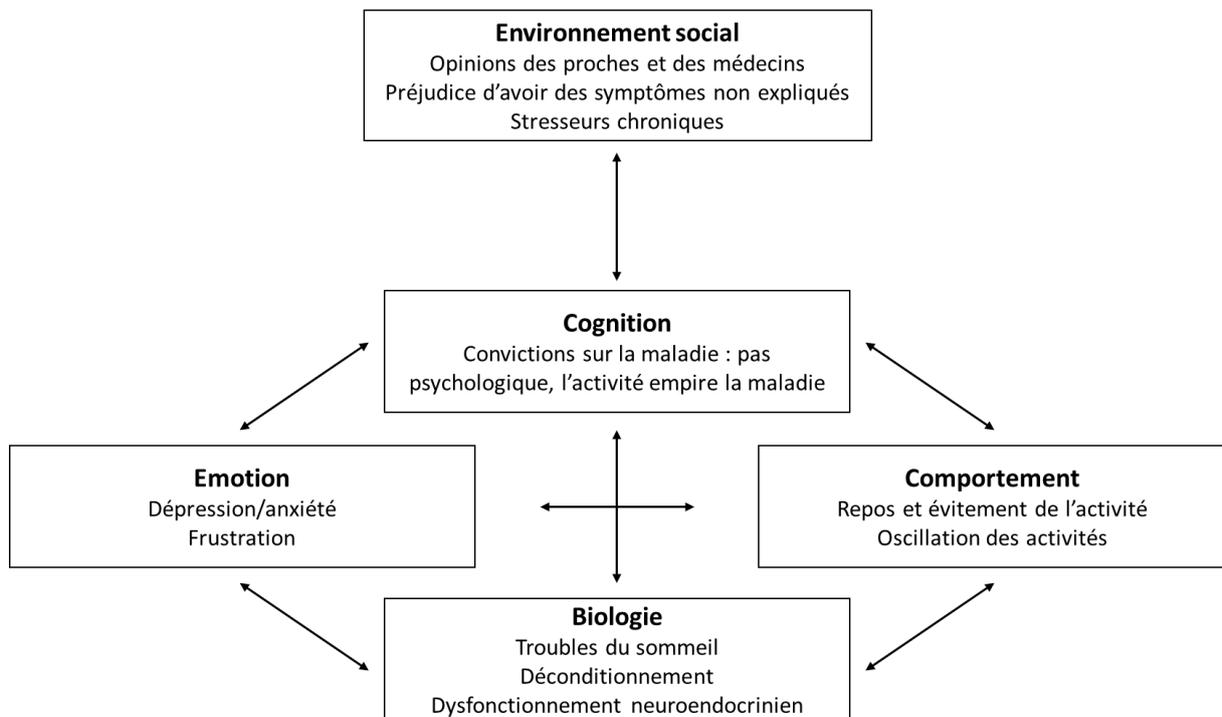


Figure 1. Modèle cognitivo-comportemental de perpétuation du syndrome de fatigue chronique. Tiré et traduit de Sharpe (1997, p. 359) (78)

Certaines personnes pourraient être prédisposées à la fatigue, par certains traits de personnalité par exemple. Ces individus prédisposés, confrontés à des événements de vie stressants ou des modifications biologiques (infection aiguë, AVC), pourraient déclencher une fatigue initiale. Elle serait ensuite perpétuée par des facteurs cognitifs et comportementaux, faisant intervenir les représentations négatives de la maladie (les croyances de sens commun sur la maladie), une tendance à se focaliser sur les symptômes ou un comportement inadapté (132,133).

Finalement, la fréquence de FPAVC et ses répercussions importantes sur les patients nous poussent vers la nécessité de mieux la comprendre, afin de pouvoir améliorer l'accompagnement des patients qui en souffrent. Elle apparaît comme un phénomène complexe, faisant intervenir des facteurs associés variés qu'il convient de mieux cibler et comprendre.

Objectifs de la thèse

En préalable de ce travail de thèse, nous avons réalisé une synthèse exhaustive de la littérature portant sur les facteurs associés à la FPAVC. En effet, il est apparu que les données scientifiques sur la FPAVC étaient relativement récentes (depuis une quinzaine d'années), avec des résultats tantôt consistants, tantôt contradictoires. L'objectif était de permettre une vue globale sur l'état des connaissances scientifiques sur le sujet et d'en identifier les manques.

L'objectif général de ce travail de thèse était de tester de potentiels facteurs associés à la fatigue à six mois d'un infarctus cérébral dans un groupe de patients issus de la cohorte STROKDEM. Trois études ont été réalisées avec les objectifs principaux suivants :

- déterminer des relations potentielles entre médicaments et FPAVC,
- étudier les liens entre plainte cognitive, déficit cognitif, facteurs émotionnels et FPAVC,
- analyser en imagerie fonctionnelle de potentiels réseaux cérébraux pouvant sous-tendre la FPAVC.

Chapitre 2. Revue de littérature sur les facteurs associés à la FPAVC

Le premier axe d'étude au sein de ce travail de thèse a consisté à explorer la littérature sur la thématique de la FPAVC et notamment des facteurs qui lui sont associés. Ce travail a fait l'objet d'une publication : Ponchel, A., Bombois, S., Bordet, R., et Hénon, H. (2015). Factors associated with post-stroke fatigue: a systematic review. *Stroke Research and Treatment*, 2015, e347920.

1. Méthode

1.1. Stratégie de recherche

Nous avons réalisé une recherche systématique sur la base bibliographique MEDLINE via PubMed (initialement jusqu'au 5 mai 2015 puis mise à jour au 28 septembre 2016) en utilisant les combinaisons logiques des mots clés « *fatigue* », « *tiredness* » ou « *exhaustion* » avec « *stroke* », « *transient isch(a)emic attack* », « *intracranial h(a)emorrhage* » ou « *subarachnoid h(a)emorrhage* ». Nous n'avons pas appliqué de limitations de date ou de langue.

1.2. Critères d'éligibilité

Nous avons inclus uniquement les études originales observationnelles chez des individus ayant présenté un AVC (qu'il s'agisse d'un premier évènement ou d'une récurrence, d'un AVC ischémique ou hémorragique). Ces études devaient évaluer la FPAVC (en utilisant une simple question, une définition clinique ou une échelle de fatigue) et au moins un facteur associé à la FPAVC (qu'il s'agisse de variables dichotomiques ou continues).

Les études étaient exclues si :

- (i) elles ne présentaient pas de données primaires (c'est-à-dire des articles de revues, des éditoriaux ou des présentations de protocoles),
- (ii) elles étaient des études de cas,
- (iii) elles ne distinguaient pas les données des patients avec AVC de celles d'autres participants,
- (iv) elles n'évaluaient pas quantitativement la FPAVC ou elles enregistraient seulement des paramètres physiques (comme l'électromyographie),
- (v) elles ne contenaient aucune donnée pour une analyse valide des associations supposées entre la FPAVC et d'autres facteurs.

1.3. Extraction des données

Nous avons extrait les données sur les caractéristiques de l'étude (la taille de l'échantillon et les méthodes utilisées pour évaluer la FPAVC), les participants (âge,

délai depuis l'AVC, type d'AVC) et les résultats. En particulier, nous nous sommes concentrés sur toute association rapportée entre la fatigue et les éléments suivants :

- (i) variables sociodémographiques (âge, genre, ethnicité, niveau d'éducation, vie seul, statut marital, support social),
- (ii) facteurs psychologiques (symptômes dépressifs, anxiété, style de *coping*),
- (iii) mesures cognitives,
- (iv) facteurs cliniques (type d'AVC, délai depuis l'AVC, volume de l'infarctus, sévérité de l'AVC, site de l'infarctus, étiologie de l'AVC, données d'imagerie, facteurs de risques vasculaires),
- (v) facteurs physiques (activité de marche, fonctionnement des membres supérieurs et inférieurs, aptitude physique),
- (vi) tests sanguins,
- (vii) fatigue pré-AVC, troubles du sommeil et somnolence,
- (viii) douleur, appétit et médicaments.

2. Résultats et discussion

Notre recherche sur PubMed a permis d'identifier 2038 résultats individuels. En premier lieu, tous les titres et résumés ont été triés selon leur éligibilité. Nous avons identifié 1743 articles qui ne remplissaient pas nos critères en termes de populations à l'étude (c'est-à-dire que l'étude n'incluait pas de patients avec AVC) et de format de l'article (articles de revues, éditoriaux, présentations de protocoles et études de cas), laissant 293 études pertinentes. Les listes de références de ces articles ont été contrôlées à la recherche d'autres études potentiellement pertinentes et un autre article a été identifié comme étant éligible. Ainsi, 294 articles ont été évalués pour leur

éligibilité. Vingt-et-un de ces articles n'ont pas pu être obtenus ; 273 textes complets de publications potentiellement éligibles ont été trouvés et lus. Cinquante-trois articles ont été exclus parce qu'ils n'étaient pas des études observationnelles (26 étaient des essais interventionnels et 27 étaient des articles de revue de littérature). L'analyse de la méthodologie a conduit à l'exclusion de 57 études dans lesquelles la fatigue n'était pas évaluée quantitativement. Trente-quatre articles ne fournissaient pas de données concernant des associations possibles entre la FPAVC et d'autres facteurs. Enfin, un article ne distinguait pas les données des patients avec AVC des données d'autres participants. Ainsi, 128 articles remplissaient nos critères d'inclusion et ont été intégrés dans la revue (*Figure 2*, construite en accord avec la proposition *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses [PRISMA]* (134)).

Parmi les articles inclus, 125 étaient écrits en anglais, 1 était écrit en français, 1 en coréen et 1 en russe. Les articles inclus ont été publiés entre 1999 et 2016. Le nombre médian de patients inclus était de 98 (de 9 à 3667). Trente-trois études évaluaient des patients ayant souffert d'un AVC ischémique ou d'un accident ischémique transitoire (AIT), 11 évaluaient des patients avec AVC hémorragique et 84 étudiaient des populations mixant les deux types de patients. Le délai écoulé entre l'AVC et l'évaluation de la fatigue s'étendait de la phase aigüe (moins de 15 jours après l'AVC) jusqu'à 2 ans dans 91 études et était de plus de 2 ans dans 32 études. Le délai écoulé depuis l'AVC n'était pas spécifié dans cinq articles. Cent-neuf des 128 études utilisaient au moins une échelle de fatigue pour évaluer le niveau de fatigue, 5 appliquaient une définition clinique de la fatigue et 18 employaient une sous-section d'un questionnaire de qualité de vie liée à la santé pour évaluer la fatigue ou la vitalité. Enfin, deux études posaient une simple question sur la fatigue.

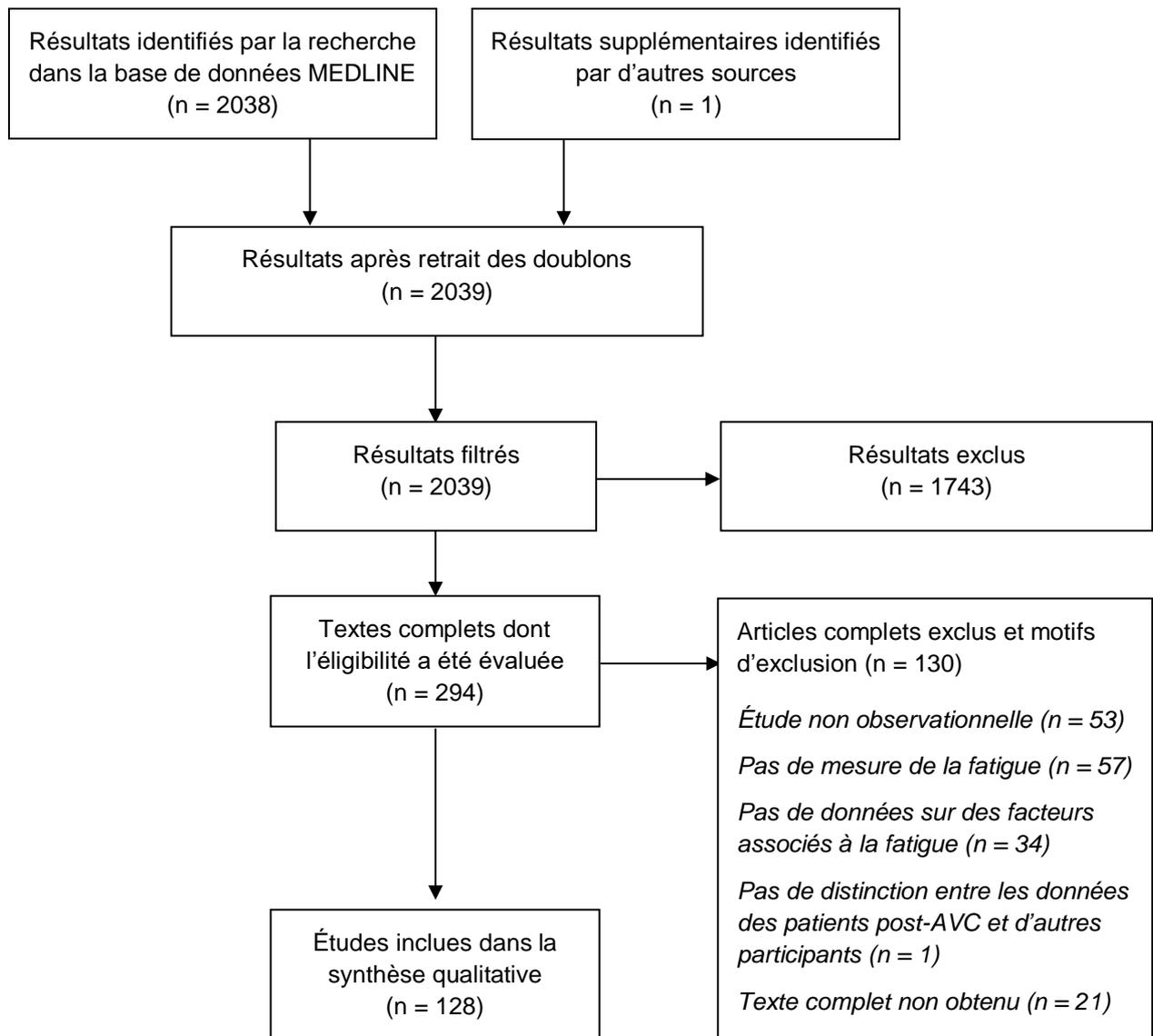


Figure 2. Organigramme de la revue systématique

2.1. Facteurs sociodémographiques

Cinquante-sept études ont testé les associations entre le genre et la FPAVC : les trois quart n'ont trouvé aucune différence significative entre les hommes et les femmes (42,54,55,57–59,61,62,65,82,83,85,90–94,96,98,100–103,105–108,110,111,113,123,127,135–144). D'autres montraient une prédominance de FPAVC chez les femmes (53,56,81,84,88,89,99,104,112,145–149) et seule une étude observait une

prédominance de la fatigue physique chez les hommes (51). De la même façon, la grande majorité des études n'observaient pas d'association entre âge et FPAVC (42,53–55,58,59,61,62,65,70,81,83,88–94,96,99–108,110–113,127,136,137,140–144,147) ; certains ayant toutefois montré une association positive (49,56,82,84,85,123,135,148–150) ou négative (57,98) entre âge et FPAVC. Le niveau d'éducation n'était pas non plus associé à la FPAVC (54,70,83,88,89,91,92,96,98–100,108,110,111,113,127,141–143). L'ethnicité n'était pas liée à la FPAVC dans trois études (61,107,108) mais un lien était observé dans une quatrième (82).

Quelques travaux ont porté sur l'impact des facteurs sociaux sur la FPAVC. La plupart des études ont échoué à démontrer un lien entre FPAVC et statut marital (57,58,83,88,92,107,108,123,127,140,143) et seule une a trouvé ce type d'association (84). Les auteurs de cette dernière étude ont de plus posé l'hypothèse que la FPAVC pourrait être plus fréquente chez les patients vivant seuls (84). Cependant, ces résultats n'ont pas été répliqués par d'autres (65,81–83,98). Un manque de support social était associé à la FPAVC dans trois études (70,142,151), mais pas dans deux autres (100,143). Enfin, une étude récente a montré une plus grande fréquence de FPAVC chez les patients avec des relations familiales dysfonctionnelles, un revenu familial plus bas et vivant dans des zones rurales (100). La FPAVC n'était pas associée au revenu familial (70).

Finalement, peu d'associations sont rapportées entre les facteurs sociodémographiques et la FPAVC. Mise à part une tendance vers plus de FPAVC chez les femmes et les patients les plus âgés (comme c'est le cas pour la fatigue dans la population générale (152)), la FPAVC ne semble pas être liée au niveau d'éducation, à l'ethnicité, au statut marital ou au support social. La prédominance de plainte de

fatigue parfois observée chez les femmes pourrait être liée à une tendance de leur part à exprimer plus leurs sensations que les hommes (153,154).

2.2. Facteurs psycho-cognitifs

2.2.1. Troubles émotionnels

La fatigue est au moins partiellement un symptôme subjectif dépendant de facteurs psychologiques comme le stress lié à l'AVC lui-même, le fait d'avoir une pathologie chronique et d'assumer les conséquences de l'AVC dans la vie quotidienne (52). Pendant de nombreuses années, la fatigue a été considérée comme étant un symptôme de dépression, parce que les deux états étaient souvent concomitants (3), les patients déprimés étant ralentis et plus fatigués (155).

La grande majorité des études a effectivement montré une association entre fatigue et dépression post-AVC (49,53–57,59,60,62,63,65,70,74,82–85,87–89,91,92, 96,98–101,103–105,107,109–113,123,126,127,136,137,139,140,144,145, 147,156–163) et seules trois études ont échoué à observer ce type d'association (58,106,143). L'association a été observée à différents moments après l'AVC : à la phase aiguë (88) et jusqu'à 6 ans (55). La FPAVC est aussi associée aux comportements suicidaires (164). Dans la littérature, 23 à 87 % des patients fatigués étaient déprimés (54,56,60,82,123,127,140,165). Toutefois, la fatigue était observée chez 23 à 42 % des patients non déprimés (55,104,137) et 30 % des patients fatigués n'avaient aucun symptôme anxieux ou dépressif (59).

La dépression et la fatigue pourraient être deux processus séparés et la relation temporelle entre les deux n'est pas encore bien comprise (64). La dépression pourrait être un facteur de maintien de la fatigue dans le temps (111). Il est à noter que les antécédents de dépression (i.e. avant l'AVC) n'étaient pas toujours contrôlés dans ces études. Bien qu'une étude montre que la dépression pré-AVC pourrait être liée à la FPAVC (56), une autre étude ne retrouve pas ce résultat (98).

L'anxiété a été moins fréquemment évaluée : elle est associée à la FPAVC dans la plupart des études (49,53,55,59,62,63,83,84,89,91,96,98,107,136,137,144,147, 157,158,166) mais ne l'est pas dans deux autres (58,143). Le lien a été observé de 1 à 18 mois après l'AVC (49,59,98,147) et semblait persister même après 6 années (55).

Une influence du style de *coping* (stratégies d'ajustement face aux événements stressants) a également été évoquée : la FPAVC était plus fréquente chez les patients ayant un *coping* orienté vers l'émotion (85), un *coping* passif ou des styles externes de *coping* (96,123,142). Ce résultat n'a pas été confirmé dans une autre étude (143).

Les variables émotionnelles que sont la dépression et l'anxiété sont étroitement liées à la FPAVC. À ce jour, les influences relatives de ces syndromes les uns sur les autres ne sont pas encore bien comprises. Néanmoins, nous savons qu'il y a un lien clair entre ces états. Les études sur la FPAVC doivent prendre en compte les symptômes dépressifs et anxieux en tant que potentiels facteurs de confusion.

2.2.2. Troubles cognitifs

La « théorie du *coping* » postule que la fatigue est le résultat d'efforts compensatoires en réponse aux demandes cognitives et mentales à la suite d'une

lésion cérébrale (3,41,167). La présence de troubles cognitifs pourrait donc contribuer à la genèse de la fatigue.

Fonctionnement cognitif global. Il n'existe pas de corrélation entre scores aux questionnaires de fatigue et scores au *Mini Mental State Examination* (MMSE) (168), à la phase aigüe comme à plus long terme (58,61,91,92,98,99,109,111,123,127,147). Une seule étude a montré une corrélation entre score au MMSE et FPAVC à 3 mois (62) mais l'association n'existait que chez les patients déprimés, suggérant que déficit cognitif comme fatigue pourraient être médiés par la dépression (62). Le MMSE n'est cependant pas sensible aux déficits exécutifs, fréquents dans les suites d'un AVC (169–171). La *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) pourrait fournir une évaluation plus sensible des potentielles relations entre cognition et FPAVC (172). Cependant, seules deux études ont corrélé la FPAVC et le score à la MoCA et n'ont pas démontré d'association significative avec la fatigue (83,144) mais plutôt une association avec la fatigabilité (144). Des batteries cognitives plus complètes pourraient être plus informatives.

Attention et vitesse de traitement de l'information. Les patients souffrant de FPAVC se plaignent plus fréquemment de difficultés de concentration (87,110) et d'un ralentissement (173). Pour autant, lorsque leurs performances ont été évaluées, les résultats étaient discordants et les associations significatives retrouvées disparaissaient lorsque les données étaient ajustées sur la dépression et l'anxiété : pour l'alerte phasique (49,174), l'attention soutenue (49) et l'attention divisée (49). En attention sélective, certaines études ne retrouvaient pas d'association significative avec la FPAVC ou une association qui dépendait des troubles émotionnels (49,58,127). Seuls deux articles ont rapporté une association entre la FPAVC et (i) une tâche informatisée avec une composante d'attention sélective et divisée après

ajustement sur l'anxiété et la dépression (175), (ii) l'empan endroit après ajustement sur la dépression et les comorbidités (127). Concernant la vitesse de traitement de l'information, une étude a démontré une association avec des sous-échelles de fatigue cognitive sans contrôle des troubles émotionnels (126) et une autre rapportait une association significative avec la FPAVC à 3 mois mais ni à 6 ni à 24 mois de l'AVC (110). Une étude a démontré que la vitesse de traitement de l'information était associée à la FPAVC, même après ajustement sur divers facteurs de confusion dont la dépression et l'anxiété (89), mais ces résultats n'ont pas été reproduits par d'autres (127,174).

Fonctions exécutives. Peu d'études ont évalué la FPAVC et le fonctionnement exécutif. Après ajustement sur la dépression et l'anxiété, les résultats ne montraient pas d'associations entre les scores de fatigue et la flexibilité mentale (110,127,175), l'inhibition (49,89,110) et la planification (127). Les fluences verbales n'étaient généralement pas associées indépendamment à la FPAVC (49,89,110,175). Seule une étude montrait une association entre FPAVC et fluences phonologiques (mais pas sémantiques) (127) et une autre entre fatigue cognitive et fluences (sans ajustement sur les troubles émotionnels) (126).

Langage. Une étude a démontré que les patients aphasiques étaient plus fatigués (54). Il semble également que la FPAVC soit associée à plus de plaintes de communication et de langage (55,84). La FPAVC ne semblait toutefois pas associée à la vitesse de lecture (175) et aux capacités de dénomination et de compréhension ajustées sur la dépression et l'anxiété (49). L'évaluation des patients aphasiques est cependant complexe, ce qui peut expliquer en partie que les liens entre troubles du langage et FPAVC soient difficiles à explorer.

Mémoire. Peu d'études ont évalué les liens entre mémoire et FPAVC. Les plaintes de mémoire étaient significativement associées à la fatigue à six ans de l'AVC (55) mais ne semblaient pas être prédictives de l'évolution de FPAVC entre trois et six mois (58). En mémoire épisodique verbale, une étude a démontré une association significative entre la fatigue six mois après l'AVC et les performances en mémoire dans une tâche d'apprentissage d'une liste de mots (110). Cependant, l'association n'était pas significative 3 et 24 mois après l'AVC et n'était pas observée pour une tâche de rappel d'histoires (110). Une autre étude a montré une association entre fatigue cognitive et performances de rappel immédiat d'une liste de mots, sans contrôle de potentiels facteurs de confusion (126). Après ajustement sur la dépression et l'anxiété, les associations n'apparaissaient pas significatives entre FPAVC et mémoire verbale (49,89,127). Aucune association entre FPAVC et mémoire visuelle n'a été démontrée (89,110,126,127). Les résultats concernant la mémoire de travail semblent quant à eux contradictoires (49,89,126,127,175), ne permettant pas de conclusion définitive.

Autres domaines cognitifs. L'influence potentielle des difficultés dans les autres domaines cognitifs n'a été que peu étudiée (performances visuoconstructives (89,127), négligence spatiale (54), orientation (57) et raisonnement (110)) : aucun lien n'a pour l'heure été mis en évidence.

La FPAVC ne semble pas associée au fonctionnement cognitif global. Quelques résultats préliminaires suggèrent une association avec les difficultés attentionnelles mais nécessitent d'être confirmés. À ce jour, les données sur les fonctions exécutives, la mémoire et le langage sont trop peu nombreuses pour permettre de tirer des conclusions robustes.

2.3. Facteurs neurophysiologiques

2.3.1. Caractéristiques de l'AVC

Peu d'études ont montré des liens entre la FPAVC et les caractéristiques de l'AVC.

Les AVC ischémiques et hémorragiques semblent avoir sensiblement le même impact sur la fatigue (42,53,58,61,83,84,93,104,107,108,123,136,144,147). Cependant, les études ont porté sur des groupes comportant une forte proportion de patients ayant présenté un AVC ischémique, ce qui peut avoir influencé la significativité statistique des résultats.

Il n'a pas été en mis évidence d'influence du volume de l'infarctus (54,62,94,99, 103,110–113), d'un éventuel traitement par thrombolytique (62), ni de l'étiologie de l'AVC (54,62,103,135). Même s'il a été suggéré que la physiopathologie de la FPAVC pourrait différer entre fatigue précoce et fatigue persistant au long cours après un AVC (129), il n'a pas été mis en évidence d'influence du délai écoulé depuis l'AVC sur la prévalence de la fatigue (42,54,58,60,83,89,91,104,106–108,127,141,143,159). Enfin, les données concernant l'influence des antécédents d'AVC sont discordantes : si la prévalence de la FPAVC apparaissait plus élevée en cas de récurrence d'AVC qu'en cas de premier événement dans certaines études (57,82,84,89), elle était similaire dans les deux groupes de patients dans la plupart des travaux (56,58,62,83,91,98,99, 103,104,111–113,143,147,176).

Selon deux études, la fatigue était plus fréquente chez les patients ayant subi un AVC plutôt qu'un AIT (120,137), suggérant que la présence d'une lésion

parenchymateuse pouvait influencer la FPAVC. Dans le même ordre d'idée, il a été montré que la fatigue était associée à la sévérité de l'AVC (49,54,57,62,85,100,117, 120,177), avec une association qui pourrait être influencée par les troubles de l'humeur (62). D'autres études n'ont cependant pas observé cette relation (42,55,56,81,89,91, 98,99,101–103,105,110–113,136,147).

Les données concernant l'influence de la topographie de la lésion vasculaire sont également peu concluantes. La prévalence de la FPAVC paraît similaire dans les lésions droites comme gauches (42,49,53,57,58,85,91,93,94,98,100,107,108,110, 123,136,138,142,143,147) mais pourrait être plus élevée en cas d'AVC touchant les territoires alimentés par la circulation postérieure (83,91,98,147,149). Les études en imagerie par résonance magnétique (IRM) ont suggéré un rôle potentiel des lésions localisées dans les noyaux gris centraux et la capsule interne (99,112,142) dans la FPAVC. Ces données restent cependant à confirmer car la plupart des études publiées n'ont pas établi de lien entre topographie lésionnelle et FPAVC (49,53,54,56,62,81,89, 96,103,107,117,126,136,144). Le site de la lésion pourrait avoir un impact différent en fonction du type de fatigue, avec une tendance à plus de fatigue physique chez les patients avec lésions sous-corticales et plus de fatigue cognitive chez les patients avec lésions corticales (126).

Bien que la fatigue soit plus fréquente après un AVC qu'après un AIT, il semble que les caractéristiques de l'AVC (comme le type, la sévérité, l'étiologie, le volume et la topographie lésionnelle) ne soient pas prédictives de la FPAVC.

2.3.2. Données d'imagerie

L'impact des lésions de substance blanche dans la FPAVC a rarement été étudié. Les quelques données disponibles suggèrent que la fatigue est plus fréquente chez les patients avec une leucoaraïose sévère au scanner (56), alors que les études en IRM n'ont pas confirmé de lien entre FPAVC et score de Fazekas, reflétant la sévérité des hyperintensités de substance blanche (62,99,111,113,142). Une étude récente menée chez des patients non déprimés a montré que les hyperintensités de substance blanche, si elles n'étaient pas associées à la fatigue trois mois après un AVC, étaient prédictives de fatigue un an après l'AVC (111). Une autre a montré plus de FPAVC chez les patients avec des lésions de la *corona radiata* (142). La FPAVC pourrait également être liée à la présence de *microbleeds* profonds (113).

2.3.3. Déconditionnement physique

Quelques études récentes se sont intéressées au déconditionnement physique en tant qu'explication potentielle de la FPAVC. Une perte de force musculaire pourrait conduire à une augmentation de la demande d'effort et ainsi à une plus grande fatigue. Ainsi, un fonctionnement physique altéré pourrait contribuer à la FPAVC (88,139). Mais les données restent là encore non concluantes. Ainsi, la FPAVC était significativement reliée aux scores de marche (et particulièrement au nombre de pas) dans quatre études (58,108,136,178,179) mais pas dans trois autres (57,106,180). La FPAVC n'était pas associée à la vitesse de marche (106,151,181,182) ni au fonctionnement des membres supérieurs ou inférieurs (57,58), excepté dans une étude (183). Certaines études ont observé des associations avec l'équilibre, le contrôle

moteur et la capacité aérobie (108,151,162,184,185), alors que d'autres n'ont pas montré de lien significatif (58,106,123,143,151,178,186).

Récemment, une étude a examiné la relation entre excitabilité du cortex moteur (mesurée suite à une stimulation magnétique transcrânienne) et fatigue chez des patients avec des déficits mineurs (187). Les patients avec de hauts niveaux de fatigue montraient des seuils moteurs plus élevés et ceux qui percevaient leur effort physique comme plus important montraient une plus faible excitabilité motrice(14). Ceci suggérait que la FPAVC pourrait résulter d'une différence entre l'effort produit par le patient et la sortie motrice réelle (187).

Le déconditionnement physique est une hypothèse prometteuse en termes de rééducation (188), les thérapies par reconditionnement physique étant basées sur l'idée que maximiser l'activité et la mobilité pourrait augmenter la force et l'endurance et ainsi réduire la FPAVC (64).

2.3.4. Facteurs biologiques

Jusqu'à présent, les facteurs biologiques possiblement impliqués dans la FPAVC ont reçu peu d'attention : ils pourraient toutefois constituer un champ prometteur en termes de recherche sur des traitements pharmacologiques.

Bien que des hypothèses neuroendocrines de la FPAVC aient été suggérées (48,189), les niveaux de cortisol, d'hormone corticotrope et d'hormone thyroïde (thyroxine [T4], thyroïdostimuline [TSH, *thyroid-stimulating hormone*]) n'étaient pas associés à la FPAVC (49), tout comme l'hypopituitarisme, l'hypoadrénalisme et le taux d'hormones de croissance (177,190).

Les hypothèses inflammatoires semblent plus prometteuses mais n'ont pas été très étudiées (48,191). Dans une étude pilote, une association a été observée entre FPAVC et taux élevés de protéine c-réactive (192). Cependant, ce résultat n'a pas été répliqué dans deux études plus larges (94,166). En revanche, la FPAVC était associée à des taux élevés d'interleukine (IL) 1 β (94) et bas d'IL-9 et d'IL-1ra, antagoniste du neuroprotecteur IL-1 β (94) à la phase aigüe après l'AVC, ce qui n'était pas le cas dans la dépression post-AVC (160). Une étude récente a également montré une augmentation du ratio Th17 / lymphocyte T4 régulateur associée à la FPAVC (107). Par ailleurs, il n'y avait pas d'association avec d'autres agents inflammatoires (IL-8, IL-18, produit de l'oncogène gro alpha [GRO- α], IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, interféron gamma [IFN- γ], facteur de nécrose tumorale alpha [TNF- α , *tumor necrosis factor alpha*], Th17 et lymphocyte T régulateur) (94,107). Une étude a par ailleurs suggéré une possible contribution génétique à la FPAVC : des polymorphismes singuliers de nucléotides dans les gènes associés à la réponse immunitaire étaient associés à une susceptibilité à ou une protection contre la FPAVC (103). Une réponse pro-inflammatoire pourrait être responsable du développement de la fatigue à court terme après l'AVC, qui serait ensuite compliquée par des facteurs psychosociaux (94).

Il a également été envisagé que certaines anomalies biologiques (comme une carence en vitamine B12 (193), de bas niveaux de tryptophane et de hauts niveaux de kynurénine (194)) pourraient être associées à la FPAVC. La FPAVC a également été associée à la glycémie (94,101,102), aux taux d'acide urique (101) et à des taux élevés d'homocystéine (102). Les taux d'hémoglobine (94), de cholestérol total, triglycérides, lipoprotéine de haute densité (HDL, *high density lipoprotein*), lipoprotéine de basse densité (LDL, *low density lipoprotein*) et fibrinogène n'étaient pas associés à la FPAVC (102).

Les facteurs inflammatoires pourraient être associés à la FPAVC. Cependant, des études plus larges sont nécessaires pour confirmer les résultats préliminaires récemment publiés.

2.3.5. Comorbidités

Les pathologies associées, fréquentes chez les patients victimes d'AVC, pourraient contribuer à la FPAVC (52). Toutefois, six études n'ont pas montré d'association entre comorbidités et FPAVC (54,58,81,82,123,127).

2.3.5.1. *Facteurs de risques et comorbidités vasculaires*

Certaines études ont démontré que la FPAVC était plus fréquente chez les patients avec des pathologies cardiaques (56,92,100) mais la plupart n'ont observé aucune différence (54,82,83,91,94,101–104,107). Une association avec le diabète a été observée dans trois études (toutes par le même groupe de recherche) (56,91,92) mais pas dans la plupart des autres études ayant évalué ce lien (54,62,82,83,99–104,107,111,136,137). L'anémie n'était pas associée à la FPAVC (104). Une association avec l'hyperlipidémie a été trouvée dans une étude (99) mais pas dans quatre autres (54,100,103,111). La FPAVC était reliée à l'hypertension dans deux études (127,137) mais pas dans la plupart des autres (54,56,62,82,91,94,99,101–103,107,111,113,136). La consommation de tabac était associée à la FPAVC dans une étude (54) mais pas dans six autres (82,91,92,100,103,107). La consommation d'alcool était associée à la FPAVC dans une étude (92) mais pas dans trois autres (54,100,110). L'indice de masse corporelle n'était pas corrélé avec la FPAVC (56,91,100,107). La migraine était associée à la FPAVC dans une seule étude (91).

2.3.5.2. *Troubles du sommeil*

Les troubles du sommeil sont fréquents après un AVC, un AIT (195–198) ou une hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) (199) et pourraient même constituer un facteur de risque d'AVC (200,201). Après un AVC, environ 50 % des patients se plaignent de changements dans leurs habitudes de sommeil ; en particulier, ils rapportent dormir plus longtemps la nuit et être plus somnolents durant la journée (46,202). Environ 30 % rapportent des troubles du sommeil jusqu'à un an après l'AVC, avec une somnolence diurne, une latence de sommeil plus importante et un sommeil non réparateur (109,123). Les données concernant les liens entre FPAVC et troubles du sommeil sont cependant discordantes. Ainsi, la FPAVC n'est qu'inconstamment associée aux troubles du sommeil avec 12 études positives (54,56,70,83,88,100,109,111,156,199,203,204) et 4 études négatives (104,107,123,143) ou à la somnolence diurne avec 5 études positives (51,136,202–204) et 2 études négatives (82,106). Ces discordances pourraient être liées aux facteurs de confusion associés à la FPAVC comme la dépression, l'association FPAVC et qualité du sommeil n'étant plus significative lorsqu'un ajustement sur la dépression était réalisé (204).

2.3.5.3. *Fatigue pré-AVC*

La fatigue pré-existante à l'AVC est fréquente, rapportée par près d'un tiers des patients ayant eu un AVC (54). Elle semble être un facteur prédictif de FPAVC (54,62,88,100,105,176), même si deux études ont échoué à démontrer un lien entre fatigue pré- et post-AVC (136,147).

2.3.5.4. *Douleur*

Un lien significatif entre douleur et FPAVC a été montré (56,70,83,84,105,106, 111,156,159,205,206). Environ 10 % des patients présentaient une triade fatigue, dépression et douleur et environ 20 % souffraient de fatigue et de douleur mais sans dépression (56,159). De plus, la douleur pourrait être impliquée dans la persistance de la fatigue avec le temps (111).

2.3.5.5. *Nutrition et appétit*

La nutrition contribuerait à la FPAVC, avec une relation suggérée entre FPAVC et (i) statut nutritionnel (70,207), et (ii) diminution de l'appétit (54), le sens de la relation restant cependant à déterminer.

2.3.5.6. *Médicaments*

Enfin, les médicaments pris pour traiter les comorbidités pourraient avoir un impact sur la FPAVC (48,52). Les patients rapportent souvent que leur fatigue est due aux médicaments (46). Malheureusement, peu d'études ont analysé leur influence potentielle. Six études n'ont pas montré de relations entre médicaments et FPAVC (54,88,94,104,107,110). D'autres ont montré une association entre FPAVC et utilisation de benzodiazépines (100), antidépresseurs (62,74,83,159), hypnotiques (56,159), analgésiques (56) et antihypertenseurs (137). Néanmoins, les facteurs de confusion tels que la dépression n'ont pas toujours été pris en compte et lorsqu'ils l'ont été, ils supprimaient l'association entre FPAVC et antidépresseurs par exemple (62).

En résumé, la FPAVC n'apparaît pas associée aux facteurs de risques vasculaires. La fatigue pré-AVC, les troubles du sommeil, la douleur, l'état nutritionnel et les médicaments pourraient également avoir une influence sur la FPAVC mais les données de littérature sont très peu nombreuses.

3. Conclusion

La fatigue est fréquente après un AVC, semblant résulter de l'interaction complexe de multiples variables. Bien que la FPAVC tende à être plus fréquente chez les femmes et les patients les plus âgés, les facteurs sociodémographiques (comme le niveau d'éducation, le support social et le statut marital) ne semblent pas associés à la FPAVC. En revanche, les facteurs psychologiques (tels que la dépression et l'anxiété) sont fortement liés à la FPAVC. Même si les études évaluant le fonctionnement cognitif global n'ont pas démontré d'associations avec les scores de fatigue, des investigations cognitives plus poussées ont suggéré des associations avec les performances attentionnelles, ces données restant cependant à confirmer.

Les liens entre la FPAVC et les caractéristiques de l'AVC (telles que le type, la sévérité, l'étiologie de l'AVC, le volume et la topographie de la lésion vasculaire) n'ont pas été clairement établis. Cependant, la présence d'une lésion pourrait avoir un rôle puisque les patients ayant présenté un AVC sont plus fatigués que ceux qui ont souffert d'un AIT. Les données biologiques sont rarement rapportées dans les études sur la FPAVC mais l'hypothèse inflammatoire est prometteuse, pouvant ouvrir la voie à de nouvelles options thérapeutiques. Enfin, la FPAVC paraît être indépendante des facteurs de risques vasculaires mais pourrait être associée aux troubles du sommeil, à la fatigue pré-AVC, à la douleur et à un mauvais état nutritionnel. Les médicaments

pris par les patients pourraient également jouer un rôle, mais les données à ce sujet manquent encore.

Une meilleure compréhension de la FPAVC permettra aux professionnels de santé de reconnaître ce handicap invisible plus fréquemment et de l'expliquer plus clairement à leurs patients. Par ailleurs, une meilleure compréhension de la FPAVC pourra permettre de développer de nouvelles stratégies visant à la prévenir ou la traiter.

Chapitre 3. Étude de la FPAVC dans la cohorte hospitalière STROKDEM

Sur la base des données de la littérature synthétisées dans le chapitre précédent, il nous est apparu que la FPAVC était un phénomène encore partiellement compris. Notre objectif était donc de tester de potentiels facteurs associés à la fatigue à six mois d'un infarctus cérébral dans un groupe de patients issus de la cohorte STROKDEM, suivis prospectivement et évalués de façon standardisée. Nous avons réalisé trois études, avec les objectifs suivants : (i) déterminer les relations potentielles entre médicaments et FPAVC, (ii) étudier les liens entre plainte cognitive, déficit cognitif, facteurs émotionnels et FPAVC et (iii) analyser en imagerie fonctionnelle de potentiels réseaux cérébraux pouvant sous-tendre la FPAVC.

1. Méthodologie générale

Cette étude sur la FPAVC était ancillaire au programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) STROKDEM. Nous commencerons donc par décrire la méthodologie générale de STROKDEM, avant de préciser celle de nos études sur la FPAVC.

1.1. Cohorte STROKDEM

Il s'agit d'une étude de cohorte hospitalière prospective observationnelle et multicentrique (Lille, Amiens, Caen, Rouen), qui a débuté en 2010 et qui est actuellement en cours d'inclusion et de suivi prospectif. L'objectif principal de l'étude STROKDEM est d'identifier les facteurs pronostiques de déclin cognitif et de démence après un AVC.

Les patients devaient répondre aux critères suivants pour être inclus consécutivement dans la cohorte STROKDEM : âgés de plus de 18 ans, sans démence, admis pour un AVC ischémique ou hémorragique (avec lésion cérébrale sur l'IRM réalisée à l'admission du patient) dans les 72 heures suivant le début des symptômes. Ils devaient avoir donné leur consentement éclairé. Les critères d'exclusion étaient (i) une démence préexistante à l'AVC (patient suivi et/ou traité pour démence ou présentant un score à l'*Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly* [IQCODE] version courte (208) ≥ 64), (ii) une hémorragie malformative, traumatique, méningée pure ou intraventriculaire, (iii) les patients sous tutelle ou curatelle, (iv) une contre-indication à l'IRM, (v) une incapacité à parler et comprendre le français et (vi) une aphasie sévère empêchant la compréhension des questionnaires et des tests.

À l'inclusion, les données concernant les caractéristiques sociodémographiques, les facteurs de risques vasculaires et les antécédents médicaux étaient collectés au cours d'un entretien en face à face avec le patient, auprès des membres de sa famille proche ou de son médecin traitant, en utilisant un questionnaire structuré. La sévérité clinique de l'AVC était évaluée par le *National*

Institute of Health stroke scale (NIHSS) (209). Les données issues du bilan étiologique de l'AVC (imagerie, examens vasculaires et cardiaques), ainsi que des échantillons sanguins étaient collectés. Il est prévu que tous les patients bénéficient d'un suivi longitudinal avec des examens systématiques et standardisés à 6, 12, 36 et 60 mois après l'AVC. À chacune de ces visites, l'évaluation de la sévérité du déficit neurologique (209), des symptômes dépressifs et anxieux (210,211), de la fatigue (10) et du statut fonctionnel (212) était réalisée grâce à des questionnaires standardisés. Les informations sur les traitements reçus étaient collectées grâce à un questionnaire structuré. À chacune des visites de suivi, les patients réalisaient une batterie de tests neuropsychologiques, une IRM cérébrale et différents échantillons sanguins étaient prélevés.

1.2. Études portant sur la FPAVC

1.2.1. Participants

Dans cette étude ancillaire portant sur la FPAVC, nous avons inclus les premiers patients de la cohorte STROKDEM admis dans l'unité neurovasculaire du Centre hospitalier régional universitaire (CHRU) de Lille pour un AVC ischémique entre juin 2010 et janvier 2015 et ayant bénéficié d'une évaluation de la fatigue à six mois avant juillet 2015.

1.2.2. Procédure

Le recueil des données nécessaires aux études sur la FPAVC a été réalisé à trois moments différents durant le suivi longitudinal des patients : (i) l'inclusion avait lieu dans les 72 heures suivant l'AVC ; (ii) l'évaluation en phase aigüe était réalisée dans les 7 jours suivant l'AVC ; (iii) le suivi était effectué à 6 mois de l'AVC.

1.2.2.1. Inclusion

Évaluation clinique

À l'inclusion, les données sociodémographiques, les antécédents médicaux et les facteurs de risques vasculaires étaient collectés grâce à des entretiens en face à face avec le patient et/ou un proche.

Les informations sociodémographiques enregistrées étaient : l'âge, le genre, le niveau d'éducation (défini comme le nombre d'années d'éducation à partir du cours préparatoire) et la latéralité manuelle.

Les facteurs de risques vasculaires étaient relevés : hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, consommation de tabac et d'alcool. L'hypertension artérielle était définie par la prise d'un antihypertenseur ou deux pressions artérielles supérieures ou égales à 140/90 mmHg (130/80 mmHg chez les diabétiques). Le diabète était identifié par la prise d'un traitement antidiabétique ou trois glycémies à jeun supérieures ou égales à 1,20 g/L. La dyslipidémie était définie par la présence d'une hypercholestérolémie (cholestérol LDL \geq 1,5 g/L ou cholestérol HDL \leq 0,40 g/L à jeun ou traitement hypolipémiant en cours) et/ou d'une hypertriglycéridémie

(triglycéridémie à jeun supérieure à 1,5 g/L). Le tabagisme était considéré comme la consommation de plus de dix cigarettes par jour ou l'arrêt depuis moins de trois mois. L'alcoolisme était défini par une consommation d'alcool supérieure à 300 g par semaine.

Les antécédents médicaux étaient collectés : antécédent cardiaque (pathologie coronaire, insuffisance cardiaque et trouble du rythme cardiaque), cancer, dépression, syndrome d'apnée du sommeil (diagnostiqué par un enregistrement polysomnographique) et antécédents d'AVC ou d'AIT.

Évaluation radiologique

Un examen IRM était réalisé et la localisation de l'infarctus était évaluée par un neuroradiologue, en aveugle des données cliniques. La topographie de l'infarctus était définie comme hémisphérique droit, hémisphérique gauche, de fosse postérieure ou de localisations multiples.

1.2.2.2. Suivi à sept jours

Examen neurologique et du statut fonctionnel

La sévérité de l'AVC était évaluée en utilisant le NIHSS (209) [Annexe 1]. Nous avons dichotomisé les patients en deux groupes : ceux sans déficit neurologique (NIHSS = 0) et ceux avec un déficit neurologique (NIHSS \geq 1).

Le statut fonctionnel était évalué par l'indice de Barthel (BI, *Barthel Index*) (212) [Annexe 2]. Les patients étaient divisés en deux groupes : ceux sans déficit fonctionnel (BI = 100) et ceux gardant un déficit fonctionnel résiduel (BI < 100).

Prises médicamenteuses

Les traitements utilisés étaient collectés dans le cahier d'observation en utilisant un recueil standardisé. Les détails concernant les traitements recueillis sont disponibles dans la partie 2.

1.2.2.3. Suivi à six mois

Lors de la visite à M6, une évaluation neurologique, neuropsychologique et une nouvelle IRM étaient réalisées.

Examen neurologique et du statut fonctionnel

La persistance d'un déficit neurologique était évaluée par le NIHSS (209) [Annexe 1] et deux groupes de patients étaient constitués (NIHSS = 0 vs. NIHSS ≥ 1).

Le statut fonctionnel était également réévalué en utilisant le BI (212) [Annexe 2]. Les patients étaient séparés en deux groupes selon qu'ils avaient ou non un déficit fonctionnel résiduel à six mois de l'AVC (BI = 100 vs. BI < 100).

Prises médicamenteuses

Les traitements pris à six mois de l'AVC étaient colligés (voir partie 2).

Fatigue post-AVC

La FPAVC était évaluée par des neurologues vasculaires entraînés en utilisant la version française de l'échelle de fatigue de Chalder (CFS ou *Chalder Fatigue Scale*) (10) [Annexe 3]. Cet instrument est une échelle multidimensionnelle à 11 items qui évalue la fatigue sur deux dimensions : la fatigue physique (7 items) et la fatigue mentale (4 items) (20). Il s'agit d'un questionnaire d'auto-évaluation et le système de réponse était bimodal (oui ou non), avec des scores s'étendant de 0 à 11. Un score seuil de 4 ou plus a été proposé pour identifier une fatigue significative avec un bon niveau de sensibilité et de spécificité (10,213). Les scores à la CFS étaient également utilisés en variable ordinale, un score plus élevé indiquant une fatigue plus sévère.

La CFS a été utilisée chez des patients ayant eu un AVC (120) et il a été démontré que sa consistance interne était bonne (alpha de Cronbach = 0,89) (10). La CFS est facile à utiliser et rapide. Il a été démontré qu'elle distinguait bien la fatigue des mesures émotionnelles (214).

Symptômes dépressifs et anxieux

Les patients ont bénéficié d'une évaluation systématique par des psychologues.

Les symptômes de dépression étaient évalués avec la *Center for Epidemiological Studies Depression scale* (CES-D) (211) [Annexe 4]. Il s'agit d'un questionnaire d'auto-évaluation de 20 items, avec des scores s'étendant de 0 à 60 (un score supérieur reflétant plus de symptômes dépressifs). Pour chaque question, les patients devaient estimer la fréquence des symptômes dépressifs sur une échelle en quatre points de « jamais ou très rarement » à « fréquemment ou tout le temps », la mesure portant sur la semaine précédente. Cette échelle a été traduite et validée en français (215). La dépression était définie par un score de 17 ou plus pour les hommes et de 23 ou plus pour les femmes (215). Il a été démontré que cette échelle avait une bonne fidélité et validité chez les patients post-AVC (216). Elle présente également l'avantage de minimiser les items végétatifs et somatiques qui surestiment la dépression chez les patients avec des symptômes physiques.

L'anxiété était évaluée par l'utilisation d'une échelle d'hétéro-évaluation : l'échelle d'anxiété d'Hamilton (HAMA ou *Hamilton anxiety scale*) (210) [Annexe 5], dont les scores vont de 0 à 56, un score plus élevé correspondant à des symptômes anxieux plus sévères. Un score de 6 ou plus était défini comme une anxiété modérée à sévère (210). Cette échelle a de bonnes caractéristiques psychométriques (217).

Troubles du sommeil

Le score à l'item 4 de la HAMA (210) [Annexe 5] a été utilisé pour évaluer les troubles du sommeil. Cet item couvre les difficultés pour s'endormir, l'interruption du sommeil, le sommeil non satisfaisant et la fatigue au réveil, les rêves et cauchemars et les terreurs nocturnes. Les patients avec un score ≥ 1 à cet item étaient considérés comme ayant des troubles du sommeil.

Tout nouveau diagnostic de syndrome d'apnée du sommeil était également enregistré. Les patients avec un antécédent ou un nouveau diagnostic de syndrome d'apnée du sommeil étaient considérés comme ayant un syndrome d'apnée du sommeil à six mois.

Évaluation cognitive

Six mois après l'AVC, les patients ont bénéficié d'une évaluation complète avec des psychologues spécialisés en neuropsychologie. Ces évaluations sont détaillées dans la partie 3.

Évaluation radiologique

Dans le cadre du suivi à M6, les patients bénéficiaient d'un nouvel examen IRM permettant des analyses morphologiques ainsi qu'un enregistrement en IRM fonctionnelle (IRMf) au repos. Les détails méthodologiques sont décrits dans la partie 4.

1.3. Éthique

Le protocole de l'étude STROKDEM a été approuvé par le comité de protection des personnes Nord-Ouest et enregistré sur clinicaltrials.gov (NCT01330160). Préalablement à son inclusion dans le PHRC STROKDEM, chaque patient rencontrait un assistant de recherche clinique durant un entretien en face à face pour l'informer sur l'étude. Après un temps de réflexion suffisant, l'accord du patient à sa participation à l'étude était obtenu par la signature du consentement éclairé.

2. Influence des médicaments sur la fatigue six mois après un AVC

Notre revue systématique de la littérature nous a permis de montrer qu'alors que les médicaments pourraient entraîner une certaine fatigue comme effet secondaire, peu d'études sur la FPAVC s'y sont spécifiquement intéressés. Ce travail a donné lieu à la publication d'un article : Ponchel, A., Labreuche, J., Bombois, S., Delmaire, C., Bordet, R., et Hénon, H. (2016). Influence of medication on fatigue six months after stroke. *Stroke Research and Treatment*, 2016, 2410921.

2.1. Introduction

Dans la dernière mise à jour des recommandations pratiques du *Canadian Stroke Best Practices Committees*, les experts indiquent que « *Les personnes qui ressentent de la fatigue après un AVC devraient passer un dépistage des comorbidités post-AVC courantes et traitables. Il serait également important d'examiner si ces personnes prennent des médicaments associés à la fatigue (susceptibles de la causer ou de l'empirer).* » (218). La fatigue est un effet secondaire potentiel de différents médicaments (219) et une association significative entre la fatigue et l'utilisation des médicaments a été rapportée chez les personnes de plus de 65 ans (220). De plus, les patients ayant subi un AVC considèrent souvent leurs traitements comme étant à l'origine de la fatigue qu'ils ressentent (46). Les relations potentielles entre médicaments et FPAVC (48,52) ont cependant été peu étudiées.

Dans notre revue systématique de la littérature, nous avons trouvé que l'utilisation des médicaments pouvait être reliée à la FPAVC (221) [Voir *Annexe 6* pour une synthèse des données de la littérature]. Un lien a ainsi été suggéré entre FPAVC et antidépresseurs (62,74,83,159). Cependant, dans trois des quatre études publiées, il n'y avait aucun ajustement sur la dépression, qui pourrait être un facteur de confusion important. De la même façon, un lien a été suggéré entre FPAVC et analgésiques mais sans ajustement sur la douleur (56,159) et entre FPAVC et anxiolytiques mais sans ajustement sur l'anxiété (100). D'autres résultats contradictoires ont été obtenus pour les somnifères (54,56,88) et les traitements antihypertenseurs (54,83,104,137). La FPAVC ne semblait pas être associée avec l'utilisation d'hypolipémiants (54,83,104), de bêtabloquants (104), d'antiacides (83), d'antiplaquettaires et d'anticoagulants (54,83).

L'absence de données concluantes issues de la littérature (221) nous a conduit à évaluer plus spécifiquement les associations potentielles entre médicaments et FPAVC, avec une période de suivi contrôlée, l'objectif de la présente étude étant d'évaluer les relations potentielles entre l'utilisation de médicaments et la FPAVC six mois après un AVC ischémique.

2.2. Méthode

2.2.1. Participants

Les critères d'inclusion ont été décrits dans la partie 1. Pour être inclus dans cette étude ancillaire, les patients devaient avoir bénéficié d'une évaluation de la fatigue à six mois.

2.2.2. Procédure

2.2.2.1. Inclusion

Évaluation clinique

Dans le cadre de la présente étude, nous avons collecté les données suivantes, extraites de la base de données STROKDEM : données démographiques (âge et genre), facteurs de risques vasculaires (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, consommation de tabac et d'alcool), antécédents médicaux avec les antécédents de pathologie cardiaque, cancer, dépression, syndrome d'apnée du sommeil et antécédent d'AVC ou d'AIT.

Évaluation radiologique

La localisation de l'infarctus cérébral était évaluée sur l'IRM réalisée à la phase aiguë post-AVC par un neuroradiologue en aveugle des données cliniques et était définie comme hémisphérique droit, hémisphérique gauche, localisé dans la fosse postérieure ou de localisations multiples.

2.2.2.2. Suivi à sept jours

La prise médicamenteuse était évaluée à J7. Les traitements prescrits étaient identifiés dans un cahier d'observation prenant en compte les classes médicamenteuses suivantes : antihypertenseurs (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine,

antagonistes du calcium, alpha-bloqueurs et autres médicaments antihypertenseurs), bétabloquants, antiplaquettaires, anticoagulants, statines, antidiabétiques, antidépresseurs, anxiolytiques et hypnotiques. Chaque catégorie de traitement était scorée 1 si elle était utilisée par le patient et 0 si elle ne l'était pas, résultant en un nombre de catégories de traitements allant de 0 à 9. La polymédication était définie comme le nombre de catégories de traitements reçues par un patient.

Les autres agents hypolipémiants (fibrates, ezetimibe), les anti-ischémiques, les dérivés nitrés, la digoxine, les anti-arythmiques, les antipsychotiques, les normothymiques, les antiépileptiques, les psychostimulants, les traitements hormonaux et les autres traitements (allopurinol, vitamine E, oméga 3) étaient également collectés mais n'ont pas été inclus dans cette étude car ils concernaient moins de cinq patients dans la cohorte.

2.2.2.3. *Suivi à six mois*

Évaluation neurologique et fonctionnelle

La sévérité de l'AVC était évaluée durant la visite à six mois en utilisant le NIHSS (209) [*Annexe 1*]. Nous avons dichotomisé les patients en deux groupes : ceux sans déficit neurologique (NIHSS = 0) et ceux avec un déficit neurologique (NIHSS \geq 1). Le statut fonctionnel était évalué en utilisant le BI (212) [*Annexe 2*]. Les patients étaient divisés en deux groupes : ceux sans déficit fonctionnel (BI = 100) et ceux avec un déficit fonctionnel (BI < 100).

Fatigue, troubles émotionnels et troubles du sommeil

La FPAVC était évaluée par des neurologues vasculaires entraînés en utilisant la CFS (10) [Annexe 3]. Les patients avec un score de 4 ou plus étaient considérés comme ayant une fatigue pathologique (10,213). Les scores à la CFS étaient également utilisés en variable ordinale pour évaluer la sévérité de la fatigue.

Les patients ont bénéficié d'une évaluation systématique des symptômes dépressifs et anxieux par des psychologues. Les symptômes de dépression étaient évalués avec la CES-D (211) [Annexe 4]. La présence de dépression étant définie comme un score CES-D ≥ 17 pour les hommes et ≥ 23 pour les femmes (215). Les symptômes anxieux étaient évalués par l'utilisation de la HAMA (210) [Annexe 5], la présence d'anxiété étant définie comme un score HAMA ≥ 6 (210).

Le score à l'item 4 de la HAMA (210) [Annexe 5] était utilisé pour évaluer les troubles du sommeil. Les patients avec un score ≥ 1 à cet item étaient considérés comme ayant des troubles du sommeil. La présence d'un syndrome d'apnée du sommeil à six mois était enregistrée.

Évaluation de la prise médicamenteuse

Les traitements pris à la visite de six mois après l'AVC étaient recueillis dans le cahier d'observation. La procédure était identique à celle réalisée à J7.

2.2.3. Analyses statistiques

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne \pm déviation standard (SD ou *standard deviation*) ou médiane (écart interquartile [IQR, *interquartile range*]) et les variables catégorielles sont exprimées en nombre (pourcentage).

La normalité des distributions était évaluée en utilisant des histogrammes et le test de Shapiro-Wilk.

Pour évaluer le biais de sélection, nous avons comparé les caractéristiques démographiques et cliniques entre les patients inclus et non-inclus en utilisant le test U de Mann-Whitney pour les variables quantitatives et le test de khi-deux (ou test exact de Fisher quand la fréquence attendue était < 5) pour les variables catégorielles.

Des comparaisons bivariées entre les patients avec et sans FPAVC étaient faites en utilisant le test t de Student (ou U de Mann-Whitney pour les distributions non normales) pour les variables quantitatives et le test du khi-deux (ou test exact de Fisher quand la fréquence attendue était < 5) pour les variables catégorielles.

La comparaison des médicaments à la sortie de l'hospitalisation et à six mois après l'AVC était faite par le test de McNemar.

Les associations avec le type et le nombre de catégories de traitement utilisés (à la sortie de l'hospitalisation et à six mois) étaient ensuite ajustées pour les autres caractéristiques des patients associées à la FPAVC ($p < 0,10$ dans les analyses bivariées) en utilisant des modèles de régression logistique. Pour éviter les cas perdus dans les analyses multivariées dues à des valeurs manquantes pour les mesures de dépression, anxiété et troubles du sommeil (manquantes pour 11 patients avec FPAVC et 6 sans), les données manquantes étaient imputées par une hypothèse

aléatoire en utilisant une approche de régression par permutation (équation de chaîne avec $m = 10$ imputations obtenues avec le logiciel statistique R version 3.03) (222). La procédure d'imputation a été réalisée en utilisant la FPAVC et toutes les variables listées dans la *Tableau 2*. Les estimations par régression logistique obtenues dans les différentes séries de données imputées étaient combinées en utilisant les règles de Rubin (223). Les *odd ratio* ajustés (OR) de la FPAVC pour chaque type et nombre de médicaments utilisés étaient dérivés de ces estimations combinées.

Nos premières analyses ont été réalisées en utilisant le score à la CFS comme variable binaire avec le seuil pré-spécifié pour définir une fatigue significative (≥ 4) (10). D'autres analyses ont été réalisées en traitant le score à la CFS comme une variable ordinale. Les associations bivariées avec le score à la CFS étaient étudiées en utilisant des coefficients de corrélation par rang de Spearman pour les variables quantitatives et en utilisant des tests U de Mann-Whitney pour les variables qualitatives (toutes binaires). Des analyses multivariées étaient réalisées en utilisant des modèles de régressions linéaires sur les données de rang transformées.

Les tests statistiques étaient réalisés avec un niveau α bilatéral de 0,05. Les données étaient analysées en utilisant le logiciel SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

2.3. Résultats

Au total, 153 patients de la cohorte STROKDEM ont été inclus dans cette étude (voir l'organigramme en *Figure 3*). Comparativement aux patients non inclus, les

patients inclus étaient plus jeunes ($p = 0,003$), moins fréquemment hypertendus ($p = 0,035$) et avec moins de déficits fonctionnels ($p = 0,006$) (Tableau 1).

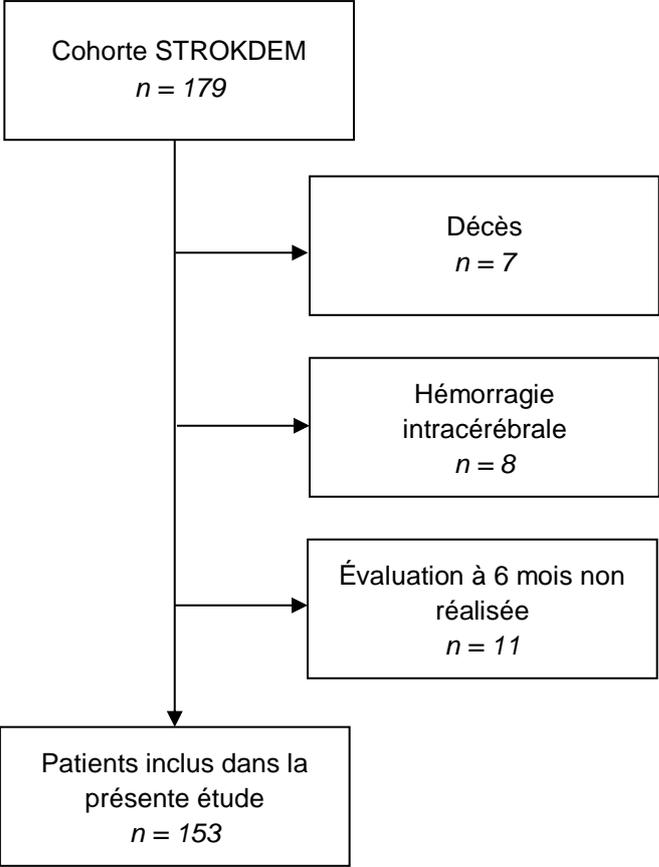


Figure 3. Organigramme de l'étude sur les médicaments et la FPAVC

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus et non inclus dans l'étude sur FPAVC et médicaments

	Inclus (n = 153)	Non-inclus (n = 26)	Valeur p
<i>Variables démographiques</i>			
Âge (années), moyenne \pm SD	63,5 \pm 12,8	71,6 \pm 10,6	0,003
Hommes	92 (60,1)	15 (57,7)	0,82
<i>Facteurs de risques vasculaires</i>			
Hypertension	84 (54,9)	20 (76,9)	0,035
Diabète	20 (13,1)	5 (19,2)	0,37
Dyslipidémie	73 (47,7)	12 (46,2)	0,88
Fumeurs	33 (21,6)	5 (19,2)	1,00
Consommation d'alcool	15 (9,8)	4 (15,4)	0,49
<i>Antécédents médicaux</i>			
Pathologie cardiaque	35 (22,9)	6 (23,1)	0,98
AVC ou AIT	25 (16,3)	3 (11,5)	0,77
Cancer	14 (9,2)	5 (19,2)	0,16
Dépression	12 (7,8)	4 (15,4)	0,26
<i>Caractéristiques de l'AVC</i>			
NIHSS à J7 \geq 1	76 (49,7)	17 (70,8)	0,054
BI à J7 < 100	34 (22,2)	12 (48,0)	0,006
Localisation de l'infarctus			0,34
Droit	62 (40,5)	5 (35,7)	
Gauche	64 (41,8)	6 (42,9)	
Fosse postérieure	21 (13,7)	1 (7,1)	
Multiple	6 (3,9)	2 (14,3)	

Les valeurs sont exprimées en nombre (pourcentage) sauf mention contraire.

Abréviations : AIT = accident ischémique transitoire ; AVC = accident vasculaire cérébral ; BI = Barthel index (indice de Barthel) ; FPAVC = fatigue post-accident vasculaire cérébral ; NIHSS = National Institute of Health stroke scale ; SD = standard deviation (déviati on standard).

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus dans cette étude sont détaillées dans la *Tableau 2*. L'âge moyen était de 64 ± 13 ans (étendue : 25 à 87) et 60,8 % étaient des hommes. Cent vingt-huit (83,7 %) patients avaient un premier AVC et 56 (36,6 %) avaient un score NIHSS ≥ 1 à 6 mois (médiane : 0 ; étendue : 0-11). Six mois après l'AVC, 32 patients (20,9 %) étaient déprimés, 64 (41,8 %) étaient anxieux et 79 (51,6 %) se plaignaient de troubles du sommeil. Vingt (7,8 %) avaient un syndrome d'apnée du sommeil.

Sur l'ensemble des patients étudiés, le score médian à la CFS était de 4 (IQR = 1-6). En utilisant un seuil de 4 au score à la CFS, 81 (52,9 %) patients avaient une FPAVC à six mois. Les patients avec une FPAVC étaient plus fréquemment déprimés ($p = 0,025$) et anxieux ($p = 0,003$) et avaient plus souvent des troubles du sommeil ($p = 0,005$). Des différences non significatives entre les groupes étaient notées pour le genre, l'antécédent de pathologie cardiaque et le score au BI à 6 mois.

Tableau 2. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus en fonction de la présence ou non d'une FPAVC significative (score à la CFS ≥ 4) à six mois post-AVC

	Total (n = 153)	FPAVC		Valeur p
		Non (n = 72)	Oui (n = 81)	
<i>Variables démographiques</i>				
Âge (années), moyenne \pm SD	63,6 \pm 12,8	62,3 \pm 12,5	64,7 \pm 13,1	0,24
Hommes	93 (60,8)	49 (68,1)	44 (54,3)	0,082
<i>Facteurs de risques vasculaires</i>				
Hypertension	84 (54,9)	38 (52,8)	46 (56,8)	0,62
Diabète	20 (13,1)	7 (9,7)	13 (16,0)	0,25
Dyslipidémie	72 (47,1)	30 (41,7)	42 (51,9)	0,21
Fumeurs	33 (21,6)	13 (18,1)	20 (24,7)	0,32
Consommation d'alcool	15 (9,8)	5 (6,9)	10 (12,3)	0,26
<i>Antécédents médicaux</i>				
Pathologie cardiaque	35 (22,9)	12 (16,7)	23 (28,4)	0,085
AVC ou AIT	25 (16,3)	12 (16,7)	13 (16,0)	0,92
Cancer	14 (9,2)	9 (12,5)	5 (6,2)	0,18
Dépression	13 (8,5)	8 (11,1)	5 (6,2)	0,27
<i>Caractéristiques de l'AVC</i>				
NIHSS à 6 mois ≥ 1	56 (36,6)	21 (29,2)	35 (43,3)	0,072
BI à 6 mois < 100	16 (10,5)	4 (5,6)	12 (14,8)	0,062
Localisation de l'infarctus				0,24
Droit	62 (40,5)	34 (47,2)	28 (34,6)	
Gauche	64 (41,8)	24 (33,3)	40 (49,4)	
Fosse postérieure	21 (13,7)	11 (12,3)	10 (12,3)	
Multiple	6 (3,9)	3 (4,2)	3 (3,7)	
<i>Troubles émotionnels et du sommeil</i>				
Dépression	32 (20,9)	10 (13,9)	22 (27,2)	0,025
Anxiété	64 (41,8)	22 (30,6)	42 (51,9)	0,003
Troubles du sommeil	79 (51,6)	30 (41,7)	49 (60,5)	0,005
Syndrome d'apnée du sommeil	12 (7,8)	5 (6,9)	7 (8,6)	0,70

Les valeurs sont exprimées en nombre (%) sauf mention contraire.

Abréviations : AIT = accident ischémique transitoire ; AVC = accident vasculaire cérébral ; BI = Barthel index (indice de Barthel) ; CFS = Chalder Fatigue Scale (échelle de fatigue de Chalder) ; FPAVC = fatigue post-accident vasculaire cérébral ; NIHSS = National Institute of Health stroke scale ; SD = standard deviation (déviation standard).

Le type et le nombre de médicaments utilisés à la sortie d'hospitalisation et six mois après l'AVC sont décrits dans la *Tableau 3* pour l'ensemble des patients inclus dans cette étude et selon la présence ou non de FPAVC. En comparant les médicaments à la sortie et à six mois, environ 90 % des patients recevaient les mêmes catégories de médicaments (*Tableau 4*). Les patients avec FPAVC étaient plus souvent traités par antidépresseurs ($p = 0,034$ à la sortie et $p = 0,007$ à six mois) et tendaient à recevoir plus fréquemment des bêtabloquants à six mois ($p = 0,086$). La FPAVC était associée avec la polymédication ($p = 0,024$ à la sortie et $p = 0,020$ à six mois).

Après ajustement sur les différences inter-groupe pour les caractéristiques démographiques et cliniques (i.e. genre, pathologie cardiaque, score au BI à six mois, dépression, anxiété et troubles du sommeil), aucun des médicaments utilisés n'était associé à la FPAVC ni à la sortie d'hospitalisation ni six mois après l'AVC, avec un OR ajusté (IC [intervalle de confiance] de 95 %) de 2,13 (0,65-6,98) et 2,08 (0,70-6,14) pour l'utilisation d'antidépresseurs à la sortie et à six mois et 1,73 (0,80-3,71) pour les bêtabloquants à six mois. L'association entre la FPAVC et la polymédication n'était pas significative à la sortie comme à six mois.

Nous avons réalisé des analyses additionnelles en utilisant le score à la CFS comme une variable ordinale. Les analyses multivariées montrent une association significative entre la polymédication et le score à la CFS et une tendance à ce que les scores à la CFS soient plus élevés pour les patients recevant des traitements antidépresseurs et antihypertenseurs (*Tableau 5*).

Tableau 3. Médicaments utilisés à la sortie et six mois après l'AVC sur l'ensemble des patients et en fonction de la présence ou non d'une FPAVC à six mois

	Total (n = 153)	FPAVC		Valeur p	OR* (IC 95 %)	Valeur p
		Non (n = 72)	Oui (n = 81)			
<i>Traitement à la sortie de l'hospitalisation</i>						
Statines	110 (71,9)	49 (68,1)	61 (75,3)	0,32	1,66 (0,74–3,73)	0,22
Bétabloquants	51 (32,7)	20 (27,8)	30 (37,0)	0,22	1,39 (0,63–3,06)	0,42
Anxiolytiques	16 (10,5)	5 (6,9)	11 (13,6)	0,18	1,41 (0,42–4,75)	0,58
Hypnotiques	21 (13,7)	8 (11,1)	13 (16,1)	0,38	0,78 (0,25–2,45)	0,68
Antidépresseurs	20 (13,1)	5 (6,9)	15 (18,5)	0,034	2,13 (0,65–6,98)	0,21
Antihypertenseurs	110 (71,9)	51 (70,8)	59 (72,8)	0,78	1,17 (0,53–2,58)	0,70
Antidiabétiques	17 (11,1)	5 (6,9)	12 (14,8)	0,12	1,64 (0,52–5,10)	0,40
Antiplaquettaires	122 (79,7)	59 (81,9)	63 (77,8)	0,52	1,09 (0,44–2,71)	0,85
Anticoagulants	36 (23,6)	16 (22,2)	20 (24,7)	0,72	0,93 (0,39–2,21)	0,86
Nombre de traitements, médiane (IQR)	3 (2–4)	3 (2-3)	3 (2–4)	0,024	1,30 (0,92–1,83)	0,14
<i>Traitement à 6 mois</i>						
Statines	116 (75,8)	53 (73,6)	63 (77,8)	0,55	1,89 (0,80–4,46)	0,15
Bétabloquants	51 (33,3)	19 (26,4)	32 (39,5)	0,086	1,73 (0,80–3,71)	0,16
Anxiolytiques	20 (13,1)	8 (11,1)	12 (14,8)	0,50	0,75 (0,25–2,23)	0,61
Hypnotiques	17 (11,1)	8 (11,1)	9 (11,1)	1,00	0,67 (0,20–2,20)	0,51
Antidépresseurs	26 (17,0)	6 (8,3)	20 (24,7)	0,007	2,08 (0,70–6,14)	0,18
Antihypertenseurs	124 (81,1)	55 (76,4)	69 (85,2)	0,17	1,92 (0,77–4,78)	0,16
Antidiabétiques	18 (11,8)	6 (8,3)	12 (14,8)	0,21	1,64 (0,52–5,10)	0,40
Antiplaquettaires	105 (68,6)	51 (70,8)	54 (66,7)	0,58	1,21 (0,54–2,70)	0,64
Anticoagulants	50 (32,7)	21 (29,2)	29 (35,8)	0,38	0,95 (0,42–2,12)	0,90
Nombre de traitements, médiane (IQR)	3 (3-4)	3 (2–4)	3 (3-4)	0,020	1,34 (0,94–1,91)	0,11

Les valeurs sont exprimées en nombre (%) sauf cas contraire indiqué.

* Calculé en utilisant un modèle de régression logistique ajusté sur le genre, les antécédents cardiaques, l'indice de Barthel à 6 mois, la dépression, l'anxiété et les troubles du sommeil (après imputations multiples pour gérer les valeurs manquantes en covarié).

Abréviations : AVC = accident vasculaire cérébral ; IC = intervalle de confiance ; FPAVC = fatigue post-accident vasculaire cérébral ; IQR = interquartile range (écart interquartile) ; OR = odd ratio.

Tableau 4. Comparaison des médicaments à la sortie et six mois après l'AVC

	Sortie, n (%)	6 mois, n (%)	Discordance, n (%)	Valeur p*
Statines	110 (71,9)	116 (75,8)	16 (10,5)	0,13
Bétabloquants	50 (32,7)	51 (33,3)	15 (9,8)	0,80
Anxiolytiques	16 (10,5)	20 (13,1)	20 (13,1)	0,37
Hypnotiques	21 (13,7)	17 (11,1)	14 (9,2)	0,29
Antidépresseurs	20 (13,1)	26 (17,0)	16 (10,5)	0,13
Antihypertenseurs	110 (71,9)	124 (81,1)	14 (9,2)	< 0,001
Antidiabétiques	17 (11,1)	18 (11,8)	1 (0,7)	-
Antiplaquettaires	122 (79,7)	105 (68,6)	23 (15,0)	< 0,001
Anticoagulants	36 (23,6)	50 (32,7)	20 (13,1)	0,002

* Calculé en utilisant le test de McNemar.

Tableau 5. Association du score à la CFS et l'utilisation de médicaments six mois après l'AVC

	Médiane (IQR) du score à la CFS en fonction de l'utilisation ou non des médicaments		Valeur p *	Valeur p †
	Non utilisation	Utilisation		
<i>Traitement à 6 mois</i>				
Statines	3 (1–6)	4 (1–6)	0,70	0.23
Bétabloquants	3 (1–6)	4 (2–7)	0,15	0.14
Anxiolytiques	4 (1–6)	6 (2,5–9,5)	0,017	0.61
Hypnotiques	4 (1–6)	4 (2–6)	0,76	0.66
Antidépresseurs	3 (1–6)	7 (5–9)	< 0,001	0.059
Antihypertenseurs	1 (0–5)	4 (2–6)	0,033	0.072
Antidiabétiques	4 (1–6)	4 (2–7)	0,28	0.36
Antiplaquettaires	4 (1–6)	4 (1–6)	0,97	0.23
Anticoagulants	4 (1–6)	4 (1–6)	0,98	0.24
Nombre de traitements	$\rho = 0,27$		< 0,001	0,039

* Valeurs p non ajustées (test U de Mann-Whitney ou corrélation par rang de Spearman (ρ) pour le nombre de traitements). † Valeurs p ajustées sur le genre, antécédent de pathologie cardiaque, indice de Barthel à 6 mois (< 100), score de dépression, score d'anxiété et troubles du sommeil (modèle de régression linéaire sur les données transformées en rangs après gestion des valeurs manquantes en covarié par imputations multiples).

Abréviations : CFS = Chalder Fatigue Scale (échelle de fatigue de Chalder) ; IQR = interquartile range (écart interquartile).

2.4. Discussion

Dans cette étude conduite chez 153 patients ayant présenté un AVC ischémique mineur, la FPAVC à six mois ne semblait pas prédite par l'utilisation de médicaments à la sortie de l'hospitalisation ni associée à l'utilisation de médicaments à six mois. Nous avons montré que la sévérité de la fatigue était augmentée chez les patients sous polymédication.

Bien que de nombreux patients considèrent que la fatigue qu'ils ressentent après un AVC soit une conséquence de leurs traitements (46), nos résultats ne confirment pas leur impression. Il s'agit de la première étude qui s'est intéressée spécifiquement aux relations potentielles entre médicaments et FPAVC six mois après un AVC ischémique et en prenant en compte les facteurs de confusion. Dans la plupart des études précédentes sur la FPAVC, les médicaments n'étaient pas pris en compte (221). Dans les quelques études sur la FPAVC qui ont pris les médicaments en compte, des analyses bivariées étaient réalisées, sans ajustement systématique sur les comorbidités.

Quelques données de la littérature ont suggéré une association entre l'utilisation d'antidépresseurs et la FPAVC (62,74,83,159). Nous avons également montré que l'utilisation d'antidépresseurs était plus fréquente chez les patients avec FPAVC, mais nous n'avons pas mis en évidence d'association entre prise d'antidépresseurs et FPAVC après ajustement sur les variables de confusion (dépression, anxiété, troubles du sommeil, antécédents cardiaques, genre et score du BI). Ce résultat est en accord avec les résultats d'une étude précédente (62) qui rapporte une association significative entre l'utilisation d'antidépresseurs et les scores de fatigue trois mois

après un AVC ischémique (n = 218), qui disparaissait dans un modèle de régression linéaire prenant en compte la dépression, la fatigue pré-AVC et le score NIHSS. Cela suggère que les troubles de l'humeur et la détresse psychologique pourraient être plus pertinents pour expliquer la FPAVC que les traitements qui ont été prescrits pour traiter ces comorbidités. De plus, la fatigue est un symptôme de dépression et bien que la FPAVC soit maintenant distinguée comme un syndrome spécifique (42), les patients se plaignant de fatigue pourraient facilement être perçus comme dépressifs, conduisant à une utilisation plus large des antidépresseurs. Par conséquent, nous ne pouvons exclure que certains patients reçoivent des antidépresseurs à cause de la FPAVC. Il est important de distinguer la FPAVC de la dépression puisque, jusqu'à aujourd'hui, les antidépresseurs n'ont pas montré d'efficacité dans le traitement de la FPAVC (224,225).

Nous n'avons pas montré que les anxiolytiques soient plus fréquemment utilisés chez les patients avec FPAVC, ce qui est en accord avec deux études précédemment publiées ayant inclus respectivement 220 (54) et 98 (83) patients évalués 1 à 27 mois après l'AVC. Cependant, une étude a montré que l'utilisation de benzodiazépines était associée de manière indépendante à la fatigue à la phase aiguë de l'AVC (13-14 jours après l'AVC) (100). Bien que les auteurs aient pris en compte la dépression dans leur analyse multivariée, ils n'ont pas pris en compte l'anxiété. Or, l'anxiété est reconnue comme associée à la FPAVC (221) et serait aussi importante que la dépression en termes de compréhension de la FPAVC (83).

Dans notre étude, l'utilisation d'hypnotiques n'était pas associée à la FPAVC, ce qui est en accord avec une étude précédente qui évaluait la fatigue à la phase aiguë de l'AVC (88). Au contraire, les patients sous somnifères étaient plus fatigués dans la *Bergen Stroke Study* dans laquelle la FPAVC était évaluée 6 et 24 mois après un AVC

ou un AIT (56,159). Néanmoins, dans cette étude, il n'y avait pas d'ajustement sur la présence de troubles du sommeil.

Nous avons trouvé une tendance non significative à une association entre l'utilisation de bêtabloquants à six mois et la FPAVC. Comme pour les antidépresseurs, cette association marginale disparaissait en prenant en compte les variables de confusion, en particulier l'antécédent de pathologie cardiaque. Ceci est en accord avec une étude précédente qui examinait les associations possibles entre l'utilisation de bêtabloquants et la FPAVC (104).

Dans notre étude, ni les statines, ni les antihypertenseurs ou les antidiabétiques n'étaient associés à la FPAVC. Des résultats négatifs étaient également observés pour les antiplaquettaires et les anticoagulants. Cela réplique les résultats négatifs trouvés par d'autres (54,83,104). Nous n'avons pas retrouvé la tendance observée dans une étude de 65 patients ayant eu un AVC où la proportion de patients sous statines était plus importante chez ceux qui étaient fatigués (104) même si la fatigue est connue comme un effet secondaire des statines (226,227). Nous n'avons pas répliqué les résultats d'une étude précédente suggérant que l'utilisation d'antihypertenseurs était associée à la FPAVC (137), où toutefois seules des analyses bivariées étaient réalisées, sans ajustement sur les facteurs de confusion potentiels et où aucune association n'était observée entre la FPAVC et le nombre de médicaments antihypertenseurs pris.

De façon intéressante, la FPAVC était plus sévère chez les patients sous polymédication. Ceci pourrait suggérer que plus un patient a de comorbidités, plus il est susceptible d'avoir une FPAVC sévère. Une autre hypothèse pourrait cependant

être que la FPAVC serait partiellement induite par les interactions complexes qui peuvent survenir quand plusieurs médicaments sont administrés.

Il n'y a à ce jour aucun *gold standard* pour l'évaluation de la FPAVC (2). Nous avons utilisé la CFS parce qu'elle est brève et facile à utiliser, ce qui était important dans notre étude où les patients participent à de multiples évaluations. Il a également été démontré que cette échelle distinguait bien la fatigue des troubles de l'humeur (214). De plus, ce questionnaire a de bonnes propriétés psychométriques et il a été démontré qu'il était valide et fiable (10,213,228). Un seuil de 4 est utilisé pour indiquer une fatigue significative et pour différencier les « cas » des « non-cas » (10,213). Ce seuil a été utilisé dans différentes études : dans le syndrome de fatigue chronique (229,230), la sclérose en plaques (231), la douleur (232) et l'AVC (120) ainsi que dans des études en population générale (228,233). En utilisant un seuil de 4, nous avons observé une FPAVC chez 52,9 % des patients de notre cohorte. Cette fréquence est assez similaire aux 56 % rapportés dans une étude précédente utilisant la même échelle et le même seuil (120). Cette fréquence est substantiellement au-dessus de celle rapportée dans des populations jeunes saines (10 à 18 %) et des personnes plus âgées (22 %) (20,234). Nous avons cependant utilisé la CFS en variable ordinale pour évaluer les relations potentielles entre l'utilisation de médicaments et la sévérité de la fatigue.

La principale force de notre étude est son *design* prospectif et l'utilisation d'évaluations standardisées avec des entretiens en face à face, pour l'évaluation de la FPAVC mais aussi pour l'évaluation des troubles de l'humeur et de l'anxiété. En effet, ce sont d'importantes variables de confusion lorsque l'on évalue les relations entre la FPAVC et l'utilisation de médicaments, en particulier les antidépresseurs et les anxiolytiques. Ce *design* prospectif, avec des visites de suivi planifiées, permet

également d'évaluer les patients de façon homogène, avec un même délai post-AVC. Cela peut avoir son importance puisque les mécanismes sous-jacents de la FPAVC pourraient varier en fonction du délai écoulé depuis l'AVC (129). Une autre force de cette étude est que la FPAVC était évaluée pendant l'examen neurologique, qui était séparé de l'évaluation neuropsychologique évaluant la dépression et l'anxiété.

Cette étude a cependant quelques limites. Premièrement, notre échantillon n'est pas représentatif de tous les patients avec AVC. Les critères d'inclusion utilisés dans la cohorte STROKDEM ont conduit à l'inclusion de patients avec des déficits neurologiques légers. En effet, seul un tiers de notre échantillon avait un déficit neurologique résiduel à six mois. Nos résultats ne peuvent donc pas être généralisés à des patients avec des AVC plus sévères. Deuxièmement, la taille de notre échantillon était limitée : nous ne pouvons pas exclure que certaines associations puissent avoir été négligées à cause d'un manque de pouvoir statistique adéquat pour détecter de petits effets. Ceci est particulièrement vrai pour les traitements antidépresseurs et antihypertenseurs : l'association entre la présence de FPAVC et ces catégories de traitement n'était pas significative mais il y avait une tendance à ce que les patients les plus fatigués prennent des antidépresseurs ou des antihypertenseurs (quand le score à la CFS était analysé comme une variable ordinale). Troisièmement, à cause de la taille limitée de l'échantillon de notre cohorte et l'absence de données concluantes dans la littérature concernant l'association entre FPAVC et site de la lésion (129,221), nous avons décidé de considérer trois groupes pour la localisation de l'AVC (lésions de l'hémisphère droit, de l'hémisphère gauche et de la fosse postérieure). Nous n'avons pas trouvé de relations entre la localisation de l'AVC et la FPAVC. De plus, évaluer l'influence de la localisation de l'AVC sur la FPAVC à six mois n'était pas dans le cadre de notre étude, dont l'objectif était d'évaluer les relations

potentielles entre la FPAVC et l'utilisation de médicaments. Il n'y a, de notre point de vue, aucun contexte supportant l'idée selon laquelle cette relation pourrait être modifiée par la localisation de l'AVC. Enfin, dans cette étude, la fatigue n'était pas évaluée avant l'AVC ni à la phase aiguë de l'AVC. Par conséquent, nous n'avons pas de données concernant le moment auquel la fatigue s'est installée. Cela conduit à l'impossibilité de construire une réelle relation de causalité entre la FPAVC et l'utilisation de médicaments. Cependant, l'étude STROKDEM a pour objectif d'évaluer les conséquences cognitives et comportementales à long terme après un AVC : nos patients sont actuellement suivis (à 1, 3 et 5 ans), ce qui nous permettra d'évaluer l'influence des traitements sur la fatigue persistante.

En conclusion, nous n'avons trouvé aucune relation significative entre la FPAVC et les différentes catégories de médicaments utilisés à la sortie d'hospitalisation et six mois après un AVC. Ceci suggère que les comorbidités, et en particulier la dépression et l'anxiété, jouent un rôle plus important que les médicaments pour expliquer la fatigue observée dans les premiers mois après l'AVC. Il conviendra toutefois d'évaluer si ce résultat reste vrai quand on considère la fatigue persistante, nos patients étant actuellement suivis pour une durée planifiée de cinq ans.

3. Relations entre fatigue et fonctionnement cognitif post-AVC

3.1. Introduction

Les données actuelles suggèrent une association forte entre FPAVC, dépression et anxiété (235). Toutefois, les quelques essais thérapeutiques reposant sur les antidépresseurs ont été des échecs (224,225) et la FPAVC reste fréquente chez les patients sans troubles émotionnels (235). Cela a conduit à supposer que des facteurs autres que les facteurs émotionnels pourraient être impliqués dans la FPAVC.

Les troubles cognitifs sont fréquents après un AVC, à la phase aiguë comme à plus long terme (171,236). La « théorie du *coping* » postule que les déficits cognitifs, en particulier attentionnels, pourraient générer de la fatigue (167). Afin de compenser leurs déficits cognitifs, les patients pourraient avoir besoin de produire plus d'efforts mentaux pour atteindre leurs buts dans la vie quotidienne. Cet effort compensatoire pourrait induire de la fatigue. Certains auteurs ont proposé que cette théorie puisse s'appliquer à la FPAVC (3,41).

À ce jour, les études ayant examiné les associations potentielles entre fatigue et cognition chez les patients ayant eu un AVC ont majoritairement utilisé le MMSE (168) et ont échoué à montrer une association significative entre FPAVC et fonctionnement cognitif global (58,61,91,92,98,99,109,111,123,147,237). Peu de données sont disponibles concernant les liens entre FPAVC et atteinte de fonctions cognitives spécifiques, avec des résultats conflictuels (221,238) [Voir *Annexe 7* pour

une synthèse des données de la littérature]. De plus, certaines études ont utilisé des performances cognitives objectives (49,126,175) alors que d'autres ont mesuré des plaintes cognitives subjectives (84,110). À ce jour, seule une étude conduite chez des patients ayant présenté une HSA a évalué à la fois le fonctionnement cognitif objectif et subjectif en lien avec la FPAVC (127). Cette étude a montré que la FPAVC était corrélée avec le fonctionnement cognitif subjectif ainsi qu'avec les performances cognitives objectives en mémoire, vitesse de traitement de l'information, attention et fonctions exécutives (127).

L'objectif de la présente étude était d'étudier les associations entre FPAVC et fonctionnement cognitif objectif et subjectif, en contrôlant l'influence des troubles anxio-dépressifs, dans une cohorte de patients ayant présenté un infarctus cérébral.

3.2. Méthode

3.2.1. Participants

Les critères d'inclusion ont été décrits dans la partie 1. Pour être inclus dans cette étude ancillaire, les patients devaient avoir bénéficié d'une évaluation de la fatigue, de l'évaluation neuropsychologique et répondu au questionnaire de plaintes cognitives à six mois de l'AVC.

3.2.2. Procédure

3.2.2.1. *Évaluation à la phase aiguë post-AVC*

Évaluation clinique

À l'inclusion, c'est-à-dire dans les 72 heures suivant les symptômes de l'AVC, les informations sociodémographiques (âge, genre, latéralité manuelle, niveau d'éducation) et les antécédents d'AVC ou d'AIT étaient collectés.

À la sortie de l'hôpital ou à J7 en cas d'hospitalisation prolongée, les données suivantes étaient recueillies : déficit neurologique avec le NIHSS (209) [*Annexe 1*], statut fonctionnel avec le BI (212) [*Annexe 2*] et fonctionnement cognitif global avec le MMSE (168). Les scores au NIHSS étaient dichotomisés en NIHSS = 0 (aucun déficit neurologique) vs. NIHSS \geq 1 (déficit neurologique résiduel). Les scores au BI étaient dichotomisés en BI = 100 (aucun déficit fonctionnel) vs. BI < 100 (déficit fonctionnel résiduel).

Évaluation radiologique

La localisation de l'infarctus a été évaluée sur l'IRM-3 Tesla qui était réalisée dans les 72 heures suivant l'AVC par un neuroradiologue en aveugle des données cliniques. Elle était définie comme : hémisphérique droite, hémisphérique gauche, localisée dans la fosse postérieure ou de localisations multiples.

3.2.2.2. Évaluation à six mois de l'AVC

Six mois après l'AVC, les patients bénéficiaient d'une évaluation systématique incluant un examen clinique par un neurologue avec les évaluations suivantes : NIHSS (209) [Annexe 1], BI (212) [Annexe 2], MMSE (168) et CFS (10) [Annexe 3]. Un assistant de recherche clinique proposait l'auto-évaluation des plaintes cognitives par le questionnaire de Mac-Nair et Kahn ou MNK (239) [Annexe 8]. Une évaluation neuropsychologique complète, élaborée pour répondre aux standards d'harmonisation du *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (240) pour la détection des troubles cognitifs vasculaire, ainsi que des échelles de dépression (CES-D (211), [Annexe 4]) et d'anxiété (HAMA (210), [Annexe 5]) étaient utilisées par un psychologue spécialisé en neuropsychologie.

Évaluation de la fatigue

La présence et la sévérité de la FPAVC étaient évaluées par le score obtenu à la CFS (10) [Annexe 3], décrite dans la partie 1. Les scores ont été utilisés en tant que variable ordinale avec des scores totaux allant de 0 à 11, un score plus élevé indiquant une fatigue plus sévère. De plus, la présence de FPAVC était définie par un score ≥ 4 à la CFS (10,213). Pour étudier les liens avec la plainte cognitive, les scores de la sous-échelle de fatigue physique ont été utilisés pour évaluer la présence et la sévérité de la fatigue sans les quatre items de la sous-échelle de fatigue mentale, qui reflètent des plaintes cognitives (10).

Plaintes cognitives

La présence et la sévérité des plaintes cognitives étaient évaluées par le score à l'échelle de MNK (239) [Annexe 8]. Ce questionnaire d'autoévaluation à 39 items interroge les sujets sur les difficultés cognitives potentiellement rencontrées dans la vie quotidienne. Les patients devaient noter à quelle fréquence ils avaient expérimenté ces difficultés durant le mois précédent sur une échelle de Likert en 5 points (de 0 = « jamais » à 4 = « très souvent »), un score plus élevé indiquant des difficultés cognitives plus fréquentes et sévères selon le point de vue du patient.

Évaluation cognitive et émotionnelle

Les tests neuropsychologiques étaient administrés et cotés en accord avec les procédures publiées (voir les références de chaque test).

En plus du MMSE (168), la MoCA (241) était administrée pour évaluer le fonctionnement cognitif global. Une batterie neuropsychologique complète testait les domaines cognitifs suivants :

- (i) la mémoire : le test de rappel libre – rappel indicé à 16 items (RL-RI-16) (242) était utilisé pour évaluer la mémoire épisodique verbale et le rappel de la figure complexe de Rey (243) utilisé pour évaluer la mémoire visuelle incidente ;
- (ii) la vitesse de traitement de l'information et l'attention : le test des codes de la *Wechsler Adult Intelligence scale*, 3^e édition ou WAIS-III (244) était utilisé

- pour mesurer la vitesse de traitement de l'information et le test de barrage de Zazzo (245) évaluait les capacités d'attention visuelle sélective ;
- (iii) les fonctions exécutives : les fluences littérales et catégorielles (246) étaient utilisées pour tester la génération d'informations verbales, le *Trail Making Test* ou TMT (246) testait la flexibilité mentale et la tâche de Stroop (247) évaluait l'inhibition ;
 - (iv) le langage : le *Token test* (248) évaluait la compréhension de consignes orales et la DO 80 (249) mesurait les capacités de dénomination ;
 - (v) les praxies : la batterie de Mahieux (250) testait les gestes symboliques, les pantomimes et l'imitation de gestes sans signification ;
 - (vi) la visuoperception : des sous-tests de la batterie *Visual Object and Space Perception battery* ou VOSP (251) étaient utilisés : le sous-test « lettres incomplètes » pour évaluer la reconnaissance de stimuli dégradés et le sous-test « localisation de chiffres » pour tester les capacités de localisation spatiale ;
 - (vii) les capacités visuoconstructives : elles étaient évaluées par l'utilisation de la copie de la figure complexe de Rey (243).

Les performances des patients étaient comparées aux données normatives françaises publiées, ajustées sur l'âge, le genre et/ou le niveau d'éducation. Pour chaque domaine cognitif (mémoire, vitesse de traitement de l'information et attention, fonctions exécutives, langage, praxies, visuoperception et capacités visuoconstructives), la performance était considérée comme « anormale » si elle était inférieure à 1,65 SD sous la moyenne des données normatives, sous le seuil dérivé des normes ou sous le 5^e centile des scores de la population de référence à au moins un test du domaine cognitif (252). Nous avons également considéré le nombre de

domaines cognitifs altérés en comptant combien de domaines cognitifs étaient côtés comme « anormaux » (0 à 7).

Les symptômes dépressifs étaient évalués avec la CES-D (211) [Annexe 4]. La HAMA (210) [Annexe 5] était utilisée pour mesurer les symptômes anxieux. Ces deux mesures étaient utilisées en tant que variables continues, un score supérieur correspondant à des symptômes dépressifs ou anxieux plus sévères. (Voir partie 1 pour plus de détails).

3.2.3. Analyses statistiques

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne \pm SD ou médiane (IQR) et les variables catégorielles en nombre (pourcentage).

La normalité des distributions était évaluée par des histogrammes et le test de Shapiro-Wilk.

Pour évaluer le biais de sélection, nous avons comparé les caractéristiques démographiques et cliniques entre les patients inclus et non-inclus en utilisant le test U de Mann-Whitney pour les variables quantitatives et le test de khi-deux (ou test exact de Fisher quand la fréquence attendue était < 5) pour les variables catégorielles.

Les associations des scores à la CFS avec les facteurs potentiels de confusion (les caractéristiques démographiques et cliniques principales) étaient étudiées par le test U de Mann-Whitney ou Kruskal Wallis pour les variables catégorielles et des coefficients de corrélation par rang de Spearman pour les variables quantitatives. Les facteurs potentiels de confusion associés avec les scores à la CFS à $p < 0,10$ étaient

ensuite utilisés pour ajuster les associations entre les scores à la CFS et les variables cognitives.

Nous avons étudié les associations entre les scores à la CFS et les domaines cognitifs (tous traités en variable binaire « normal » vs. « anormal ») en utilisant le test U de Mann-Whitney. Aucune comparaison statistique n'a été faite pour le domaine du langage étant donné le faible nombre de patients catégorisés comme anormaux (n = 2). La comparaison des scores à la CFS en fonction des six domaines cognitifs était ajustée pour les comparaisons multiples en utilisant la méthode de contrôle *false discovery rate* (FDR) (253). En analyse exploratoire, nous avons évalué l'association entre le score à la CFS et les scores cognitifs en calculant des coefficients de corrélation par rang de Spearman et en utilisant la méthode de contrôle FDR pour ajuster les valeurs p pour les comparaisons multiples. La corrélation positive entre le score à la CFS et le score de plaintes cognitives (questionnaire de MNK) a été ajustée sur les facteurs de confusion potentiels (scores CES-D et HAMA) en utilisant un coefficient de corrélation par rang de Spearman partiel. Nous avons également évalué la corrélation entre le score de plaintes cognitives et le sous-score de fatigue physique avant et après ajustement sur les facteurs de confusion.

Nos premières analyses ont été réalisées en utilisant le score à la CFS comme variable quantitative. D'autres analyses ont été réalisées en traitant le score à la CFS comme une variable binaire, en utilisant un seuil pré-spécifié (≥ 4) pour définir une FPAVC significative (10). Les associations entre la FPAVC et les domaines cognitifs étaient évaluées en utilisant le test de khi-deux ou le test exact de Fisher et les associations entre la FPAVC et les scores cognitifs étaient évaluées avec le test U de Mann-Whitney.

Les tests statistiques étaient réalisés à un seuil bilatéral α de 0,05. Les données ont été analysées en utilisant le logiciel SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

3.3. Résultats

3.3.1. Participants

Parmi les 179 patients de la cohorte STROKDEM, 128 ont été inclus dans la présente étude (*Figure 4*). Ils faisaient tous partie de l'étude rapportée dans la partie 2 sur l'influence des médicaments sur la fatigue six mois après un AVC.

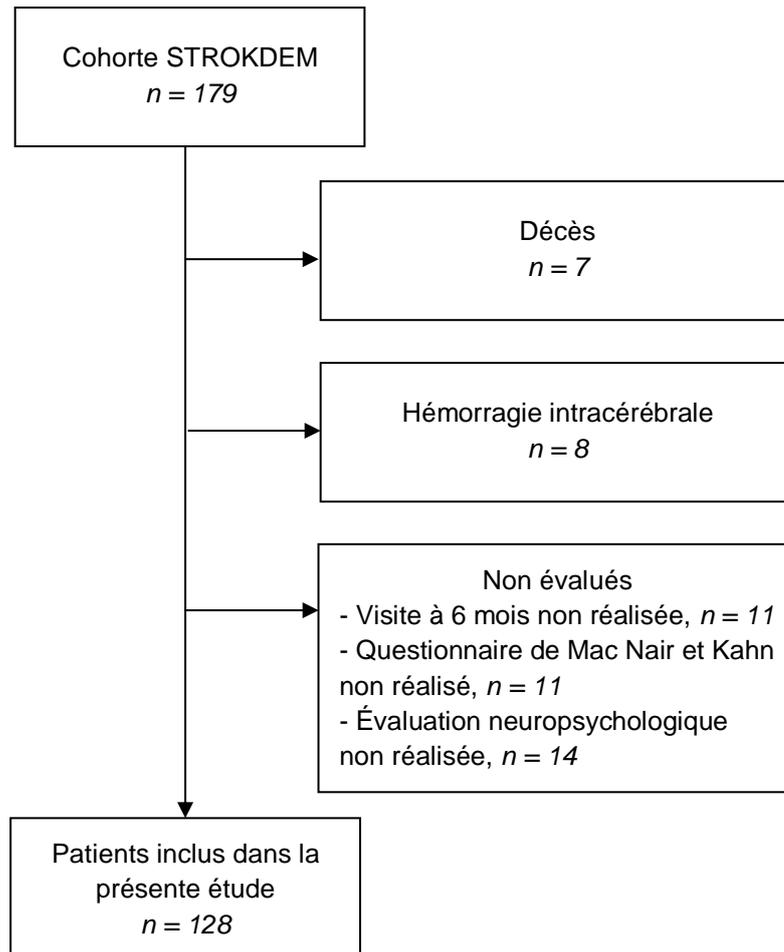


Figure 4. Organigramme de l'étude de l'association entre cognition et FPAVC

Les principales caractéristiques des patients STROKDEM inclus et non inclus dans cette étude sur la cognition sont présentées dans le *Tableau 6*. Plusieurs différences significatives ont été trouvées. Les patients inclus étaient plus jeunes, avec un niveau d'éducation plus élevé, avaient moins de déficits neurologiques, moins de déficits fonctionnels et des scores au MMSE plus élevés à la phase aiguë (tous les $p < 0,05$). Les caractéristiques démographiques, cliniques et cognitives des patients inclus dans cette étude sont rapportées dans le *Tableau 7*.

Tableau 6. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus et non inclus dans l'étude sur l'association entre cognition et FPAVC

	Inclus (n = 128)	Non-inclus (n = 51)	Valeur p
<i>Variabes démographiques</i>			
Âge (années), moyenne \pm SD	62,8 \pm 12,4	69,6 \pm 12,6	0,001
Hommes	81 (63,3)	26 (51,0)	0,13
Niveau d'éducation (années), médiane (IQR)	10 (8-14)	9 (8-12)	0,039
<i>Caractéristiques de l'AVC</i>			
Premier AVC	109 (85,2)	42 (82,4)	0,64
Localisation de la lésion			0,33
Hémisphère droit	48 (37,5)	19 (48,7)	
Hémisphère gauche	54 (42,2)	16 (41,1)	
Fosse postérieure	20 (15,6)	2 (5,1)	
Multiple	6 (4,7)	2 (5,1)	
NIHSS à J7 \geq 1	60 (46,9)	35 (67,3)	0,015
BI à J7 < 100	23 (18,0)	24 (46,0)	< 0,001
MMSE à J7, médiane (IQR)	28 (26-30)	27 (24-29)	0,009

Les valeurs sont exprimées en nombre (pourcentage) sauf mention contraire.

Abréviations : AVC = accident vasculaire cérébral ; BI = Barthel index (indice de Barthel) ; IQR = interquartile range (écart interquartile) ; NIHSS = National Institute of Health stroke scale ; MMSE = Mini Mental State Examination ; SD = standard deviation (déviatiion standard).

Tableau 7. Caractéristiques démographiques, cliniques et cognitives des patients inclus dans l'étude (n = 128)

Caractéristiques	Valeurs
<i>Variables démographiques</i>	
Âge (années), moyenne \pm SD	62,8 \pm 12,4
Hommes, n (%)	81 (63,3)
Niveau d'éducation (années), médiane (IQR)	10 (8-14)
Droitiers	111 (86,7)
<i>Caractéristiques de l'AVC</i>	
Premier AVC	109 (85,2)
Localisation de la lésion	
Hémisphère droit	48 (37,5)
Hémisphère gauche	54 (42,2)
Fosse postérieure	20 (15,6)
Multiple	6 (4,7)
NIHSS à 6 mois \geq 1	46 (35,9)
BI à 6 mois < 100	9 (7,0)
<i>Troubles émotionnels à 6 mois</i>	
CES-D, médiane (IQR)	10 (6-17)
HAMA, médiane (IQR)	5 (3-8)
<i>Fonctionnement cognitif à 6 mois</i>	
MMSE, médiane (IQR)	29 (27-30)
MoCA, médiane (IQR)	27 (24-29)
Déficits par domaine	
Mémoire	54 (42,2)
Vitesse de traitement de l'information et attention	21 (16,5)
Fonctions exécutives	44 (34,4)
Langage	2 (1,6)
Praxies	19 (14,8)
Visuoperception	13 (10,2)
Capacités visuoconstructives	18 (14,5)
Nombre de domaines altérés, médiane (IQR)	1 (0-2)

Les valeurs sont présentées en nombre (pourcentage) sauf mention contraire.

Abréviations : AVC = accident vasculaire cérébral ; BI = Barthel index (indice de Barthel) ; CES-D = Center for Epidemiological Studies Depression scale ; HAMA = Hamilton anxiety scale (échelle d'anxiété d'Hamilton) ; IQR = interquartile range (écart interquartile) ; MMSE = Mini Mental State Examination ; MoCA = Montreal Cognitive Assessment ; NIHSS = National Institute of Health stroke scale ; SD = standard deviation (déviation standard).

3.3.2. Facteurs démographiques et cliniques et scores à la CFS

La distribution des scores à la CFS est illustrée sur la *Figure 5*. Dans cette étude, 65 (50,8 %) patients rapportaient une fatigue significative. Parmi les principaux facteurs démographiques et cliniques, les scores à la CFS étaient significativement associés avec les scores CES-D et HAMA (*Tableau 8*) : les patients avec une fatigue plus sévère avaient plus de symptômes dépressifs ($p = 0,47$, $p < 0,001$) et de symptômes anxieux ($p = 0,52$, $p < 0,001$).

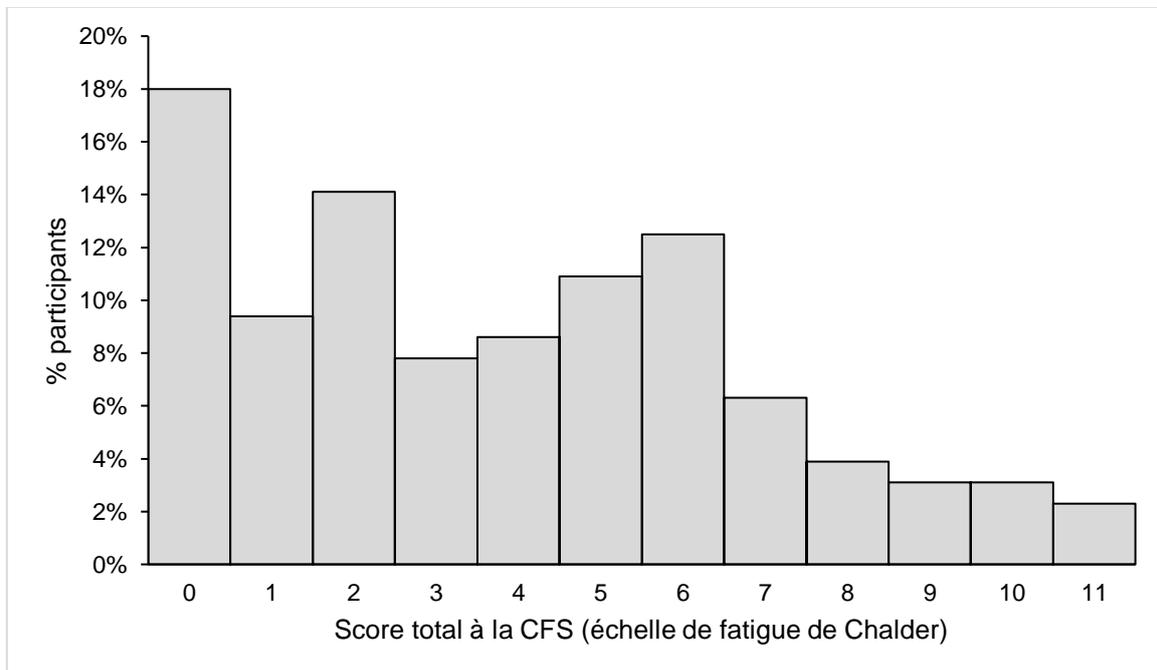


Figure 5. Répartition de l'échantillon en fonction du score obtenu à la CFS à six mois (n = 128)

Tableau 8. Association du score CFS avec les facteurs démographiques et cliniques principaux (n = 128)

Facteurs continus		ρ^*	Valeur p
Âge		- 0,02	0,82
Niveau d'éducation		- 0,09	0,29
CES-D		0,47	< 0,001
HAMA		0,52	< 0,001
Facteurs catégoriels		Médiane (IQR) du score CFS	Valeur p
Genre	Hommes	3 (1-6)	0,73
	Femmes	4 (1-6)	
Droitier	Non	4 (1-6)	0,41
	Oui	4 (1-6)	
Premier AVC	Non	4 (1-7)	0,74
	Oui	4 (1-6)	
Localisation de l'AVC	Hémisphère droit	2 (0-5)	0,29
	Hémisphère gauche	4 (2-6)	
	Fosse postérieure	2 (1-6)	
	Multiple	3 (1-6)	
NIHSS à M6 \geq 1	Non	3 (1-6)	0,085
	Oui	4 (2-6)	
BI à M6 < 100	Non	3 (1-6)	0,29
	Oui	5 (2-7)	

* Coefficient de corrélation par rang de Spearman.

Abréviations : AVC = accident vasculaire cérébral ; BI = Barthel index (indice de Barthel) ; CES-D = Center for Epidemiological Studies Depression scale ; CFS = Chalder Fatigue Scale (échelle de fatigue de Chalder) ; HAMA = Hamilton anxiety scale (échelle d'anxiété d'Hamilton) ; IQR = interquartile range (écart interquartile) ; NIHSS = National Institute of Health stroke scale.

3.3.3. Évaluation neuropsychologique et scores à la CFS

Les caractéristiques cognitives de l'échantillon sont détaillées dans le *Tableau 7*.

3.3.3.1. Domaines cognitifs

Comme indiqué dans le *Tableau 9*, les scores à la CFS n'étaient pas différents entre les patients aux performances cognitives normales et anormales, quel que soit le domaine cognitif (tous les $p > 0,50$ après ajustement pour les comparaisons multiples). De plus, le nombre de domaines cognitifs altérés n'était pas corrélé avec les scores de fatigue ($\rho = 0,12$, $p = 0,19$). Les résultats étaient similaires quand la FPAVC était analysée en variable dichotomique (score à la CFS ≥ 4 , [*Tableau 10*]).

Tableau 9. Médiane (IQR) des scores à la CFS en fonction des performances normales ou anormales des domaines cognitifs évalués six mois après l'AVC (n = 128)

Domaines cognitifs	Normal		Anormal		Valeur p *
	N	Médiane (IQR)	N	Médiane (IQR)	
Mémoire	74	3 (1-6)	54	4 (2-6)	0,56
Vitesse de traitement de l'information et attention	106	3 (1-6)	21	4 (2-6)	0,56
Fonctions exécutives	84	3 (1-6)	44	5 (1-7)	0,52
Langage	125	3 (1-6)	2	4-6	NA
Praxies	109	4 (1-6)	19	3 (2-5)	0,60
Visuoperception	114	4 (1-6)	13	3 (1-5)	0,56
Capacités visuoconstructives	106	3 (1-6)	18	5 (2-5)	0,81

* Calculé par l'utilisation du test de Mann-Whitney et contrôlé par *false discovery rate*.

NA non applicable étant donné le faible nombre de patients avec un déficit de langage.

Abréviations : AVC = accident vasculaire cérébral ; CFS = Chalder Fatigue Scale (échelle de fatigue de Chalder) ; IQR = interquartile range (écart interquartile).

Tableau 10. Fréquence de fatigue significative en fonction des domaines cognitifs évalués six mois après l'AVC (n = 128)

Domaines cognitifs	Normal	Anormal	Valeur p *
Mémoire	47,3 (35/74)	55,3 (30/54)	0,43
Vitesse de traitement de l'information et attention	49,1 (52/106)	57,1 (12/21)	0,43
Fonctions exécutives	45,2 (38/84)	61,4 (27/44)	0,25
Langage	49,6 (62/125)	100,0 (2/2)	NA
Praxies	54,1 (59/109)	31,5 (6/19)	0,25
Visuoperception	51,8 (59/114)	38,5 (5/13)	0,50
Capacités visuoconstructives	48,1 (51/106)	66,7 (12/18)	0,29

Les valeurs sont des pourcentages (nombre / nombre total).

* Calculé en utilisant le test de khi-deux et contrôlés par *false discovery rate*.

NA non applicable étant donné le faible nombre de patients avec un déficit de langage.

3.3.3.2. Scores aux tests cognitifs

Aucune des mesures cognitives n'était associée avec le score à la CFS (Tableau 11). Nous avons trouvé une corrélation avec le score au questionnaire de MNK ($\rho = 0,62$, $p < 0,001$ ajusté pour les comparaisons multiples). Cette corrélation n'était pas modifiée après ajustement sur les scores CES-D et HAMA (ρ partiel = 0,49, $p < 0,001$). De plus, le score au questionnaire MNK était également corrélé avec le sous-score de fatigue physique à la CFS avant ($\rho = 0,46$, $p < 0,001$) et après ajustement sur les scores CES-D et HAMA ($\rho = 0,30$, $p = 0,008$). Quand la FPAVC était analysée en variable dichotomique (Tableau 12), il existait également une association significative entre FPAVC et score de plainte cognitive au questionnaire de MNK, avec un score médian de 18 (IQR, 9-26) chez les patients sans FPAVC et 38 (IQR, 26-58) chez les patients avec FPAVC ($p < 0,001$).

Tableau 11. Coefficients de corrélation par rang de Spearman entre les scores à la CFS et les scores cognitifs (n = 128)

	ρ^*	Valeur p †
<i>Plaintes cognitives</i>		
Questionnaire MNK	0,615	< 0,001
<i>Fonctionnement cognitif global</i>		
MMSE	- 0,043	0,82
MoCA	- 0,061	0,78
<i>Mémoire</i>		
Figure complexe de Rey – score de rappel	- 0,232	0,11
RL-RI-16 – rappel libre immédiat	- 0,156	0,39
RL-RI-16 – rappel indicé immédiat	- 0,052	0,82
RL-RI-16 – rappel libre différé	- 0,135	0,39
RL-RI-16 – rappel indicé différé	- 0,116	0,39
<i>Vitesse de traitement de l'information et attention</i>		
Test des codes	- 0,136	0,39
Test de Zazzo – temps	0,087	0,56
Test de Zazzo – omissions	0,101	0,48
<i>Fonctions exécutives</i>		
Fluences littérales	- 0,123	0,39
Fluences sémantiques	- 0,149	0,39
TMT – erreurs (partie B - A)	0,191	0,27
TMT – temps (partie B - A)	0,127	0,39
Stroop – indice d'interférence	- 0,120	0,39
<i>Langage</i>		
Token test	0,008	0,97
DO 80	- 0,043	0,82
<i>Praxies</i>		
Batterie de Mahieux – score total	- 0,006	0,97

Tableau 11 (suite)

	ρ^*	Valeur p †
<i>Visuoperception</i>		
VOSP – Lettres incomplètes	0,003	0,97
VOSP – Localisation de chiffres	0,034	0,86
<i>Capacités visuoconstructives</i>		
Figure complexe de Rey – score de copie	0,026	0,90

* Coefficients de corrélation par rang de Spearman. † contrôlé par *false discovery rate*.

Abréviations : CFS = Chalder Fatigue Scale (échelle de fatigue de Chalder) ; MMSE = Mini Mental State Examination ; MNK = questionnaire de Mac Nair et Kahn ; MoCA = Montreal Cognitive Assessment ; RL-RI-16 = rappel libre – rappel indicé à 16 items ; TMT = Trail Making Test ; VOSP = Visual Object and Space Perception battery.

Tableau 12. Comparaisons des scores cognitifs en fonction de la présence de FPAVC évaluée six mois après l'AVC (n = 128)

	FPAVC		Valeur p *
	Non (n = 63)	Oui (n = 65)	
<i>Plaintes cognitives</i>			
Questionnaire MNK	18 (9-26)	38 (26-58)	< 0,001
<i>Fonctionnement cognitif global</i>			
MMSE	29 (28-30)	29 (26-30)	0,61
MoCA	27 (24-29)	27 (25-28)	0,62
<i>Mémoire</i>			
Figure complexe de Rey – score de rappel	26 (20-185)	22 (14-95)	0,069
RL-RI-16 – rappel libre immédiat	30 (25-35)	29 (23-34)	0,61
RL-RI-16 – rappel indicé immédiat	46 (44-48)	46 (45-48)	0,94
RL-RI-16 – rappel libre différé	12 (10-14)	12 (9-13)	0,61
RL-RI-16 – rappel indicé différé	16 (15-16)	16 (15-16)	0,62
<i>Vitesse de traitement de l'information et attention</i>			
Codes	57 (43-70)	49 (41-62)	0,38
Test de Zazzo – temps	58 (49-78)	65 (53-88)	0,34
Test de Zazzo – omissions	0 (0-1)	0 (0-1)	0,61
<i>Fonctions exécutives</i>			
Fluences littérales	20 (14-24)	19 (14-23)	0,61
Fluences sémantiques	25 (21-33)	22 (17-31)	0,26
TMT – erreurs (partie B - A)	0 (0-1)	1 (0-1)	0,26
TMT – temps (partie B - A)	63 (37-95)	74 (45-124)	0,38
Stroop – indice d'interférence	2 (-2-8)	1 (-3-6)	0,62
<i>Langage</i>			
Token test	34 (33-35)	34 (33-35)	0,62
DO 80	79 (78-80)	79 (77-79)	0,61
<i>Praxies</i>			
Batterie de Mahieux – score total	23 (22-23)	23 (22-23)	0,62
<i>Visuoperception</i>			
VOSP – lettres incomplètes	19 (18-20)	19 (19-20)	0,91
VOSP – localisation de chiffres	9 (9-10)	10 (9-10)	0,85
<i>Capacités visuoconstructives</i>			
Figure complexe de Rey – score de copie	32 (30-34)	32 (30-34)	0,82

Les valeurs sont des médianes (IQR).

* Calculé en utilisant le test U de Mann-Whitney et contrôlé avec *false discovery rate*.

Tableau 12 (suite)

Abréviations : CFS = Chalder Fatigue Scale (échelle de fatigue de Chalder) ; IQR = interquartile range (écart interquartile) ; MMSE = Mini Mental State Examination ; MNK = questionnaire de Mac Nair et Kahn ; MoCA = Montreal Cognitive Assessment ; RL-RI-16 = rappel libre – rappel indicé à 16 items ; TMT = Trail Making Test ; VOSP = Visual Object and Space Perception battery.

3.4. Discussion

Nous n'avons pas mis en évidence de lien significatif entre la fatigue six mois après un AVC ischémique et les performances cognitives objectives. Il existait en revanche une forte corrélation entre la présence et la sévérité de la FPAVC et les plaintes cognitives subjectives, même en prenant en compte les symptômes dépressifs et anxieux.

Nous n'avons pas mis en évidence de lien entre FPAVC et fonctionnement cognitif global. Dans notre cohorte, la sévérité de FPAVC n'était pas corrélée au score au MMSE, ce qui est en accord avec les données de la littérature (58,61,91,92,98,99, 109,111,123,147,237). Il a cependant été suggéré que la MoCA pourrait être plus sensible que le MMSE aux troubles exécutifs qui sont fréquents après un AVC (169–171). Nous n'avons pas mis en évidence de lien entre présence et sévérité de la FPAVC et scores à la MoCA, ce qui est en accord avec deux études récemment publiées (83,144).

Pour surmonter le manque de sensibilité et spécificité des mesures cognitives globales, nous avons réalisé une évaluation cognitive détaillée. Des associations avaient en effet été suggérées entre la FPAVC et divers domaines cognitifs comme

l'attention, la mémoire de travail, les fonctions exécutives ou la mémoire épisodique verbale (49,89,110,126,127,175). Certaines études ont toutefois porté sur de petits échantillons (< 50 patients) (126,127,175), n'ont pas ajusté leurs résultats sur les facteurs de confusion que sont la dépression et l'anxiété (110,126) ou ont démontré des corrélations faibles à modérées (238). Nous n'avons pour notre part pas mis en évidence de lien entre FPAVC et déficit cognitif, quel que soit le domaine cognitif évalué, ni entre FPAVC et nombre de domaines cognitifs altérés. De plus, la sévérité de la FPAVC n'était pas corrélée aux scores obtenus aux différents tests neuropsychologiques.

Dans la population générale (254), comme dans d'autres pathologies neurologiques ou psychiatriques (154,255–260), il a été montré que les plaintes cognitives étaient corrélées à la fatigue. Dans une étude récente conduite chez des patients ayant présenté une HSA (127), la fatigue était significativement corrélée avec les plaintes cognitives. À ce jour, aucune étude n'avait testé les liens entre FPAVC et évaluation standardisée des plaintes cognitives après un AVC ischémique, alors que les plaintes cognitives sont fréquentes après un AVC (261,262). Les quelques données disponibles venaient de questionnaires de santé ou de qualité de vie et démontraient que les patients avec FPAVC se plaignaient plus fréquemment de difficultés de concentration (87,110) et de langage (84). Nous avons pour la première fois mis en évidence un lien entre présence et sévérité de la fatigue après un AVC ischémique et plaintes cognitives, avec une association qui ne semble pas seulement attribuable à un potentiel chevauchement entre les items de la sous-échelle de fatigue mentale de la CFS et les plaintes cognitives puisqu'une association significative était

également observée avec la fatigue physique. Ce lien est également indépendant de la présence ou non de troubles anxieux ou dépressifs.

Comme dans d'autres pathologies (263–267), après un infarctus cérébral, la fatigue semble plus corrélée aux plaintes qu'aux troubles cognitifs objectifs. Ce résultat apporte des arguments en faveur de la « théorie du *coping* » (3,41,167), selon laquelle la fatigue est la résultante des efforts nécessaires pour obtenir un niveau de performance correct sur le plan cognitif. Les patients vont ressentir des difficultés, donc s'en plaindre, mais ils pourront, au prix d'une fatigue plus grande, produire les efforts nécessaires pour avoir des performances correctes. La persistance de l'association entre fatigue et plaintes cognitives après ajustement sur la dépression et l'anxiété est un argument en faveur de cette théorie. Nos données ne nous permettent cependant pas d'exclure une autre hypothèse pour expliquer cette dissociation : sans être déprimés ou anxieux, la FPAVC pourrait survenir préférentiellement chez des patients ayant une personnalité sous-jacente plus fragile. Ainsi, il a été montré que la fatigue pré-AVC était un facteur de risque de FPAVC (54,62,88,100, 105,176) et il a été suggéré que les patients avec FPAVC auraient plus de traits de personnalité névrotiques (237). D'autres études ont montré que la FPAVC était associée à des styles de *coping* (stratégies d'ajustement face aux événements stressants) moins efficaces (85,96,123).

De futures études faisant appel à des tâches plus complexes et plus écologiques qui demandent plus d'efforts cognitifs pourraient potentiellement permettre de montrer un lien entre FPAVC et troubles cognitifs. Une étude a ainsi démontré que les plaintes cognitives post-AVC étaient plus fortement associées aux tâches écologiques, plus proches des activités de la vie quotidienne, qu'aux tâches

cognitives standard de mémoire, plus artificielles (262). Des déficits cognitifs ont été démontrés dans le syndrome de fatigue chronique quand les tâches étaient plus complexes et écologiques (268–270). Une autre approche pourrait reposer sur l'imagerie fonctionnelle en évaluant si le fonctionnement cérébral recrute des aires cérébrales différentes, au repos ou durant des tâches cognitives stimulantes, chez des patients avec FPAVC comparativement à ceux sans FPAVC. Un recrutement de réseaux plus larges a en effet été démontré chez les patients souffrant de fatigue dans le cadre d'une sclérose en plaques (271–273) ou chez les patients ayant un syndrome de fatigue chronique (274–278). Ce recrutement a été interprété comme le reflet de l'effort compensatoire exercé pour atteindre des performances normales.

Nos résultats sont à considérer à la lumière des limites de cette étude. Elle a été conduite dans une population de patients ayant présenté un AVC mineur, avec peu de déficits neurologiques et de handicaps fonctionnels résiduels. Nos résultats pourraient ne pas être généralisables aux patients avec des AVC plus sévères. Les études chez les patients avec AVC mineurs demeurent toutefois pertinentes puisque ces patients retournent généralement au domicile et au travail plus rapidement que les patients plus sévères, et pourraient souffrir plus du handicap invisible causé par la FPAVC. De plus, le manque de suivi longitudinal ne permet pas de discriminer les patients qui vont rapidement récupérer de leur FPAVC des patients qui vont installer une fatigue persistante. Or, ces deux types de fatigue pourraient avoir des mécanismes sous-jacents différents (129) et donc des relations différentes avec les troubles cognitifs. Le suivi de notre cohorte est actuellement en cours avec un suivi prévu de cinq ans, ce qui devrait nous permettre de répondre à cette question à l'avenir.

Cette étude a plusieurs forces. Notre méthodologie utilisait des entretiens et des évaluations en face à face, ce qui permettait aux patients de demander si nécessaire des clarifications et de s'assurer que les réponses n'étaient pas affectées par les proches. Le *design* de notre étude était longitudinal, ce qui permettait d'évaluer les patients avec un délai standardisé par rapport à l'AVC. Nous avons utilisé des mesures standardisées et valides et une batterie neuropsychologique complète qui couvrait plusieurs domaines cognitifs. Les évaluations étaient en aveugle les unes des autres : la FPAVC était évaluée par des neurologues, les plaintes cognitives par des assistants de recherche clinique et les performances cognitives et les troubles émotionnels par des psychologues spécialisés en neuropsychologie.

3.5. Conclusion

Dans notre cohorte, la FPAVC est associée aux plaintes mais pas aux troubles cognitifs objectifs. À la lumière de ces résultats, qui restent à confirmer avec des patients plus sévères et/ou avec des tâches plus écologiques, les patients qui ont eu un AVC pourraient être encouragés à accepter les efforts cognitifs qu'ils doivent produire parce qu'ils peuvent atteindre des performances correctes indépendamment de la fatigue perçue. Cette étude soutient la « théorie du *coping* » qui postule que la fatigue après un AVC mineur pourrait être, au moins en partie, la conséquence des efforts mentaux nécessaires pour compenser des difficultés cognitives et atteindre des performances correctes. Des études en imagerie fonctionnelle pourraient être utiles pour objectiver des modifications des *patterns* d'activation cérébrales au repos ou durant des tâches cognitives.

4. Mesure de la connectivité cérébrale fonctionnelle au repos en IRMf et FPAVC

4.1. Introduction

Mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent la FPAVC s'avère indispensable pour développer sa prise en charge. S'agissant d'un trouble consécutif à une affection cérébrale, nous pouvons nous questionner sur les mécanismes neuronaux sous-tendant la FPAVC.

Les données de la littérature n'ont pas permis d'établir de lien entre FPAVC et caractéristiques de la lésion vasculaire, en termes de latéralisation et de topographie, de volume ou du type ischémique ou hémorragique (221). Seules des études de deux cohortes chinoises ont suggéré l'implication possible de lésions sous-corticales (111), des noyaux gris centraux, de la capsule interne (112,142) et du noyau caudé (99) dans l'émergence de la FPAVC.

Dans d'autres pathologies où intervient également la problématique de la fatigue chronique, telles que la sclérose en plaques, le cancer, le traumatisme crânien ou le syndrome de fatigue chronique, des arguments laissent supposer l'existence de modifications de la perfusion (279–289), du métabolisme (290–294) et de la connectivité fonctionnelle cérébrale (288,295–299) associées à la fatigue. Dans la sclérose en plaques, une étude en tomographie par émission de positons (TEP) fréquemment citée dans la littérature rapportait une réduction du métabolisme du glucose chez les patients fatigués, particulièrement au niveau frontal et au niveau des

noyaux gris centraux (294). Ces résultats ont corroboré la théorie de Chaudhuri et Behan postulant l'implication des noyaux gris centraux dans la fatigue (189,300).

Après un AVC, des modifications de la connectivité cérébrale ont été démontrées en association avec l'anxiété et la dépression (301,302). Toutefois, à ce jour, il n'existe à notre connaissance aucune étude publiée sur l'implication d'un réseau neuronal dans la FPAVC. Or, des anomalies cérébrales pourraient contribuer à la pathogenèse de la FPAVC et les techniques d'IRMf pourraient permettre de détecter des différences subtiles dans le fonctionnement cérébral, même en l'absence de lien clair entre FPAVC et atteinte structurale. La connectivité fonctionnelle est une mesure de cohérence temporelle entre différentes régions cérébrales : elle permet de cartographier des réseaux cérébraux et de détecter des modifications dans les réseaux neuronaux fonctionnels (303).

Les réseaux neuronaux de repos regroupent différentes régions cérébrales qui ont une activité synchrone alors même que le sujet n'effectue aucune activité particulière. Ces régions sous-tendent des réseaux neurocognitifs, moteurs et affectifs. Parmi les réseaux de repos, citons le *default mode network*, le *salience network*, le *sensori-motor network* et l'*attentional network*. Le *default mode network* ou DMN implique le cortex cingulaire postérieur, le cortex frontal médian, ainsi que des régions pariétales inférieures (304,305). Il est notamment impliqué dans des processus de pensées introspectives et d'intégration cognitive et émotionnelle (306). Le *salience network* recouvre quant à lui le cortex cingulaire antérieur et l'insula : il a été associé à des processus attentionnels, notamment pour la détection de stimuli saillants (307). Le *sensori-motor network* implique les cortex moteurs et sensoriels primaires et concerne l'action et la somesthésie (308). Enfin, l'*attentional network* correspond à des

régions pariétales inférieures et préfrontales latérales : il est impliqué dans le contrôle cognitif, l'attention et la mémoire de travail (309–311). Nous supposons que l'augmentation de la connectivité fonctionnelle de ces réseaux pourrait être liée à des processus mentaux conduisant à la sensation de fatigue chez les patients.

Le but de notre étude était d'évaluer la connectivité fonctionnelle au repos chez des patients ayant présenté un AVC mineur et se plaignant de FPAVC, afin de rechercher s'il existe un réseau neuronal qui pourrait être impliqué dans la survenue de la fatigue.

4.2. Méthode

4.2.1. Participants

Les critères d'inclusion ont été décrits dans la partie 1. Pour être inclus dans cette étude ancillaire, les patients devaient avoir bénéficié d'une évaluation de la fatigue et d'une IRM à six mois de l'AVC. De plus, étaient exclus les patients dont les enregistrements en IRMf n'étaient pas exploitables : recouvrement cérébral incomplet, mouvements, artefacts fantômes.

4.2.2. Procédure

4.2.2.1. *Évaluation à la phase aigüe post-AVC*

Les données démographiques (genre, âge, niveau d'éducation et latéralité manuelle) étaient recueillies à l'inclusion, dans les 72 heures suivant l'AVC.

Évaluations cliniques

À sept jours de l'AVC, les données suivantes étaient obtenues : déficit neurologique avec le NIHSS (209) [*Annexe 1*], statut fonctionnel avec le BI (212) [*Annexe 2*] et fonctionnement cognitif global avec le MMSE (168). Les scores au NIHSS étaient dichotomisés en NIHSS = 0 (aucun déficit neurologique) vs. NIHSS \geq 1 (déficit neurologique résiduel). Les scores au BI étaient dichotomisés en BI = 100 (aucun déficit fonctionnel) vs. BI < 100 (déficit fonctionnel résiduel).

Évaluation radiologique

Un examen IRM (Achieva, Philips, Pays-Bas) était réalisé dans les 72 heures suivant l'AVC. Un neuroradiologue, en aveugle des données cliniques, déterminait la localisation de l'ischémie cérébrale : hémisphérique droite, hémisphérique gauche, en fosse postérieure ou intéressant des territoires vasculaires multiples.

4.2.2.2. *Évaluation à six mois post-AVC*

Évaluations cliniques

Six mois après l'AVC, les patients bénéficiaient d'une évaluation systématique incluant une évaluation par un neurologue avec le NIHSS (209) [*Annexe 1*], le BI (212) [*Annexe 2*], la CFS (10) [*Annexe 3*] et une évaluation des symptômes dépressifs et anxieux par un psychologue respectivement par la CES-D (215) [*Annexe 4*] et la HAMA (210) [*Annexe 5*]. Les patients ayant un score à la CFS \geq 4 étaient considérés comme

souffrant de FPAVC (10,213). À la CES-D, les hommes avec un score ≥ 17 et les femmes avec un score ≥ 23 étaient considérés comme déprimés (215). La présence d'anxiété était définie par un score ≥ 6 à la HAMA (210). La présence de troubles du sommeil était définie comme un score ≥ 1 à l'item 4 de la HAMA (210).

Évaluations radiologiques

Acquisition de l'IRMf. Tous les patients inclus dans cette sous étude ont bénéficié d'un enregistrement par une IRM 3 Tesla (Achieva, Philips, Pays-Bas) avec une antenne neurovasculaire 16 canaux. Une imagerie pondérée T1 était réalisée avec les paramètres suivants : 3D T1 avec écho de gradient (taille de voxel = 1 mm^3 ; temps de répétition [TR] / temps d'écho [TE] = 9,84/4,60 ms ; taille de matrice = 256 x 256 x 160 voxels). Un enregistrement IRMf au repos était obtenu en utilisant une séquence *echo planar imaging* (EPI) durant 10 minutes avec les paramètres suivants : taille de voxel = 3 mm^3 , TR/TE = 2400/30 ms, matrice = 64 x 64 x 40 voxels, 250 volumes. Durant l'enregistrement IRMf, les sujets recevaient l'instruction de garder les yeux fermés, ne penser à rien de particulier et ne pas s'endormir.

Prétraitement de l'IRMf. Les données d'IRMf au repos ont été prétraitées par des ingénieurs IRM en utilisant le logiciel FSL (*Oxford Center for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain [FMRIB] Software Library*, Oxford, Royaume-Uni) dans leur espace natif. Les trois premiers volumes pour chaque sujet étaient écartés de l'analyse pour permettre au signal d'atteindre un équilibre et aux patients de s'adapter au bruit de la machine. Les volumes restants étaient corrigés pour le délai de temps d'acquisition (40 couples en un TR de 2,4 s) et un recalage linéaire (3

translations et 3 rotations) était appliqué sur les 247 volumes afin de les recalcr entre eux. Un filtre temporel haute-fréquence (0,1 Hz) était appliqué. Les artefacts de mouvement étaient retirés avec FIX (*FMRIB's ICA-based X-noiseifier*, FMRIB, FSL (312)). Brièvement, cette méthode utilise des composants indépendants extraits des données prétraitées en utilisant MELODIC ou *Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components* (FMRIB, FSL). Elle génère différentes caractéristiques spatiales et temporelles pour chaque composant. Ensuite, un *classifieur* multi-niveau est alimenté avec ces caractéristiques et utilise une base de données d'entraînement fournie avec le logiciel pour classer si le composant est artefactuel ou non. Les composants de bruit peuvent être soustraits (ou régressés hors) des données d'origine pour fournir un nettoyage automatique. Les patients pour qui la correction ne fonctionnait pas étaient écartés de l'analyse. Enfin, un filtrage passe-bas était appliqué afin de supprimer les fréquences supérieures à 0,1 Hz.

Analyse de l'IRMf.

(i) Segmentation et élaboration de la matrice de connectivité

Après le pré-traitement des images IRMf, une segmentation du cerveau était appliquée. Un masque de segmentation développé par Craddock *et al.* (*Figure 6*) dans un espace commun (Institut Neurologique de Montréal, [MNI, *Montreal Neurological Institute*]) a été normalisé pour l'espace des images IRMf en utilisant SPM12 (fil.ion.ucl.ac.uk/spn/software/spm12) (313). Les séquences temporelles moyennes des signaux BOLD (*blood oxygen level dependent*, dépendant du niveau d'oxygène sanguin) de chaque région cérébrale étaient ensuite calculées. À partir des décours

temporels moyens des régions cérébrales, une corrélation de Pearson était calculée entre chaque paire de régions et une matrice en carré 313 x 313 était ensuite obtenue avec des valeurs brutes de coefficients de -1 à 1 .



Figure 6. Segmentation en 313 régions corticales fonctionnelles, Craddock et al. (2012) (313)

(ii) Mesures topologiques globales

Pour mesurer les indices topologiques issus de la théorie des graphes, les matrices de connectivité ont été seuillées à différents niveaux de sparsité (5 à 40 %) afin de s'affranchir de la valeur du seuil. Concrètement, pour un seuil de 5 %, 95 % des connexions les plus faibles étaient écartées et mises à la valeur 0 dans la matrice de connectivité. Les connexions qui passaient le seuil ont été mises à 1 afin d'établir une matrice de connectivité binaire. Les indices de topologie ont été calculés à chaque seuil et la valeur d'intégrale (ou « aire sous la courbe ») a été calculée pour chaque indice.

Dans l'optique d'évaluer l'état topologique global du réseau fonctionnel de repos, trois indices ont été choisis à l'aide de la toolbox *brain connectivity toolbox* ou BCT (314) : le degré moyen, l'efficacité globale et le coefficient de *clustering* moyen.

Degré moyen. (Figure 7) La mesure du degré correspond au nombre de connexions de chaque nœud du réseau. Une moyenne était réalisée sur l'ensemble des nœuds de ce dernier pour établir le degré moyen du réseau. Pour évaluer cet indice sur chaque patient, une gamme de seuils de valeurs de corrélation dans la matrice allant de 0,5 à 0,9 a été choisie, au lieu d'un seuillage par pourcentage de connexion les plus fortes. Cela est dû au fait qu'avant tout seuillage, la matrice de corrélation est pleine et un seuil basé sur un pourcentage n'a pas lieu d'être.

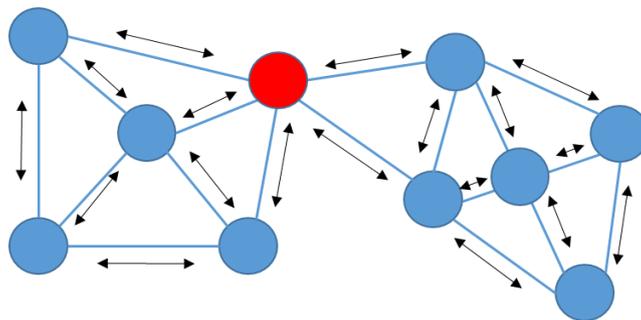


Figure 7. Degré moyen

Dans l'exemple illustré de la Figure 7, le nœud représenté en rouge a un degré moyen de connexion élevé, puisque ce nœud est connecté à de nombreux autres nœuds. Les nœuds représentés en bleu ont un degré moyen de connexions plus faible.

Coefficient de clustering. (Figure 8) Dans la théorie des graphes, le coefficient de clustering est un indice estimant la capacité des nœuds à former des triplets avec ses proches voisins, également connu sous le nom de clusters. Ce coefficient était donc calculé sur chacun des nœuds du réseau et moyenné pour obtenir une valeur par réseau.

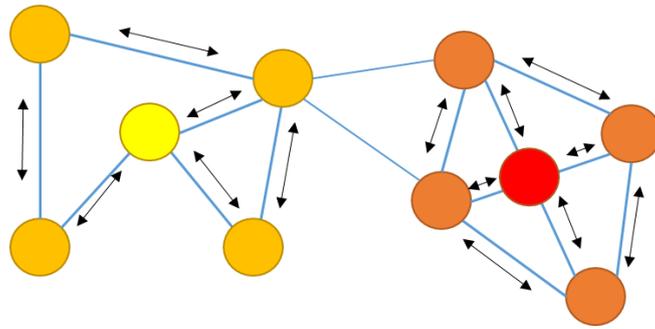


Figure 8. Coefficient de clustering

Dans l'exemple illustré de la *Figure 8*, le nœud représenté en rouge a un coefficient de *clustering* plus fort, puisqu'il est très inter-connecté au sein de son réseau. En revanche, le nœud représenté en jaune est moins inter-connecté.

Efficiences globale. (*Figure 9*) Enfin, l'efficacité globale est un indice permettant de mesurer comment l'information peut circuler facilement au sein d'un réseau en utilisant les chemins les plus courts entre chaque nœud. Cette mesure est unique et inhérente à chaque réseau.

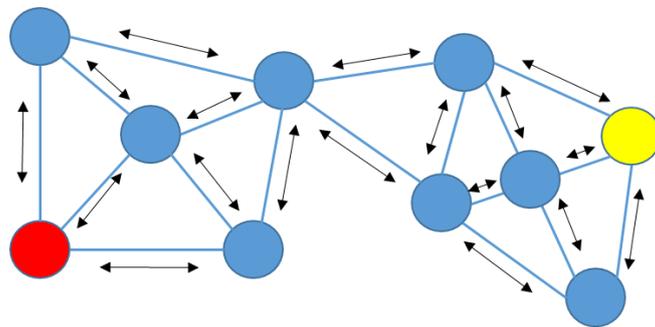


Figure 9. Efficience globale

Dans l'exemple illustré de la *Figure 9*, l'efficacité globale correspond schématiquement au nombre de nœuds qui séparent le nœud rouge du nœud jaune. Moins il y a d'intermédiaires entre les deux et plus la connexion est efficace.

Pour le calcul des mesures topologiques globales, les comparaisons statistiques ont été réalisées à l'aide d'un test t à 2 échantillons ($p < 0,05$). L'ajustement à partir des covariables (âge, sexe, dépression, anxiété, sommeil) a été réalisé en amont en régressant les matrices de connectivité de chaque sujet sur ces variables.

(iii) Analyse NBS

Afin de comparer la connectivité fonctionnelle entre deux groupes sans aucun *a priori*, la boîte à outil *network-based statistics* ou NBS (315) était utilisée pour identifier des différences potentielles. Brièvement, cet algorithme statistique prend comme entrée la matrice de connectivité de chaque patient, compare l'activité de chaque connexion entre les sujets et donne en sortie un réseau avec des connexions qui sont significativement différentes entre les deux groupes. Cette sortie peut être interprétée comme un réseau dont l'activité est altérée dans un groupe comparativement à l'autre. Nous avons comparé l'activité fonctionnelle entre les patients avec FPAVC à celle des patients sans FPAVC. En utilisant un test t pour deux échantillons indépendants dans un modèle linéaire général et corrigé avec l'âge, le genre, la dépression (oui/non), l'anxiété (oui/non) et les troubles du sommeil (oui/non). Dans ce modèle, 10 000 permutations ont été appliquées et le niveau de significativité a été fixé à $p < 0,05$ après corrections multiples (FDR).

(iv) Extraction et étude des réseaux de repos

Notre protocole d'analyse des réseaux fonctionnels s'est basé sur la méthodologie publiée par Wortinger *et al.* (316). L'étude des réseaux de repos a été réalisée à partir de l'extraction en composantes indépendantes (ACI pour analyse en composantes indépendantes) appliquée lors du prétraitement des images. Lors de cette étape, les images étaient projetées sur une image standardisée (MNI, 2 mm) à l'aide de transformations linéaires (affines, FSL-FLIRT) et non linéaires à l'aide de FNIRT (*FMRIB Nonlinear Image Registration Tool*). Ensuite, les images de l'ensemble des participants étaient concaténées en une seule image en quatre dimensions. Sur cette base, une ACI probabiliste a été appliquée pour identifier les motifs globaux et indépendants de connectivité fonctionnelle à l'échelle de l'ensemble des sujets. Au total, 48 composantes indépendantes ont été extraites.

À partir de ces 48 composantes, les réseaux d'intérêt ont été sélectionnés sur la base d'une inspection visuelle : le *default mode network*, le *sensorimotor network*, l'*attentional network* gauche et droit et le *saliency network*.

Des cartes spatiales des réseaux d'intérêt ont ensuite été utilisées pour générer les cartes et les décours temporels associés spécifiques à chaque sujet à l'aide d'une *dual regression* (FSL, FMRIB). Pour finir, les comparaisons de groupe pour chaque carte ont été réalisées à partir de ces cartes à l'échelle du sujet et à l'aide de l'outil de randomisation par permutation (100 000) de FSL. Spécifiquement, la comparaison de connectivité inter-réseau entre patients avec et sans FPAVC a été réalisée à l'aide d'une ANCOVA à travers un modèle linéaire généralisé (FLAME, *FMRIB Local Analysis of Mixed Effects*) et corrigée avec les covariables suivantes : âge, genre,

présence de dépression, d'anxiété et de troubles du sommeil. Une comparaison multiple a été appliquée à l'échelle du voxel pour chaque carte.

4.2.3. Analyses statistiques

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne \pm SD ou médiane (IQR) et les variables catégorielles en nombre (pourcentage).

La normalité des distributions était évaluée par des histogrammes et le test de Shapiro-Wilk.

Pour évaluer le biais de sélection, nous avons comparé les caractéristiques démographiques et cliniques entre les patients inclus et non-inclus en utilisant le test U de Mann-Whitney pour les variables quantitatives et le test de khi-deux (ou test exact de Fisher quand la fréquence attendue était < 5) pour les variables catégorielles.

Nos premières analyses ont été réalisées en utilisant le score à la CFS comme une variable binaire, en utilisant un seuil pré-spécifié (≥ 4) pour définir une FPAVC significative (10). D'autres analyses ont été réalisées en traitant le score à la CFS comme variable quantitative.

Les associations entre la présence de FPAVC avec les facteurs potentiels de confusion (les caractéristiques démographiques et cliniques principales) étaient étudiées par le test de khi-deux pour les variables catégorielles et par le test U de Mann-Whitney pour les variables quantitatives.

Les tests statistiques étaient réalisés avec un seuil $\alpha \leq 0,05$. Les données ont été analysées avec le logiciel PASW Statistics 17.0 (SPSS Inc., Chicago, USA).

4.3. Résultats

4.3.1. Participants

Au total, 102 patients ont été inclus dans les analyses (*Figure 10*). Ils faisaient tous partie de l'étude sur l'influence des médicaments sur la FPAVC. Par ailleurs, 88 (86,3 %) patients faisaient également partie de la cohorte de l'étude sur les relations entre cognition et FPAVC.

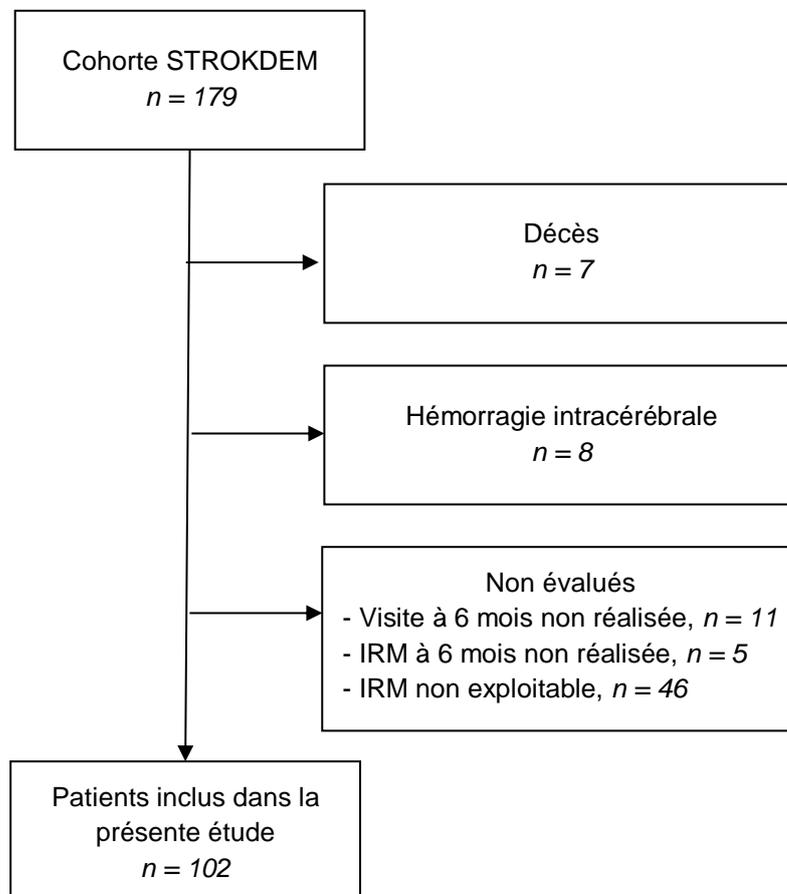


Figure 10. Organigramme de l'étude sur FPAVC et IRMf

Les principales caractéristiques des patients STROKDEM inclus et non inclus sont présentées dans le *Tableau 13*. Plusieurs différences significatives ont été trouvées. Les patients inclus étaient plus jeunes, avaient moins de déficits neurologiques et moins de déficits fonctionnels (tous les $p < 0,05$).

Tableau 13. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus et non inclus dans l'étude sur FPAVC et IRMf

	Inclus (n = 102)	Non-inclus (n = 77)	Valeur p
<i>Variables démographiques</i>			
Âge (années), moyenne \pm SD	62,3 \pm 13,2	68,0 \pm 11,6	0,004
Hommes	66 (64,7)	41 (53,2)	0,12
Niveau d'éducation (années), médiane (IQR)	10 (8-14)	10 (8-14)	0,88
<i>Caractéristiques de l'AVC</i>			
Localisation de la lésion			0,92
Hémisphère droit	43 (42,2)	24 (36,9)	
Hémisphère gauche	41 (40,2)	29 (44,6)	
Fosse postérieure	13 (12,7)	9 (13,8)	
Multiple	5 (4,9)	3 (4,6)	
NIHSS à J7 \geq 1	46 (45,1)	47 (62,7)	0,021
BI à J7 < 100	18 (17,6)	28 (36,8)	0,004
MMSE à J7, médiane (IQR)	28 (26-30)	28 (26-30)	0,70

Les valeurs sont exprimées en nombre (pourcentage) sauf mention contraire.

Abréviations : AVC = accident vasculaire cérébral ; BI = Barthel index (indice de Barthel) ;

IQR = interquartile range (écart interquartile) ; NIHSS = National Institute of Health stroke scale ;

MMSE = Mini Mental State Examination ; SD = standard deviation (déviation standard).

4.3.1. Caractéristiques démographiques, cliniques et radiologiques morphologiques

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus dans cette étude sont rapportées dans le *Tableau 14*, en fonction de leur état fatigué ou non fatigué. Parmi les 102 patients inclus, 47 (46,1 %) composaient le groupe avec FPAVC et 55 (53,9 %) le groupe sans FPAVC. Les patients avec FPAVC étaient significativement plus déprimés ($p = 0,006$), anxieux ($p = 0,001$) et avaient plus de troubles du sommeil ($p = 0,021$). La localisation de l'AVC n'était pas associée à la présence de FPAVC.

Tableau 14. Caractéristiques démographiques et cliniques de l'échantillon (n = 102)

	Total (n = 102)	FPAVC		Valeur p
		Non (n = 55)	Oui (n = 47)	
<i>Variables démographiques</i>				
Âge (années), moyenne \pm SD	62,5 \pm 13,1	61,0 \pm 13,3	64,3 \pm 12,9	0,21
Hommes, n (%)	65 (63,7)	37 (67,3)	28 (59,6)	0,42
Niveau d'éducation (années), médiane (IQR)	10 (8-14)	10 (8-14)	10 (8-12)	0,55
Droitiers	79 (80,6)	46 (85,2)	33 (75,0)	0,33
<i>Caractéristiques de l'AVC</i>				
Localisation de la lésion				0,54
Hémisphère droit	43 (42,2)	25 (45,5)	18 (36,3)	
Hémisphère gauche	42 (41,2)	20 (36,4)	22 (46,8)	
Fosse postérieure	12 (11,8)	8 (14,5)	4 (8,5)	
Multiple	5 (4,9)	2 (3,6)	3 (6,4)	
NIHSS à 6 mois \geq 1	32 (31,4)	14 (25,5)	18 (38,3)	0,16
BI à 6 mois < 100	6 (5,9)	1 (1,8)	5 (10,6)	0,092
<i>Troubles émotionnels et du sommeil à M6</i>				
Dépression	21 (20,6) *	6 (11,8)	15 (35,7)	0,006
Anxiété	45 (48,4) *	17 (33,3)	28 (66,7)	0,001
Troubles du sommeil	52 (55,9) *	23 (45,1)	29 (69,0)	0,021

Tableau 14 (suite)

Les valeurs sont présentées en nombre (pourcentage) sauf mention contraire.

* Analyse réalisée sur n = 93 car 9 données manquantes.

Abréviations : AVC = accident vasculaire cérébral ; BI = Barthel index (indice de Barthel) ; IQR = interquartile range (écart interquartile) ; NIHSS = National Institute of Health stroke scale ; SD = standard deviation (déviation standard).

4.3.2. Analyses en IRMf sans *a priori*

Nous avons testé s'il existait une potentielle altération de l'organisation topologique du réseau fonctionnel de repos des patients avec et sans FPAVC. En mesurant trois indices globaux (le degré moyen, le coefficient de *clustering* moyen, l'efficacité globale), aucune différence significative n'a été retrouvée entre les patients avec ou sans FPAVC (Tableau 15). Par ailleurs, il n'existait aucune corrélation significative entre les données topologiques et le score à la CFS.

Tableau 15. Données topologiques en IRMf chez les patients avec et sans FPAVC

Données topologiques	FPAVC		Valeur p *
	Non (n = 55)	Oui (n = 47)	
Degré moyen	34,17 ± 6,60	34,27 ± 9,20	0,95
Coefficient de <i>clustering</i>	0,12 ± 0,02	0,12 ± 0,02	0,51
Efficacité globale	0,19 ± 0,01	0,19 ± 0,01	0,57

Les valeurs sont des moyennes ± déviation standard.

* Calculé en utilisant le test t de Student.

Abréviations : IRMf = imagerie par résonance magnétique fonctionnelle ; FPAVC = fatigue post-accident vasculaire cérébral.

Nous avons cherché à extraire de potentiels réseaux sous- ou sur-activés chez les patients avec FPAVC. En comparant chacune des connexions entre les deux groupes, aucune différence n'a pu être retrouvée et donc aucun potentiel réseau différemment activé extrait.

Les résultats étaient également négatifs en considérant le score à la CFS comme une variable ordinale.

4.3.3. Analyses en IRMf avec *a priori*

Nous avons comparé l'activation de réseaux de repos connus entre les patients avec ou sans FPAVC : le *default mode network*, le *sensorimotor network*, l'*attentional network* droit et gauche et le *salience network* (Figure 11). Dans chacun de ceux-ci, aucune différence statistique en termes d'activation n'a été déterminée. Les résultats étaient également négatifs en considérant le score à la CFS comme une variable ordinale.

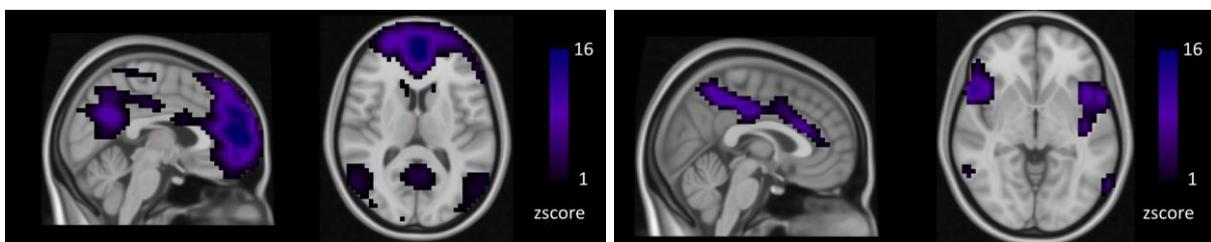


Figure 11. Carte d'activation (z-score) sur l'ensemble des patients à gauche pour le *default mode network* et à droite pour le *salience network*

4.4. Discussion

À notre connaissance, cette étude est la première à avoir voulu mettre en évidence un réseau spécifique de la FPAVC en IRMf. Dans notre cohorte, nous ne démontrons pas de différence de connectivité fonctionnelle au repos entre les patients avec ou sans FPAVC, que ce soit par une analyse sans *a priori* sur cerveau entier ou sur les réseaux de repos classiques.

Les mesures de connectivité fonctionnelle sont récentes et à ce jour, peu d'études ont été réalisées sur la fatigue (288,295–299,316–321). Dans le traumatisme crânien, la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson et le syndrome de fatigue chronique, des analyses sans *a priori* comparant des patients fatigués ou non ont toutes donné des résultats négatifs (299,316,319,320), ce qui est cohérent avec nos résultats obtenus chez des patients après un AVC.

Par ailleurs, nous n'avons pas montré de différence d'activation des réseaux (*default mode network*, *sensorimotor network*, *attentional network* et *saliency network*) en lien avec la FPAVC. Les données de la littérature sont contradictoires à ce sujet, certains ayant démontré une modification du *default mode network* chez les patients fatigués (295–298) et d'autres non (288,316,317,320). Une modification des réseaux *sensorimotor* et *saliency network* a également été proposée en lien avec la fatigue (288,295,296,316) mais n'a pas non plus été systématiquement retrouvée (297,320), tout comme une modification de l'*attentional network* (297,317). L'ensemble de ces études ont été menées sur des échantillons ≤ 60 patients et sur diverses populations cliniques, ce qui peut expliquer cette variabilité des résultats. La persistance de la fatigue durant plusieurs années a également été proposée comme étant une

potentielle explication de l'hétérogénéité des résultats retrouvés (316), des modifications de la connectivité fonctionnelle étant potentiellement retrouvées uniquement chez les patients dont la fatigue est chronique. Les données de littérature ne permettent pas à ce jour de savoir si la fatigue est une conséquence d'une modification de connectivité fonctionnelle ou si au contraire elle en est la cause. Enfin, il est possible qu'il n'existe aucune modification de connectivité fonctionnelle spécifique de la fatigue, les données trouvées étant potentiellement en lien avec des facteurs de confusion tels que les troubles émotionnels, rarement pris en compte dans les études.

Pour aller plus loin dans l'étude de la FPAVC, des analyses par régions d'intérêt pourraient être envisagées, certains résultats positifs ayant été publiés récemment dans d'autres populations cliniques (288,296–298,318,319,321). Il pourrait également être intéressant d'investiguer l'IRMf durant une tâche cognitive ou motrice, certaines études ayant montré que les patients fatigués pourraient recruter des réseaux cérébraux plus larges (271–278,322). Ces résultats ont été interprétés comme la manifestation d'efforts compensatoires.

Une des limites de notre étude est que la mesure de fatigue subjective employée ici concernait uniquement la fatigue générale, ressentie par le patient dans sa vie quotidienne, une « fatigue trait ». Ainsi, la « fatigue état », à savoir au moment même de l'examen IRM, n'a pas été évaluée. Les futures études devraient prévoir d'évaluer à la fois la fatigue trait mais aussi état, avec une VAS-fatigue par exemple.

La force de cette étude est qu'elle inclut un échantillon relativement large, avec des données collectées prospectivement. L'évaluation de la fatigue et la réalisation de l'IRMf étaient proches dans le temps. Les facteurs de confusion tels que la dépression,

l'anxiété et les troubles du sommeil étaient évalués et les données ajustées sur ces facteurs.

4.5. Conclusion

Notre étude est la première à avoir recherché une association entre FPAVC et connectivité fonctionnelle au repos. Nous n'avons pas montré de modification des *patterns* d'activations au repos entre les patients avec ou sans FPAVC. Des études en activation pourraient être contributives, en utilisant des tâches cognitives coûteuses, demandant un effort cognitif soutenu.

Chapitre 4. Discussion générale

La FPAVC est un ressenti subjectif de perte d'énergie physique et/ou mentale, chronique et excessive. La FPAVC manque encore d'une définition consensuelle et d'une méthode d'évaluation standardisée (2). Dans ce travail de thèse, nous avons utilisé la CFS, questionnaire d'autoévaluation qui permet d'évaluer la fatigue physique et mentale. Cette échelle distingue bien la fatigue des troubles de l'humeur (214). Elle est brève et facile à utiliser, ce qui était important dans nos études où les patients participent à de multiples évaluations. Un seuil de 4 est utilisé pour indiquer une fatigue significative et pour différencier les « cas » des « non-cas » (10,213). Ce travail s'est donc exclusivement intéressé à la fatigue subjective. D'autres études pourraient s'intéresser plus spécifiquement à la fatigabilité, qui pourrait être un phénomène différent de la fatigue (144).

La FPAVC n'est pas d'un phénomène rare puisqu'elle touche 25 à 75 % des patients victimes d'AVC (125). Véritable handicap invisible, elle a un impact non négligeable sur la vie quotidienne des patients, réduit leur qualité de vie et a des conséquences néfastes sur leur vie familiale, sociale et professionnelle. Pour autant, la FPAVC demeure un phénomène mal connu. Une meilleure compréhension de la FPAVC pourrait améliorer la prise en charge des patients et faciliter le développement de traitements efficaces, qui manquent encore à ce jour.

Notre revue de la littérature a montré que la FPAVC était peu influencée par les facteurs sociodémographiques mais fortement corrélée aux troubles émotionnels que

sont la dépression et l'anxiété. Les résultats des études que nous avons menées dans une cohorte de patients ayant présenté un AVC ischémique mineur sont en accord avec ces données. De manière paradoxale, malgré cette forte association, à ce jour, aucune efficacité des antidépresseurs sur la FPAVC n'a pu être observée (224,225), même si ces études ont porté sur des échantillons relativement réduits. Cela renforce l'idée que la FPAVC est bien une symptomatologie à part entière.

Alors qu'aucune étude n'avait évalué spécifiquement l'effet des médicaments sur la FPAVC, nous avons montré que la FPAVC à six mois n'était pas prédite par l'utilisation de médicaments à la sortie de l'hospitalisation ni associée avec l'utilisation de médicaments à six mois.

Un lien entre FPAVC et troubles cognitifs a été évoqué (238). Dans notre cohorte, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre FPAVC et performances cognitives objectives, quel que soit le domaine cognitif considéré, mais une corrélation entre FPAVC et plaintes cognitives subjectives, et ce, indépendamment de la présence de symptômes dépressifs ou anxieux. Ces résultats sont en accord avec la « théorie du *coping* » qui postule que les efforts mis en place par les patients pour compenser leurs difficultés cognitives pourraient être la source de la sensation de fatigue qu'ils expriment (167). En effet, ce ne sont pas les performances en tant que telles qui sont associées à la FPAVC mais le ressenti par le patient. Nous ne pouvons toutefois pas exclure que l'association entre plaintes cognitives et plaintes de fatigue soit liée à l'expression d'un mal-être plus global chez des patients avec une personnalité plus névrotique (237) et/ou des styles de *coping* (stratégies d'ajustement face aux événements stressants) moins efficaces (85,96,123). De futures études pourraient investiguer les liens entre FPAVC et

cognition sur des tâches impliquant d'autres fonctions cognitives que celles évaluées dans ce travail, comme la mémoire de travail, l'attention soutenue ou l'attention divisée. L'utilisation d'épreuves plus complexes et écologiques permettrait potentiellement de s'approcher davantage de la vie quotidienne des patients.

Les données de la littérature n'ont pas démontré d'impact des caractéristiques des lésions vasculaires sur la FPAVC (221). Nos données vont dans le même sens. Il a été suggéré que la FPAVC pourrait résulter d'altérations du système striato-thalamo-frontal (189,300). Dans notre étude en IRMf, nous n'avons pas montré de différence d'activation fonctionnelle au repos chez les patients avec FPAVC et, en particulier, pas de modification des réseaux de repos que sont le *default mode network*, le *sensorimotor network*, le *saliency network* et l'*attentional network*. L'augmentation de la connectivité fonctionnelle de certains réseaux pourrait être liée à des processus mentaux conduisant à la sensation de fatigue chez les patients. Il semble toutefois que cela ne soit pas le cas au repos. De futures études devraient explorer l'activité fonctionnelle liée à la FPAVC en IRMf durant des tâches cognitives, permettant d'explorer la fatigabilité des patients. L'hypothèse de l'utilisation de réseaux plus étendus pour parvenir à des performances cognitives similaires soutiendrait la « théorie du *coping* ».

La principale force de notre travail est de s'appuyer sur une étude de suivi de cohorte. Le *design* longitudinal nous a permis de suivre les mêmes patients à partir de la survenue de l'AVC, à sept jours puis à six mois. Cela est un atout comparativement aux études transversales qui étudient généralement des échantillons de patients dont les délais post-AVC sont hétérogènes et recueillent certaines informations de façon rétrospective. Notre étude présente l'avantage d'avoir fait appel à des examens

standardisés, faisant intervenir une équipe multidisciplinaire, avec un recueil séparé de la fatigue et des données cliniques, neuropsychologiques, thymiques et radiologiques, fournissant des données « en aveugle » limitant les biais méthodologiques. Grâce à la batterie extensive proposée aux patients de la cohorte STROKDEM, nous avons pu explorer de nombreux domaines : clinique, pharmacologique, neuropsychologique et radiologique. Des prélèvements sanguins ont été réalisés dans le cadre du PHRC STROKDEM, les analyses biologiques sont en cours et pourraient faire l'objet d'une prochaine étude dans le cadre de la compréhension des phénomènes étiologiques liés à la FPAVC. En effet, les données de la littérature suggèrent un lien potentiel entre inflammation et FPAVC (221).

Au-delà de ses forces, cette étude présente également certaines limites. L'ampleur du protocole proposé ainsi que le nombre d'examen prévus ont limité l'inclusion à des patients ayant présenté un AVC mineur. Toutefois, l'étude de la fatigue après un AVC mineur reste pertinente dans la mesure où la fatigue est fréquente chez ces patients. En effet, elle concerne un peu plus de 50 % des patients, fréquence supérieure aux 22 % de fatigue observée dans la population générale avec la même méthode d'évaluation (20) et cohérente avec la prévalence de 50 % rapportée dans la littérature pour la FPAVC (125). Le nombre de patients inclus dans notre étude est par ailleurs probablement trop faible pour mettre en évidence des différences subtiles entre les groupes et ne nous a pas permis d'étudier de façon séparée la FPAVC chez les patients avec ou sans syndrome anxio-dépressif associé, qui ont peut-être des mécanismes physiopathologiques sous-jacents différents. Les inclusions dans l'étude STROKDEM sont encore en cours, ce qui devrait nous permettre à terme d'étudier séparément ces deux types de patients. Enfin, nous ne disposons pour l'instant que

des données concernant la fatigue à six mois. Il a été suggéré que les mécanismes sous-tendant la fatigue pourraient différer selon que l'on considère la fatigue qui survient précocement après l'AVC ou la fatigue qui persiste à long terme (129). Le suivi de nos patients est actuellement en cours et devrait permettre de répondre à cette question.

Références

1. Wessely S. Foreword. In: *Fatigue, as a window to the brain*. Cambridge, Massachusetts: MIT Press; 2005. p. xi-xvii.
2. Dittner AJ, Wessely SC, Brown RG. The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers. *J Psychosom Res*. 2004;56(2):157-70.
3. Staub F, Bogousslavsky J. Post-stroke depression or fatigue. *Eur Neurol*. 2001;45(1):3-5.
4. Torres-Harding S, Jason LA. What is fatigue? History and epidemiology. In: *Fatigue, as a window to the brain*. MIT Press; 2005. p. 3-17.
5. Swain MG. Fatigue in chronic disease. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 2000;99(1):1-8.
6. Schwid SR, Covington M, Segal BM, Goodman AD. Fatigue in multiple sclerosis: current understanding and future directions. *J Rehabil Res Dev*. 2002;39(2):211-24.
7. Vøllestad NK. Measurement of human muscle fatigue. *J Neurosci Methods*. 1997;74(2):219-27.
8. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989;46(10):1121-3.
9. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. 1995;39(3):315-25.
10. Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, Wright D, et al. Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res*. 1993;37(2):147-53.
11. Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1994;18 Suppl 1:S79-83.
12. Okuyama T, Akechi T, Kugaya A, Okamura H, Shima Y, Maruguchi M, et al. Development and validation of the cancer fatigue scale: a brief, three-dimensional, self-rating scale for assessment of fatigue in cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2000;19(1):5-14.

13. Barroso J, Lynn MR. Psychometric properties of the HIV-Related Fatigue Scale. *J Assoc Nurses AIDS Care JANAC*. 2002;13(1):66-75.
14. Christodoulou C. The assessment and measurement of fatigue. In: *Fatigue, as a window to the brain*. MIT Press; 2005. p. 19-35.
15. Bryant D, Chiaravalloti ND, DeLuca J. Objective Measurement of Cognitive Fatigue in Multiple Sclerosis. *Rehabil Psychol*. 2004;49(2):114-22.
16. Krupp LB, Elkins LE. Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology*. 2000;55(7):934-9.
17. Irvine D, Vincent L, Graydon JE, Bubela N, Thompson L. The prevalence and correlates of fatigue in patients receiving treatment with chemotherapy and radiotherapy. A comparison with the fatigue experienced by healthy individuals. *Cancer Nurs*. 1994;17(5):367-78.
18. Hockey GR. Compensatory control in the regulation of human performance under stress and high workload; a cognitive-energetical framework. *Biol Psychol*. 1997;45(1-3):73-93.
19. Lewis G, Wessely S. The epidemiology of fatigue: more questions than answers. *J Epidemiol Community Health*. 1992;46(2):92-7.
20. Loge JH, Ekeberg O, Kaasa S. Fatigue in the general Norwegian population: normative data and associations. *J Psychosom Res*. 1998;45(1):53-65.
21. Robey WH, Boas EP. NEurocirculatory asthenia. *J Am Med Assoc*. 1918;71(7):525-9.
22. Ward RV. Chronic Fatigue Symptoms Among Industrial Workers. *Can Public Health J*. 1941;32(9):464-7.
23. Chapman CB. The long reach of Harvard's Fatigue Laboratory, 1926-1947. *Perspect Biol Med*. 1990;34(1):17-33.
24. Ivy AC, Roth JA. A review of neurocirculatory asthenia, cardiovascular neurosis, effort syndrome or da costa's syndrome. *Q Bull Northwest Univ Med Sch*. 1944;18(2):112-24.
25. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med*. 1988;108(3):387-9.
26. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med*. 1994;121(12):953-9.

27. de Korwin J-D, Chiche L, Banovic I, Ghali A, Delliaux S, Authier F-J, et al. [Chronic fatigue syndrome: A new disorder?]. *Rev Med Interne Fondée Par Soc Natl Française Med Interne*. 2016;
28. Jason LA, Jordan KM, Richman JA, Rademaker AW, Huang CF, McCreedy W, et al. A Community-based Study of Prolonged Fatigue and Chronic Fatigue. *J Health Psychol*. 1999;4(1):9-26.
29. Fuhrer R, Wessely S. The epidemiology of fatigue and depression: a French primary-care study. *Psychol Med*. 1995;25(5):895-905.
30. Barroso J. A review of fatigue in people with HIV infection. *J Assoc Nurses AIDS Care JANAC*. 1999;10(5):42-9.
31. Wessely S, Pariente C. Fatigue, depression and chronic hepatitis C infection. *Psychol Med*. 2002;32(1):1-10.
32. Bower JE. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(10):597-609.
33. Belmont A, Agar N, Hugeron C, Gallais B, Azouvi P. Fatigue and traumatic brain injury. *Ann Réadapt Médecine Phys Rev Sci Société Fr Rééduc Fonct Réadapt Médecine Phys*. 2006;49(6):283-8, 370-4.
34. Krupp LB, Christodoulou C. Fatigue in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2001;1(3):294-8.
35. Friedman JH, Abrantes A, Sweet LH. Fatigue in Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(13):1999-2007.
36. Omdal R, Waterloo K, Koldingsnes W, Husby G, Mellgren SI. Fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: the psychosocial aspects. *J Rheumatol*. 2003;30(2):283-7.
37. Demyttenaere K, De Fruyt J, Stahl SM. The many faces of fatigue in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol Off Sci J Coll Int Neuropsychopharmacol CINP*. 2005;8(1):93-105.
38. Breslin E, van der Schans C, Breukink S, Meek P, Mercer K, Volz W, et al. Perception of fatigue and quality of life in patients with COPD. *Chest*. 1998;114(4):958-64.
39. Kumar D, Tandon RK. Fatigue in cholestatic liver disease--a perplexing symptom. *Postgrad Med J*. 2002;78(921):404-7.
40. Artom M, Moss-Morris R, Caskey F, Chilcot J. Fatigue in advanced kidney disease. *Kidney Int*. 2014;86(3):497-505.

41. Staub F, Bogousslavsky J. Fatigue after stroke: a major but neglected issue. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2001;12(2):75-81.
42. Ingles JL, Eskes GA, Phillips SJ. Fatigue after stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999;80(2):173-8.
43. Lerdal A, Bakken LN, Kouwenhoven SE, Pedersen G, Kirkevold M, Finset A, et al. Poststroke fatigue--a review. *J Pain Symptom Manage.* 2009;38(6):928-49.
44. Eilertsen G, Ormstad H, Kirkevold M. Experiences of poststroke fatigue: qualitative meta-synthesis. *J Adv Nurs.* 2013;69(3):514-25.
45. Barbour VL, Mead GE. Fatigue after Stroke: The Patient's Perspective. *Stroke Res Treat.* 2012;2012:863031.
46. Flinn NA, Stube JE. Post-stroke fatigue: qualitative study of three focus groups. *Occup Ther Int.* 2010;17(2):81-91.
47. Kirkevold M, Christensen D, Andersen G, Johansen SP, Harder I. Fatigue after stroke: manifestations and strategies. *Disabil Rehabil.* 2012;34(8):665-70.
48. Levine J, Greenwald BD. Fatigue in Parkinson disease, stroke, and traumatic brain injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2009;20(2):347-61.
49. Radman N, Staub F, Aboulaflia-Brakha T, Berney A, Bogousslavsky J, Annoni J-M. Poststroke fatigue following minor infarcts: a prospective study. *Neurology.* 2012;79(14):1422-7.
50. Choi-Kwon S, Kim JS. Poststroke fatigue: an emerging, critical issue in stroke medicine. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* 2011;6(4):328-36.
51. Falconer M, Walsh S, Harbison JA. Estimated prevalence of fatigue following stroke and transient ischemic attack is dependent on terminology used and patient gender. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* 2010;19(6):431-4.
52. De Groot MH, Phillips SJ, Eskes GA. Fatigue associated with stroke and other neurologic conditions: Implications for stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84(11):1714-20.
53. Lynch J, Mead G, Greig C, Young A, Lewis S, Sharpe M. Fatigue after stroke: the development and evaluation of a case definition. *J Psychosom Res.* 2007;63(5):539-44.
54. Choi-Kwon S, Han SW, Kwon SU, Kim JS. Poststroke fatigue: characteristics and related factors. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2005;19(2):84-90.
55. Elf M, Eriksson G, Johansson S, von Koch L, Ytterberg C. Self-Reported Fatigue and Associated Factors Six Years after Stroke. *PLoS One.* 2016;11(8):e0161942.

56. Naess H, Lunde L, Brogger J, Waje-Andreassen U. Fatigue among stroke patients on long-term follow-up. The Bergen Stroke Study. *J Neurol Sci.* 2012;312(1-2):138-41.
57. Parks NE, Eskes GA, Gubitz GJ, Reidy Y, Christian C, Phillips SJ. Fatigue impact scale demonstrates greater fatigue in younger stroke survivors. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* 2012;39(5):619-25.
58. van Eijsden HM, van de Port IGL, Visser-Meily JMA, Kwakkel G. Poststroke fatigue: who is at risk for an increase in fatigue? *Stroke Res Treat.* 2012;2012:863978.
59. Vuletić V, Lezaić Z, Morović S. Post-stroke fatigue. *Acta Clin Croat.* 2011;50(3):341-4.
60. van der Werf SP, van den Broek HL, Anten HW, Bleijenberg G. Experience of severe fatigue long after stroke and its relation to depressive symptoms and disease characteristics. *Eur Neurol.* 2001;45(1):28-33.
61. Butt Z, Lai J-S, Rao D, Heinemann AW, Bill A, Cella D. Measurement of fatigue in cancer, stroke, and HIV using the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F) scale. *J Psychosom Res.* 2013;74(1):64-8.
62. Chen YK, Qu J-F, Xiao WM, Li WY, Weng HY, Li W, et al. Poststroke fatigue: risk factors and its effect on functional status and health-related quality of life. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* 2015;10(4):506-12.
63. de Bruijn MAAM, Synhaeve NE, van Rijsbergen MWA, de Leeuw F-E, Mark RE, Jansen BPW, et al. Quality of Life after Young Ischemic Stroke of Mild Severity Is Mainly Influenced by Psychological Factors. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* 2015;24(10):2183-8.
64. Duncan F, Wu S, Mead GE. Frequency and natural history of fatigue after stroke: a systematic review of longitudinal studies. *J Psychosom Res.* 2012;73(1):18-27.
65. Lerdal A, Gay CL. Fatigue in the acute phase after first stroke predicts poorer physical health 18 months later. *Neurology.* 2013;81(18):1581-7.
66. Muus I, Christensen D, Petzold M, Harder I, Johnsen SP, Kirkevold M, et al. Responsiveness and sensitivity of the Stroke Specific Quality of Life Scale Danish version. *Disabil Rehabil.* 2011;33(25-26):2425-33.
67. Naess H, Lunde L, Brogger J. The effects of fatigue, pain, and depression on quality of life in ischemic stroke patients: the Bergen Stroke Study. *Vasc Health Risk Manag.* 2012;8:407-13.

68. Naess H, Waje-Andreassen U, Thomassen L, Nyland H, Myhr K-M. Health-related quality of life among young adults with ischemic stroke on long-term follow-up. *Stroke J Cereb Circ.* 2006;37(5):1232-6.
69. Passier PECA, Visser-Meily JMA, Rinkel GJE, Lindeman E, Post MWM. Life satisfaction and return to work after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* 2011;20(4):324-9.
70. Suh M, Choi-Kwon S. [Structural equation modeling on quality of life in stroke survivors]. *J Korean Acad Nurs.* 2010;40(4):533-41.
71. Tang WK, Lu JY, Chen YK, Mok VC, Ungvari GS, Wong KS. Is fatigue associated with short-term health-related quality of life in stroke? *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91(10):1511-5.
72. van de Port IGL, Kwakkel G, Schepers VPM, Heinemans CTI, Lindeman E. Is fatigue an independent factor associated with activities of daily living, instrumental activities of daily living and health-related quality of life in chronic stroke? *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2007;23(1):40-5.
73. van de Port IGL, van den Bos G a. M, Voorendt M, Kwakkel G, Lindeman E. Identification of risk factors related to perceived unmet demands in patients with chronic stroke. *Disabil Rehabil.* 2007;29(24):1841-6.
74. Vetkas A, Lepik T, Eilat T, Rätsep T, Asser T. Emotional health and quality of life after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).* 2013;155(6):1107-14.
75. Vincent-Onabajo G, Adamu A. Impact of poststroke fatigue on health-related quality of life of nigerian stroke survivors. *J Stroke.* 2014;16(3):195-201.
76. Visser-Meily JMA, Rhebergen ML, Rinkel GJE, van Zandvoort MJ, Post MWM. Long-term health-related quality of life after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relationship with psychological symptoms and personality characteristics. *Stroke J Cereb Circ.* 2009;40(4):1526-9.
77. Yang S-Y, Kong KH. Level and predictors of participation in patients with stroke undergoing inpatient rehabilitation. *Singapore Med J.* 2013;54(10):564-8.
78. Sharpe M. Cognitive behavior therapy for functional somatic complaints. The example of chronic fatigue syndrome. *Psychosomatics.* 1997;38(4):356-62.
79. Kroenke K, Wood DR, Mangelsdorff AD, Meier NJ, Powell JB. Chronic fatigue in primary care. Prevalence, patient characteristics, and outcome. *JAMA.* 1988;260(7):929-34.
80. McDonald E, David AS, Pelosi AJ, Mann AH. Chronic fatigue in primary care attenders. *Psychol Med.* 1993;23(4):987-98.

81. Christensen D, Johnsen SP, Watt T, Harder I, Kirkevold M, Andersen G. Dimensions of post-stroke fatigue: a two-year follow-up study. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2008;26(2):134-41.
82. Feigin VL, Barker-Collo S, Parag V, Hackett ML, Kerse N, Barber PA, et al. Prevalence and predictors of 6-month fatigue in patients with ischemic stroke: a population-based stroke incidence study in Auckland, New Zealand, 2002-2003. *Stroke J Cereb Circ.* 2012;43(10):2604-9.
83. Galligan NG, Hevey D, Coen RF, Harbison JA. Clarifying the associations between anxiety, depression and fatigue following stroke. *J Health Psychol.* 2015;
84. Glader E-L, Stegmayr B, Asplund K. Poststroke fatigue: a 2-year follow-up study of stroke patients in Sweden. *Stroke J Cereb Circ.* 2002;33(5):1327-33.
85. Jaracz K, Mielcarek L, Kozubski W. Clinical and psychological correlates of poststroke fatigue. Preliminary results. *Neurol Neurochir Pol.* 2007;41(1):36-43.
86. Kjörk E, Blomstrand C, Carlsson G, Lundgren-Nilsson Å, Gustafsson C. Daily life consequences, cognitive impairment, and fatigue after transient ischemic attack. *Acta Neurol Scand.* 2015;
87. Koopman K, Uyttenboogaart M, Vroomen PC, van der Meer J, De Keyser J, Luijckx G-J. Long-term sequelae after cerebral venous thrombosis in functionally independent patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* 2009;18(3):198-202.
88. Lerdal A, Bakken LN, Rasmussen EF, Beiermann C, Ryen S, Pynten S, et al. Physical impairment, depressive symptoms and pre-stroke fatigue are related to fatigue in the acute phase after stroke. *Disabil Rehabil.* 2011;33(4):334-42.
89. Maaijwee NAMM, Arntz RM, Rutten-Jacobs LCA, Schaapsmeeders P, Schoonderwaldt HC, van Dijk EJ, et al. Post-stroke fatigue and its association with poor functional outcome after stroke in young adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;
90. Mandliya A, Das A, Unnikrishnan JP, Amal MG, Sarma PS, Sylaja PN. Post-stroke Fatigue is an Independent Predictor of Post-stroke Disability and Burden of Care: A Path analysis Study. *Top Stroke Rehabil.* 2016;23(1):1-7.
91. Naess H, Nyland HI, Thomassen L, Aarseth J, Myhr K-M. Fatigue at long-term follow-up in young adults with cerebral infarction. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2005;20(4):245-50.
92. Naess H, Nyland H. Poststroke fatigue and depression are related to mortality in young adults: a cohort study. *BMJ Open.* 2013;3(3).

93. Obembe AO, Olaogun MM, Olalemi AE. Functional Limitations due to Fatigue Among Independently Ambulant Stroke Survivors in Osun, South-Western Nigeria. *Physiother Res Int J Res Clin Phys Ther*. 2015;20(1):54-9.
94. Ormstad H, Aass HCD, Amthor K-F, Lund-Sørensen N, Sandvik L. Serum cytokine and glucose levels as predictors of poststroke fatigue in acute ischemic stroke patients. *J Neurol*. 2011;258(4):670-6.
95. Palmcrantz S, Widén Holmqvist L, Sommerfeld DK. Young individuals with stroke: a cross sectional study of long-term disability associated with self-rated global health. *BMC Neurol*. 2014;14:20.
96. Passier PECA, Post MWM, van Zandvoort MJE, Rinkel GJE, Lindeman E, Visser-Meily JMA. Predicting fatigue 1 year after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol*. 2011;258(6):1091-7.
97. Powell J, Kitchen N, Heslin J, Greenwood R. Psychosocial outcomes at 18 months after good neurological recovery from aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(8):1119-24.
98. Snaphaan L, van der Werf S, de Leeuw F-E. Time course and risk factors of post-stroke fatigue: a prospective cohort study. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc*. 2011;18(4):611-7.
99. Tang WK, Liang HJ, Chen YK, Chu WCW, Abrigo J, Mok VCT, et al. Poststroke fatigue is associated with caudate infarcts. *J Neurol Sci*. 2013;324(1-2):131-5.
100. Wang S-S, Wang J-J, Wang P-X, Chen R. Determinants of fatigue after first-ever ischemic stroke during acute phase. *PloS One*. 2014;9(10):e110037.
101. Wu D, Wang L, Teng W, Huang K, Shang X. Correlation of fatigue during the acute stage of stroke with serum uric Acid and glucose levels, depression, and disability. *Eur Neurol*. 2014;72(3-4):223-7.
102. Wu D, Wang L, Teng W, Huang K, Shang X. Correlation of post-stroke fatigue with glucose, homocysteine and functional disability. *Acta Neurol Scand*. 2015;131(6):400-4.
103. Becker K, Kohen R, Lee R, Tanzi P, Zierath D, Cain K, et al. Poststroke fatigue: hints to a biological mechanism. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2015;24(3):618-21.
104. Crosby GA, Munshi S, Karat AS, Worthington E, Lincoln NB. Fatigue after stroke: frequency and effect on daily life. *Disabil Rehabil*. 2012;34(8):633-7.
105. Egerton T, Hokstad A, Askim T, Bernhardt J, Indredavik B. Prevalence of fatigue in patients 3 months after stroke and association with early motor activity: a prospective study comparing stroke patients with a matched general population cohort. *BMC Neurol*. 2015;15:181.

106. Hoang CLN, Salle J-Y, Mandigout S, Hamonet J, Macian-Montoro F, Daviet J-C. Physical factors associated with fatigue after stroke: an exploratory study. *Top Stroke Rehabil.* 2012;19(5):369-76.
107. Liu X, Kenkare K, Li S, Desai V, Wong J, Luo X, et al. Increased Th17/Treg Ratio in Poststroke Fatigue. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:931398.
108. Miller KK, Combs SA, Van Puymbroeck M, Altenburger PA, Kean J, Dierks TA, et al. Fatigue and pain: relationships with physical performance and patient beliefs after stroke. *Top Stroke Rehabil.* 2013;20(4):347-55.
109. Park JY, Chun MH, Kang SH, Lee JA, Kim BR, Shin MJ. Functional outcome in poststroke patients with or without fatigue. *Am J Phys Med Rehabil Assoc Acad Physiatr.* 2009;88(7):554-8.
110. Pihlaja R, Uimonen J, Mustanoja S, Tatlisumak T, Poutiainen E. Post-stroke fatigue is associated with impaired processing speed and memory functions in first-ever stroke patients. *J Psychosom Res.* 2014;77(5):380-4.
111. Tang WK, Chen Y, Liang H, Chu W, Mok V, Ungvari GS, et al. Subcortical white matter infarcts predict 1-year outcome of fatigue in stroke. *BMC Neurol.* 2014;14(1):234.
112. Tang WK, Chen YK, Mok V, Chu WCW, Ungvari GS, Ahuja AT, et al. Acute basal ganglia infarcts in poststroke fatigue: an MRI study. *J Neurol.* 2010;257(2):178-82.
113. Tang WK, Liu XX, Chen YK, Abrigo J, Chu WCW, Mok VCT, et al. Cerebral microbleeds and fatigue in stroke. *Eur Neurol.* 2014;71(5-6):213-6.
114. Badaru UM, Ogwumike OO, Adeniyi AF, Olowe OO. Variation in Functional Independence among Stroke Survivors Having Fatigue and Depression. *Neurol Res Int.* 2013;2013:842980.
115. Andersen G, Christensen D, Kirkevold M, Johnsen SP. Post-stroke fatigue and return to work: a 2-year follow-up. *Acta Neurol Scand.* 2012;125(4):248-53.
116. Yu S, Muhunthan J, Lindley R, Glozier N, Jan S, Anderson C, et al. Driving in stroke survivors aged 18-65 years: The Psychosocial Outcomes In StrokeE (POISE) Cohort Study. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* 2016;11(7):799-806.
117. Buunk AM, Groen RJM, Veenstra WS, Spikman JM. Leisure and social participation in patients 4-10 years after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain Inj.* 2015;29(13-14):1589-96.
118. Miller KK, Porter RE, DeBaun-Sprague E, Van Puymbroeck M, Schmid AA. Exercise after Stroke: Patient Adherence and Beliefs after Discharge from Rehabilitation. *Top Stroke Rehabil.* 2016;1-7.

119. Röding J, Lindström B, Malm J, Ohman A. Frustrated and invisible--younger stroke patients' experiences of the rehabilitation process. *Disabil Rehabil.* 2003;25(15):867-74.
120. Winward C, Sackley C, Metha Z, Rothwell PM. A population-based study of the prevalence of fatigue after transient ischemic attack and minor stroke. *Stroke J Cereb Circ.* 2009;40(3):757-61.
121. Carlsson GE, Möller A, Blomstrand C. A qualitative study of the consequences of « hidden dysfunctions » one year after a mild stroke in persons <75 years. *Disabil Rehabil.* 2004;26(23):1373-80.
122. White JH, Gray KR, Magin P, Attia J, Sturm J, Carter G, et al. Exploring the experience of post-stroke fatigue in community dwelling stroke survivors: a prospective qualitative study. *Disabil Rehabil.* 2012;34(16):1376-84.
123. Schepers VP, Visser-Meily AM, Ketelaar M, Lindeman E. Poststroke fatigue: course and its relation to personal and stroke-related factors. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87(2):184-8.
124. de Coster L, Leentjens AFG, Lodder J, Verhey FRJ. The sensitivity of somatic symptoms in post-stroke depression: a discriminant analytic approach. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2005;20(4):358-62.
125. Cumming TB, Packer M, Kramer SF, English C. The prevalence of fatigue after stroke: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* 4 oct 2016;
126. Hubacher M, Calabrese P, Bassetti C, Carota A, Stöcklin M, Penner I-K. Assessment of post-stroke fatigue: the fatigue scale for motor and cognitive functions. *Eur Neurol.* 2012;67(6):377-84.
127. Boerboom W, van Zandvoort MJE, van Kooten F, Khajeh L, Visser-Meily JMA, Ribbers GM, et al. Long-term fatigue after perimesencephalic subarachnoid haemorrhage in relation to cognitive functioning, mood and comorbidity. *Disabil Rehabil.* 2016;1-6.
128. Wu S, Kutlubaev MA, Chun H-YY, Cowey E, Pollock A, Macleod MR, et al. Interventions for post-stroke fatigue. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;7:CD007030.
129. Wu S, Mead G, Macleod M, Chalder T. Model of Understanding Fatigue After Stroke. *Stroke J Cereb Circ.* 2015;46(3):893-8.
130. Butler S, Chalder T, Ron M, Wessely S. Cognitive behaviour therapy in chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54(2):153-8.
131. Wessely S, David A, Butler S, Chalder T. Management of chronic (post-viral) fatigue syndrome. *J R Coll Gen Pract.* 1989;39(318):26-9.

132. Hughes A, Hirsch C, Chalder T, Moss-Morris R. Attentional and interpretive bias towards illness-related information in chronic fatigue syndrome: A systematic review. *Br J Health Psychol.* 2016;
133. Knoop H, Prins JB, Moss-Morris R, Bleijenberg G. The central role of cognitive processes in the perpetuation of chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res.* 2010;68(5):489-94.
134. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA.* 2000;283(15):2008-12.
135. Chestnut TJ. Fatigue in stroke rehabilitation patients: a pilot study. *Physiother Res Int J Res Clin Phys Ther.* 2011;16(3):151-8.
136. Duncan F, Lewis SJ, Greig CA, Dennis MS, Sharpe M, MacLulich AMJ, et al. Exploratory longitudinal cohort study of associations of fatigue after stroke. *Stroke J Cereb Circ.* 2015;46(4):1052-8.
137. Harbison JA, Walsh S, Kenny RA. Hypertension and daytime hypotension found on ambulatory blood pressure is associated with fatigue following stroke and TIA. *QJM Mon J Assoc Physicians.* 2009;102(2):109-15.
138. Lamb F, Anderson J, Saling M, Dewey H. Predictors of subjective cognitive complaint in postacute older adult stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94(9):1747-52.
139. Lerdal A, Lee KA, Bakken LN, Finset A, Kim HS. The Course of Fatigue during the First 18 Months after First-Ever Stroke: A Longitudinal Study. *Stroke Res Treat.* 2012;2012:126275.
140. Stokes EK, O'Connell C, Murphy B. An investigation into fatigue post-stroke and its multidimensional nature. *Adv Physiother.* 2011;13(1):2-10.
141. Valko PO, Bassetti CL, Bloch KE, Held U, Baumann CR. Validation of the fatigue severity scale in a Swiss cohort. *Sleep.* 2008;31(11):1601-7.
142. Wei C, Zhang F, Chen L, Ma X, Zhang N, Hao J. Factors associated with post-stroke depression and fatigue: lesion location and coping styles. *J Neurol.* 2016;263(2):269-76.
143. Zedlitz AMEE, Visser-Meily AJMA, Schepers VP, Geurts ACH, Fasotti L. Patients with severe poststroke fatigue show a psychosocial profile comparable to patients with other chronic disease: implications for diagnosis and treatment. *ISRN Neurol.* 2011;2011:627081.
144. Kutlubaev MA, Akhmadeeva LR. [Pathological fatigue and fatigability after stroke]. *Zhurnal Nevrol Psikhatrii Im SS Korsakova Minist Zdr Meditsinskoi*

Promyshlennosti Ross Fed Vserossiiskoe Obshchestvo Nevrol Vserossiiskoe Obshchestvo Psikhiatrov. 2016;116(3. Vyp 2. Insul't):43-7.

145. Almborg A-H, Ulander K, Thulin A, Berg S. Discharged after stroke - important factors for health-related quality of life. *J Clin Nurs*. 2010;19(15-16):2196-206.
146. Heikinheimo T, Chimbayo D. Quality of life after first-ever stroke: An interview-based study from Blantyre, Malawi. *Malawi Med J J Med Assoc Malawi*. 2015;27(2):50-4.
147. Kutlubayev MA, Shenkin SD, Farrall AJ, Duncan FH, Lewis SJ, Greig CA, et al. CT and Clinical Predictors of Fatigue at One Month after Stroke. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2013;3(1):26-34.
148. Mead GE, Graham C, Dorman P, Bruins SK, Lewis SC, Dennis MS, et al. Fatigue after stroke: baseline predictors and influence on survival. Analysis of data from UK patients recruited in the International Stroke Trial. *PloS One*. 2011;6(3):e16988.
149. Schow T, Teasdale TW, Quas KJ, Rasmussen MA. Problems with balance and binocular visual dysfunction are associated with post-stroke fatigue. *Top Stroke Rehabil*. 2016;1-9.
150. Bråndal A, Eriksson M, Wester P, Lundin-Olsson L. Reliability and validity of the Swedish Fatigue Assessment Scale when self-administered by persons with mild to moderate stroke. *Top Stroke Rehabil*. 2016;23(2):90-7.
151. Michael KM, Allen JK, Macko RF. Fatigue after stroke: relationship to mobility, fitness, ambulatory activity, social support, and falls efficacy. *Rehabil Nurs Off J Assoc Rehabil Nurses*. 2006;31(5):210-7.
152. Watt T, Groenvold M, Bjorner JB, Noerholm V, Rasmussen NA, Bech P. Fatigue in the Danish general population. Influence of sociodemographic factors and disease. *J Epidemiol Community Health*. 2000;54(11):827-33.
153. Briscoe M. Sex differences in psychological well-being. *Psychol Med Monogr Suppl*. 1982;1:1-46.
154. Roth RS, Geisser ME, Theisen-Goodvich M, Dixon PJ. Cognitive complaints are associated with depression, fatigue, female sex, and pain catastrophizing in patients with chronic pain. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86(6):1147-54.
155. Terroni L de MN, Fráguas R, Lucia M de, Tinone G, Mattos P, Iosifescu DV, et al. Importance of retardation and fatigue/interest domains for the diagnosis of major depressive episode after stroke: a four months prospective study. *Rev Bras Psiquiatr São Paulo Braz* 1999. 2009;31(3):202-7.

156. Choi-Kwon S, Choi SH, Suh M, Choi S, Cho K-H, Nah H-W, et al. Musculoskeletal and central pain at 1 year post-stroke: associated factors and impact on quality of life. *Acta Neurol Scand*. 2016;
157. Gramigna S, Schlupe M, Staub F, Bruggimann L, Simioni S, Bogousslavsky J, et al. [Fatigue in neurological disease: different patterns in stroke and multiple sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)*. 2007;163(3):341-8.
158. Kruithof N, Van Cleef MHM, Rasquin SMC, Bovend'Eerd TJH. Screening Poststroke Fatigue; Feasibility and Validation of an Instrument for the Screening of Poststroke Fatigue throughout the Rehabilitation Process. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2016;25(1):188-96.
159. Naess H, Lunde L, Brogger J. The triad of pain, fatigue and depression in ischemic stroke patients: the Bergen Stroke Study. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2012;33(5):461-5.
160. Ormstad H, Aass HCD, Amthor K-F, Lund-Sørensen N, Sandvik L. Serum levels of cytokines, glucose, and hemoglobin as possible predictors of poststroke depression, and association with poststroke fatigue. *Int J Neurosci*. 2012;122(11):682-90.
161. Smith ORF, van den Broek KC, Renkens M, Denollet J. Comparison of fatigue levels in patients with stroke and patients with end-stage heart failure: application of the fatigue assessment scale. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(10):1915-9.
162. Tseng BY, Billinger SA, Gajewski BJ, Kluding PM. Exertion fatigue and chronic fatigue are two distinct constructs in people post-stroke. *Stroke J Cereb Circ*. 2010;41(12):2908-12.
163. van de Port IGL, Kwakkel G, Bruin M, Lindeman E. Determinants of depression in chronic stroke: a prospective cohort study. *Disabil Rehabil*. 2007;29(5):353-8.
164. Tang WK, Lu J-Y, Mok V, Ungvari GS, Wong K-S. Is fatigue associated with suicidality in stroke? *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;92(8):1336-8.
165. Wu CY, Chuang L, Lin K, Horng Y. Responsiveness and validity of two outcome measures of instrumental activities of daily living in stroke survivors receiving rehabilitative therapies. *Clin Rehabil*. 2011;25(2):175-83.
166. Wu S, Duncan F, Anderson NH, Kuppuswamy A, Macloed MR, Mead GE. Exploratory Cohort Study of Associations between Serum C - Reactive Protein and Fatigue after Stroke. *PloS One*. 2015;10(11):e0143784.
167. Van Zomeren AH, Brouwer WH, Deelman BG. Attentional deficits: the riddles of selectivity, speed, and alertness. In: *Closed head injury: psychological, social and familial consequences*. Oxford University Press. 1984. p. 74-107.

168. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. « Mini-mental state ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-98.
169. Bour A, Rasquin S, Boreas A, Limburg M, Verhey F. How predictive is the MMSE for cognitive performance after stroke? *J Neurol.* 2010;257(4):630-7.
170. Nys GMS, van Zandvoort MJE, de Kort PLM, Jansen BPW, Kappelle LJ, de Haan EHF. Restrictions of the Mini-Mental State Examination in acute stroke. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol.* 2005;20(5):623-9.
171. Nys GMS, van Zandvoort MJE, de Kort PLM, Jansen BPW, de Haan EHF, Kappelle LJ. Cognitive disorders in acute stroke: prevalence and clinical determinants. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2007;23(5-6):408-16.
172. Lees R, Selvarajah J, Fenton C, Pendlebury ST, Langhorne P, Stott DJ, et al. Test accuracy of cognitive screening tests for diagnosis of dementia and multidomain cognitive impairment in stroke. *Stroke J Cereb Circ.* 2014;45(10):3008-18.
173. Winkens I, Van Heugten CM, Fasotti L, Wade DT. Reliability and validity of two new instruments for measuring aspects of mental slowness in the daily lives of stroke patients. *Neuropsychol Rehabil.* 2009;19(1):64-85.
174. Kuppuswamy A, Clark EV, Sandhu KS, Rothwell JC, Ward NS. Post-stroke fatigue: a problem of altered corticomotor control? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;
175. Johansson B, Rönnbäck L. Mental fatigue and cognitive impairment after an almost neurological recovered stroke. *ISRN Psychiatry.* 2012;2012:686425.
176. Duncan F, Greig C, Lewis S, Dennis M, MacLulich A, Sharpe M, et al. Clinically significant fatigue after stroke: a longitudinal cohort study. *J Psychosom Res.* 2014;77(5):368-73.
177. Khajeh L, Ribbers GM, Heijenbrok-Kal MH, Blijdorp K, Dippel DWJ, Sneekes EM, et al. The effect of hypopituitarism on fatigue after subarachnoid hemorrhage. *Eur J Neurol.* 2016;23(8):1269-74.
178. Durcan S, Flavin E, Horgan F. Factors associated with community ambulation in chronic stroke. *Disabil Rehabil.* 2015;1-5.
179. Robinson CA, Shumway-Cook A, Ciol MA, Kartin D. Participation in community walking following stroke: subjective versus objective measures and the impact of personal factors. *Phys Ther.* 2011;91(12):1865-76.
180. Michael K, Macko RF. Ambulatory activity intensity profiles, fitness, and fatigue in chronic stroke. *Top Stroke Rehabil.* 2007;14(2):5-12.

181. Lord SE, Rochester L, Weatherall M, McPherson KM, McNaughton HK. The effect of environment and task on gait parameters after stroke: A randomized comparison of measurement conditions. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87(7):967-73.
182. van de Port IGL, Kwakkel G, Lindeman E. Community ambulation in patients with chronic stroke: how is it related to gait speed? *J Rehabil Med.* 2008;40(1):23-7.
183. Lewis SJ, Barugh AJ, Greig CA, Saunders DH, Fitzsimons C, Dinan-Young S, et al. Is fatigue after stroke associated with physical deconditioning? A cross-sectional study in ambulatory stroke survivors. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011;92(2):295-8.
184. Tseng BY, Kluding P. The relationship between fatigue, aerobic fitness, and motor control in people with chronic stroke: a pilot study. *J Geriatr Phys Ther* 2001. 2009;32(3):97-102.
185. van de Port IGL, Kwakkel G, van Wijk I, Lindeman E. Susceptibility to deterioration of mobility long-term after stroke: a prospective cohort study. *Stroke J Cereb Circ.* 2006;37(1):167-71.
186. Harmsen WJ, Ribbers GM, Zegers B, Sneekes EM, Heijenbrok-Kal MH, Khajeh L, et al. Impaired cardiorespiratory fitness after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Rehabil Med.* 2016;
187. Kuppuswamy A, Clark EV, Turner IF, Rothwell JC, Ward NS. Post-stroke fatigue: a deficit in corticomotor excitability? *Brain J Neurol.* 2015;138(Pt 1):136-48.
188. Zedlitz AMEE, Rietveld TCM, Geurts AC, Fasotti L. Cognitive and graded activity training can alleviate persistent fatigue after stroke: a randomized, controlled trial. *Stroke J Cereb Circ.* 2012;43(4):1046-51.
189. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue and basal ganglia. *J Neurol Sci.* 2000;179(S 1-2):34-42.
190. Kronvall E, Sonesson B, Valdemarsson S, Siemund R, Säveland H, Nilsson OG. Reduced Quality of Life in Patients with Pituitary Dysfunction After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Prospective Longitudinal Study. *World Neurosurg.* 2016;88:83-91.
191. Kutlubaev MA, Duncan FH, Mead GE. Biological correlates of post-stroke fatigue: a systematic review. *Acta Neurol Scand.* 2012;125(4):219-27.
192. McKechnie F, Lewis S, Mead G. A pilot observational study of the association between fatigue after stroke and C-reactive protein. *J R Coll Physicians Edinb.* 2010;40(1):9-12.

193. Huijts M, Duits A, Staals J, van Oostenbrugge RJ. Association of vitamin B12 deficiency with fatigue and depression after lacunar stroke. *PloS One*. 2012;7(1):e30519.
194. Ormstad H, Verkerk R, Amthor K-F, Sandvik L. Activation of the kynurenine pathway in the acute phase of stroke and its role in fatigue and depression following stroke. *J Mol Neurosci MN*. 2014;54(2):181-7.
195. Bakken LN, Lee KA, Kim HS, Finset A, Lerdal A. Sleep-Wake Patterns during the Acute Phase after First-Ever Stroke. *Stroke Res Treat*. 2011;2011:936298.
196. Bassetti C, Aldrich MS, Chervin RD, Quint D. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke: a prospective study of 59 patients. *Neurology*. 1996;47(5):1167-73.
197. Bassetti CL, Hermann DM. Sleep and stroke. *Handb Clin Neurol*. 2011;99:1051-72.
198. Hermann DM, Bassetti CL. Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke. *Neurology*. 2009;73(16):1313-22.
199. Schuiling WJ, Rinkel GJE, Walchenbach R, de Weerd AW. Disorders of sleep and wake in patients after subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 2005;36(3):578-82.
200. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(11):1447-51.
201. Capampangan DJ, Wellik KE, Parish JM, Aguilar MI, Snyder CRH, Wingerchuk D, et al. Is obstructive sleep apnea an independent risk factor for stroke? A critically appraised topic. *The neurologist*. 2010;16(4):269-73.
202. Sterr A, Herron K, Dijk D-J, Ellis J. Time to wake-up: sleep problems and daytime sleepiness in long-term stroke survivors. *Brain Inj*. 2008;22(7-8):575-9.
203. Suh M, Choi-Kwon S, Kim JS. Sleep disturbances after cerebral infarction: role of depression and fatigue. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2014;23(7):1949-55.
204. Suh M, Choi-Kwon S, Kim JS. Sleep Disturbances at 3 Months after Cerebral Infarction. *Eur Neurol*. 2016;75(1-2):75-81.
205. Naess H, Lunde L, Brogger J, Waje-Andreassen U. Post-stroke pain on long-term follow-up: the Bergen stroke study. *J Neurol*. 2010;257(9):1446-52.
206. Tang WK, Lau CG, Mok V, Ungvari GS, Wong K-S. The impact of pain on health-related quality of life 3 months after stroke. *Top Stroke Rehabil*. 2015;22(3):194-200.

207. Westergren A. Nutrition and its relation to mealtime preparation, eating, fatigue and mood among stroke survivors after discharge from hospital - a pilot study. *Open Nurs J.* 2008;2:15-20.
208. Jorm AF, Jacomb PA. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med.* 1989;19(4):1015-22.
209. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke J Cereb Circ.* 1989;20(7):864-70.
210. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959;32(1):50-5.
211. Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas.* 1977;1(3):385-401.
212. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J.* 1965;14:61-5.
213. Jackson C. The Chalder Fatigue Scale (CFQ 11). *Occup Med Oxf Engl.* 2015;65(1):86.
214. Chilcot J, Norton S, Kelly ME, Moss-Morris R. The Chalder Fatigue Questionnaire is a valid and reliable measure of perceived fatigue severity in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2016;22(5):677-84.
215. Fuhrer R, Rouillon F. La version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. *Psychiatr Psychobiol.* 1989;(4):163-6.
216. Shinar D, Gross CR, Price TR, Banko M, Bolduc PL, Robinson RG. Screening for depression in stroke patients: the reliability and validity of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale. *Stroke J Cereb Circ.* 1986;17(2):241-5.
217. Maier W, Buller R, Philipp M, Heuser I. The Hamilton Anxiety Scale: reliability, validity and sensitivity to change in anxiety and depressive disorders. *J Affect Disord.* 1988;14(1):61-8.
218. Eskes GA, Lanctôt KL, Herrmann N, Lindsay P, Bayley M, Bouvier L, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Mood, Cognition and Fatigue Following Stroke practice guidelines, update 2015. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* 2015;10(7):1130-40.
219. Zlott DA, Byrne M. Mechanisms by which pharmacologic agents may contribute to fatigue. *PM R.* 2010;2(5):451-5.

220. Soyuer F, Şenol V. Functional outcome and depression in the elderly with or without fatigue. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;53(2):e164-167.
221. Ponchel A, Bombois S, Bordet R, Hénon H. Factors Associated with Poststroke Fatigue: A Systematic Review. *Stroke Res Treat.* 2015;2015:e347920.
222. van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. Mice: multivariate imputation by chained equations in R. *J Stat Softw [Internet].* 2011 [cité 26 févr 2016];45(3). Disponible sur: <https://www.jstatsoft.org/article/view/v045i03>
223. Rubin DB. Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys [Internet]. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 1987 [cité 26 févr 2016]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470316696.indauth/summary>
224. Choi-Kwon S, Choi J, Kwon SU, Kang D-W, Kim JS. Fluoxetine is not effective in the treatment of post-stroke fatigue: a double-blind, placebo-controlled study. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2007;23(2-3):103-8.
225. Karaiskos D, Tzavellas E, Spengos K, Vassilopoulou S, Paparrigopoulos T. Duloxetine versus citalopram and sertraline in the treatment of poststroke depression, anxiety, and fatigue. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2012;24(3):349-53.
226. Cham S, Evans MA, Denenberg JO, Golomb BA. Statin-associated muscle-related adverse effects: a case series of 354 patients. *Pharmacotherapy.* 2010;30(6):541-53.
227. Golomb BA, Evans MA, Dimsdale JE, White HL. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: results from a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2012;172(15):1180-2.
228. Jing M-J, Lin W-Q, Wang Q, Wang J-J, Tang J, Jiang E-S, et al. Reliability and Construct Validity of Two Versions of Chalder Fatigue Scale among the General Population in Mainland China. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(1).
229. Mørch K, Hanevik K, Rivenes AC, Bødtker JE, Næss H, Stubhaug B, et al. Chronic fatigue syndrome 5 years after giardiasis: differential diagnoses, characteristics and natural course. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:28.
230. White PD, Goldsmith K, Johnson AL, Chalder T, Sharpe M. Recovery from chronic fatigue syndrome after treatments given in the PACE trial. *Psychol Med.* 2013;43(10):2227-35.
231. van Kessel K, Wouldes T, Moss-Morris R. A New Zealand pilot randomized controlled trial of a web-based interactive self-management programme (MSInvigor8) with and without email support for the treatment of multiple sclerosis fatigue. *Clin Rehabil.* 2016;30(5):454-62.

232. Snekkevik H, Eriksen HR, Tangen T, Chalder T, Reme SE. Fatigue and depression in sick-listed chronic low back pain patients. *Pain Med Malden Mass.* 2014;15(7):1163-70.
233. Roizenblatt S, Souza AL, Palombini L, Godoy LM, Tufik S, Bittencourt LRA. Musculoskeletal Pain as a Marker of Health Quality. Findings from the Epidemiological Sleep Study among the Adult Population of São Paulo City. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142726.
234. David A, Pelosi A, McDonald E, Stephens D, Ledger D, Rathbone R, et al. Tired, weak, or in need of rest: fatigue among general practice attenders. *BMJ.* 1990;301(6762):1199-202.
235. Wu S, Barugh A, Macleod M, Mead G. Psychological associations of poststroke fatigue: a systematic review and meta-analysis. *Stroke J Cereb Circ.* 2014;45(6):1778-83.
236. de Haan EH, Nys GM, Van Zandvoort MJ. Cognitive function following stroke and vascular cognitive impairment. *Curr Opin Neurol.* déc 2006;19(6):559-64.
237. Lau CG, Tang WK, Liu XX, Liang HJ, Liang Y, Mok V, et al. Neuroticism and fatigue 3 months after ischemic stroke: A cross-sectional study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016;
238. Lagogianni C, Thomas S, Lincoln N. Examining the relationship between fatigue and cognition after stroke: A systematic review. *Neuropsychol Rehabil.* 2016;1-60.
239. McNair D, Kahn RJ. Self-assessment of cognitive deficits. In: *Assessment in geriatric psychopharmacology.* Mark Powley. New Canaan, CT; 1984.
240. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke J Cereb Circ.* sept 2006;37(9):2220-41.
241. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-9.
242. Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat M, Calacis F, Wyns C, et al. L'épreuve de rappel libre / rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In: *L'évaluation des troubles de la mémoire : présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage).* Solal. Marseille; 2004.
243. Rey A. Manuel du test de copie et de reproduction de mémoire de figures géométriques complexes. Editions Centre de psychologie appliquée. Paris; 1959.

244. Wechsler D. WAIS-III. Echelle d'intelligence de Wechsler pour adultes, Troisième édition. ECPA. Paris; 2000.
245. Lechevallier-Michel N, Fabrigoule C, Lafont S, Letenneur L, Dartigues J-F. [Normative data for the MMSE, the Benton visual retention test, the Isaacs's set test, the digit symbol substitution test and the Zazzo's cancellation task in subjects over the age 70: results from the PAQUID Study]. *Rev Neurol (Paris)*. 2004;160(11):1059-70.
246. Godefroy O, Membres du GREFEX. Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques - Evaluation en pratique clinique. Solal. Marseille; 2008.
247. Golden C. The Stroop Color and Word Test: a manual for clinical and experimental uses. Wood Dale IL: Stoelting Company; 1994.
248. De Renzi E, Vignolo LA. The token test: A sensitive test to detect receptive disturbances in aphasics. *Brain J Neurol*. 1962;85:665-78.
249. Deloche G, Hannequin D. Test de dénomination orale de 80 images. ECPA. Paris; 1996.
250. Mahieux-Laurent F, Fabre C, Galbrun E, Dubrulle A, Moroni C. Validation d'une batterie brève d'évaluation des praxies gestuelles pour consultation Mémoire. Évaluation chez 419 témoins, 127 patients atteints de troubles cognitifs légers et 320 patients atteints d'une démence. *Rev Neurol (Paris)*. 2009;165(6-7):560-7.
251. Warrington EK, James M. The Visual Object and Space Perception Battery (VOSP). Thames Valley Test Co. Bury St Edmunds, UK; 1991.
252. Spreen O, Strauss E. A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary. Oxford University Press, USA; 1998. 754 p.
253. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Stat Soc Ser B Methodol*. 1995;57(1):289-300.
254. Nisenbaum R, Reyes M, Mawle AC, Reeves WC. Factor analysis of unexplained severe fatigue and interrelated symptoms: overlap with criteria for chronic fatigue syndrome. *Am J Epidemiol*. 1998;148(1):72-7.
255. Bol Y, Duits AA, Hupperts RMM, Verlinden I, Verhey FRJ. The impact of fatigue on cognitive functioning in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil*. 2010;24(9):854-62.
256. Cope H, Pernet A, Kendall B, David A. Cognitive functioning and magnetic resonance imaging in chronic fatigue. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1995;167(1):86-94.

257. McDonald E, Cope H, David A. Cognitive impairment in patients with chronic fatigue: a preliminary study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(7):812-5.
258. Ray C, Phillips L, Weir WR. Quality of attention in chronic fatigue syndrome: subjective reports of everyday attention and cognitive difficulty, and performance on tasks of focused attention. *Br J Clin Psychol Br Psychol Soc*. 1993;32 (Pt 3):357-64.
259. Stulemeijer M, Vos PE, Bleijenberg G, van der Werf SP. Cognitive complaints after mild traumatic brain injury: things are not always what they seem. *J Psychosom Res*. 2007;63(6):637-45.
260. Vercoulen JH, Bazelmans E, Swanink CM, Galama JM, Fennis JF, van der Meer JW, et al. Evaluating neuropsychological impairment in chronic fatigue syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1998;20(2):144-56.
261. Duits A, Munnecom T, van Heugten C, van Oostenbrugge RJ. Cognitive complaints in the early phase after stroke are not indicative of cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(2):143-6.
262. Lincoln NB, Tinson DJ. The relation between subjective and objective memory impairment after stroke. *Br J Clin Psychol Br Psychol Soc*. 1989;28 (Pt 1):61-5.
263. Castellon SA, Ganz PA, Bower JE, Petersen L, Abraham L, Greendale GA. Neurocognitive performance in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy and tamoxifen. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2004;26(7):955-69.
264. Johansson B, Berglund P, Rönnbäck L. Mental fatigue and impaired information processing after mild and moderate traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2009;23(13-14):1027-40.
265. Jougleux-Vie C, Duhin E, Deken V, Outteryck O, Vermersch P, Zé, et al. Does Fatigue Complaint Reflect Memory Impairment in Multiple Sclerosis? *Mult Scler Int*. 2014;2014:e692468.
266. Kinsinger SW, Lattie E, Mohr DC. Relationship between depression, fatigue, subjective cognitive impairment, and objective neuropsychological functioning in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychology*. 2010;24(5):573-80.
267. Tchen N, Juffs HG, Downie FP, Yi Q-L, Hu H, Chemerynsky I, et al. Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003;21(22):4175-83.
268. Krupp LB, Sliwinski M, Masur DM, Friedberg F, Coyle PK. Cognitive functioning and depression in patients with chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1994;51(7):705-10.

269. DeLuca J, Johnson SK, Beldowicz D, Natelson BH. Neuropsychological impairments in chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(1):38-43.
270. Wearden AJ, Appleby L. Research on cognitive complaints and cognitive functioning in patients with chronic fatigue syndrome (CFS): What conclusions can we draw? *J Psychosom Res*. 1996;41(3):197-211.
271. DeLuca J, Genova HM, Hillary FG, Wylie G. Neural correlates of cognitive fatigue in multiple sclerosis using functional MRI. *J Neurol Sci*. 2008;270(1-2):28-39.
272. Filippi M, Rocca MA, Colombo B, Falini A, Codella M, Scotti G, et al. Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *NeuroImage*. 2002;15(3):559-67.
273. Tartaglia MC, Narayanan S, Arnold DL. Mental fatigue alters the pattern and increases the volume of cerebral activation required for a motor task in multiple sclerosis patients with fatigue. *Eur J Neurol*. 2008;15(4):413-9.
274. Boissoneault J, Letzen J, Lai S, Robinson ME, Staud R. Static and dynamic functional connectivity in patients with chronic fatigue syndrome: use of arterial spin labelling fMRI. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2016;
275. Caseras X, Mataix-Cols D, Giampietro V, Rimes KA, Brammer M, Zelaya F, et al. Probing the working memory system in chronic fatigue syndrome: a functional magnetic resonance imaging study using the n-back task. *Psychosom Med*. 2006;68(6):947-55.
276. Cook DB, O'Connor PJ, Lange G, Steffener J. Functional neuroimaging correlates of mental fatigue induced by cognition among chronic fatigue syndrome patients and controls. *NeuroImage*. 2007;36(1):108-22.
277. de Lange FP, Kalkman JS, Bleijenberg G, Hagoort P, van der Werf SP, van der Meer JWM, et al. Neural correlates of the chronic fatigue syndrome--an fMRI study. *Brain J Neurol*. 2004;127(Pt 9):1948-57.
278. Lange G, Steffener J, Cook DB, Bly BM, Christodoulou C, Liu W-C, et al. Objective evidence of cognitive complaints in Chronic Fatigue Syndrome: a BOLD fMRI study of verbal working memory. *NeuroImage*. 2005;26(2):513-24.
279. Abu-Judeh HH, Levine S, Kumar M, el-Zeftawy H, Naddaf S, Lou JQ, et al. Comparison of SPET brain perfusion and 18F-FDG brain metabolism in patients with chronic fatigue syndrome. *Nucl Med Commun*. 1998;19(11):1065-71.
280. Goldstein JA, Mena I, Jouanne E, Lesser I. The Assessment of Vascular Abnormalities in Late Life Chronic Fatigue Syndrome by Brain SPECT: *J Chronic Fatigue Syndr*. 1995;1(1):55-79.

281. Peterson PK, Sirt SA, Grammith FC, Schenck CH, Pheley AM, Hu S, et al. Effects of mild exercise on cytokines and cerebral blood flow in chronic fatigue syndrome patients. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1994;1(2):222-6.
282. Schwartz RB, Garada BM, Komaroff AL, Tice HM, Gleit M, Jolesz FA, et al. Detection of intracranial abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome: comparison of MR imaging and SPECT. *AJR Am J Roentgenol*. 1994;162(4):935-41.
283. Costa DC, Tannock C, Brostoff J. Brainstem perfusion is impaired in chronic fatigue syndrome. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 1995;88(11):767-73.
284. Fischler B, D'Haenen H, Cluydts R, Michiels V, Demets K, Bossuyt A, et al. Comparison of 99m Tc HMPAO SPECT scan between chronic fatigue syndrome, major depression and healthy controls: an exploratory study of clinical correlates of regional cerebral blood flow. *Neuropsychobiology*. 1996;34(4):175-83.
285. Ichise M, Salit IE, Abbey SE, Chung DG, Gray B, Kirsh JC, et al. Assessment of regional cerebral perfusion by 99Tcm-HMPAO SPECT in chronic fatigue syndrome. *Nucl Med Commun*. 1992;13(10):767-72.
286. MacHale SM, Lawrie SM, Cavanagh JT, Glabus MF, Murray CL, Goodwin GM, et al. Cerebral perfusion in chronic fatigue syndrome and depression. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2000;176:550-6.
287. Biswal B, Kunwar P, Natelson BH. Cerebral blood flow is reduced in chronic fatigue syndrome as assessed by arterial spin labeling. *J Neurol Sci*. 2011;301(1-2):9-11.
288. Gay CW, Robinson ME, Lai S, O'Shea A, Craggs JG, Price DD, et al. Abnormal Resting-State Functional Connectivity in Patients with Chronic Fatigue Syndrome: Results of Seed and Data-Driven Analyses. *Brain Connect*. 2016;6(1):48-56.
289. Yoshiuchi K, Farkas J, Natelson BH. Patients with chronic fatigue syndrome have reduced absolute cortical blood flow. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2006;26(2):83-6.
290. Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, Wada Y, Tanaka M, Tazawa S, et al. Neuroinflammation in Patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: An ¹¹C-(R)-PK11195 PET Study. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2014;55(6):945-50.
291. Siessmeier T, Nix WA, Hardt J, Schreckenberger M, Egle UT, Bartenstein P. Observer independent analysis of cerebral glucose metabolism in patients with chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(7):922-8.

292. Tirelli U, Chierichetti F, Tavio M, Simonelli C, Bianchin G, Zanco P, et al. Brain positron emission tomography (PET) in chronic fatigue syndrome: preliminary data. *Am J Med.* 1998;105(3A):54S-58S.
293. Capuron L, Pagnoni G, Demetrashvili MF, Lawson DH, Fornwalt FB, Woolwine B, et al. Basal ganglia hypermetabolism and symptoms of fatigue during interferon-alpha therapy. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 2007;32(11):2384-92.
294. Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott J, Brunnschweiler H, Huber S, Ammann W, et al. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology.* 1997;48(6):1566-71.
295. Bisecco A, Nardo FD, Docimo R, Caiazzo G, d'Ambrosio A, Sacco R, et al. Fatigue in Multiple Sclerosis: The Contribution of Resting-State Functional Connectivity Reorganization (P4.131). *Neurology.* 2016;86(16 Supplement):P4.131.
296. Boissoneault J, Letzen J, Lai S, O'Shea A, Craggs J, Robinson ME, et al. Abnormal resting state functional connectivity in patients with chronic fatigue syndrome: an arterial spin-labeling fMRI study. *Magn Reson Imaging.* 2016;34(4):603-8.
297. Hampson JP, Zick SM, Khabir T, Wright BD, Harris RE. Altered resting brain connectivity in persistent cancer related fatigue. *NeuroImage Clin.* 2015;8:305-13.
298. Kim B-H, Namkoong K, Kim J-J, Lee S, Yoon KJ, Choi M, et al. Altered resting-state functional connectivity in women with chronic fatigue syndrome. *Psychiatry Res.* 2015;234(3):292-7.
299. Nordin LE, Möller MC, Julin P, Bartfai A, Hashim F, Li T-Q. Post mTBI fatigue is associated with abnormal brain functional connectivity. *Sci Rep.* 2016;6:21183.
300. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet.* 2004;363(9413):978-88.
301. Lassalle-Lagadec S, Sibon I, Dilharreguy B, Renou P, Fleury O, Allard M. Subacute default mode network dysfunction in the prediction of post-stroke depression severity. *Radiology.* 2012;264(1):218-24.
302. Lassalle-Lagadec S, Allard M, Dilharreguy B, Schweitzer P, Swendsen J, Sibon I. Linking MRI to daily life experience: the example of poststroke depression. *Neurology.* 2012;78(5):322-5.
303. van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* août 2010;20(8):519-34.

304. Fransson P, Marrelec G. The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. *NeuroImage*. 1 sept 2008;42(3):1178-84.
305. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(2):676-82.
306. Mason MF, Norton MI, Van Horn JD, Wegner DM, Grafton ST, Macrae CN. Wandering Minds: The Default Network and Stimulus-Independent Thought. *Science*. 19 janv 2007;315(5810):393-5.
307. Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct*. juin 2010;214(5-6):655-67.
308. Damoiseaux JS, Rombouts S a. RB, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(37):13848-53.
309. Kelley TA, Serences JT, Giesbrecht B, Yantis S. Cortical mechanisms for shifting and holding visuospatial attention. *Cereb Cortex N Y N* 1991. janv 2008;18(1):114-25.
310. Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci*. mars 2002;3(3):201-15.
311. Hopfinger JB, Buonocore MH, Mangun GR. The neural mechanisms of top-down attentional control. *Nat Neurosci*. mars 2000;3(3):284-91.
312. Salimi-Khorshidi G, Douaud G, Beckmann CF, Glasser MF, Griffanti L, Smith SM. Automatic denoising of functional MRI data: combining independent component analysis and hierarchical fusion of classifiers. *NeuroImage*. 2014;90:449-68.
313. Craddock RC, James GA, Holtzheimer PE, Hu XP, Mayberg HS. A whole brain fMRI atlas generated via spatially constrained spectral clustering. *Hum Brain Mapp*. 2012;33(8):1914-28.
314. Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *NeuroImage*. 2010;52(3):1059-69.
315. Zalesky A, Fornito A, Bullmore ET. Network-based statistic: identifying differences in brain networks. *NeuroImage*. 2010;53(4):1197-207.
316. Wortinger LA, Endestad T, Melinder AMD, Øie MG, Sevenius A, Bruun Wyller V. Aberrant Resting-State Functional Connectivity in the Salience Network of Adolescent Chronic Fatigue Syndrome. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159351.

317. Cruz Gómez ÁJ, Ventura Campos N, Belenguer A, Ávila C, Forn C. Regional brain atrophy and functional connectivity changes related to fatigue in multiple sclerosis. *PloS One*. 2013;8(10):e77914.
318. Finke C, Schlichting J, Papazoglou S, Scheel M, Freing A, Soemmer C, et al. Altered basal ganglia functional connectivity in multiple sclerosis patients with fatigue. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2015;21(7):925-34.
319. Pravatà E, Zecca C, Sestieri C, Caulo M, Riccitelli GC, Rocca MA, et al. Hyperconnectivity of the dorsolateral prefrontal cortex following mental effort in multiple sclerosis patients with cognitive fatigue. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2016;
320. Tessitore A, Giordano A, De Micco R, Caiazzo G, Russo A, Cirillo M, et al. Functional connectivity underpinnings of fatigue in « Drug-Naïve » patients with Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2016;31(10):1497-505.
321. Zhou Y, Milham MP, Lui YW, Miles L, Reaume J, Sodickson DK, et al. Default-mode network disruption in mild traumatic brain injury. *Radiology*. 2012;265(3):882-92.
322. Engström M, Flensner G, Landtblom A-M, Ek A-C, Karlsson T. Thalamo-striato-cortical determinants to fatigue in multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2013;3(6):715-28.

Annexes

1. National Institute of Health stroke scale (NIHSS)

1. Niveau de conscience

a. Niveau de conscience spontané

- 0 Vigilance normale, réponses aisées
- 1 Non vigilant, éveillable par des stimulations mineures pour répondre ou exécuter les consignes
- 2 Non vigilant, requiert des stimulations répétées pour maintenir l'attention son attention ; ou bien est obnubilé et requiert des stimulations intenses ou douloureuses pour effectuer des mouvements autres que stéréotypés
- 3 Répond spontanément de façon réflexe, motrice ou autonome ou totalement aréactif, flasque et aréflexique

b. Réponse verbale (mois et âge)

- 0 Réponses correctes aux deux questions
- 1 Réponse correcte à une question
- 2 Aucune réponse correcte

c. Exécution d'ordres simples (ouvrir/fermer les yeux, serrer/relâcher la main)

- 0 Exécute les deux tâches correctement
- 1 Exécute une tâche correctement
- 2 N'exécute aucune tâche correctement

2. Oculomotricité (mouvements horizontaux)

- 0 Normal
- 1 Paralysie oculomotrice partielle, regard anormal sur un œil ou sur les deux, sans déviation forcée du regard ni paralysie complète
- 2 Déviation forcée ou paralysie complète non surmontée par les réflexes oculo-céphaliques

3. Champ visuel

- 0 Aucun trouble du champ visuel
- 1 Hémianopsie partielle
- 2 Hémianopsie complète
- 3 Double hémianopsie (incluant cécité corticale)

4. Paralysie faciale (faire montrer les dents, lever les sourcils et fermer les yeux)

- 0 Mouvement normal et symétrique
- 1 Paralysie mineure (affaiblissement du sillon naso-génien, asymétrie du sourire)
- 2 Paralysie partielle (paralysie complète ou presque de l'hémiface inférieure)
- 3 Paralysie complète d'un ou des deux côtés

5. Motricité des membres supérieurs (bras tendus à 90° ou 45° en décubitus pendant 10 secondes)

a. Membre supérieur gauche

- 0 Pas de chute
- 1 Chute vers le bas avant 10 secondes, sans heurter le lit ou un autre support
- 2 Effort contre la pesanteur possible, mais le bras ne peut atteindre ou maintenir la position à 90° ou 45° et tombe sur le lit
- 3 Aucun effort contre la pesanteur, le membre tombe
- 4 Aucun mouvement
- 9 Amputation ou arthrodèse (préciser)

- b. Membre supérieure droit
 - 0 Pas de chute
 - 1 Chute vers le bas avant 10 secondes, sans heurter le lit ou un autre support
 - 2 Effort contre la pesanteur possible, mais le bras ne peut atteindre ou maintenir la position à 90° ou 45° et tombe sur le lit
 - 3 Aucun effort contre la pesanteur, le membre tombe
 - 4 Aucun mouvement
 - 9 Amputation ou arthrodèse (préciser)
- 6. Motricité des membres inférieurs (jambes tendues à 30° pendant 5 secondes)
 - a. Membre inférieur gauche
 - 0 Pas de chute
 - 1 Chute avant 5 secondes, sans heurter le lit ou un autre support
 - 2 Effort contre la pesanteur, les jambes tombent dans les 5 secondes
 - 3 Pas d'effort contre la gravité, les jambes tombent sur le lit immédiatement
 - 4 Pas de mouvement
 - 9 Amputation ou arthrodèse (préciser)
 - b. Membre inférieur droit
 - 0 Pas de chute
 - 1 Chute avant 5 secondes, sans heurter le lit ou un autre support
 - 2 Effort contre la pesanteur, les jambes tombent dans les 5 secondes
 - 3 Pas d'effort contre la gravité, les jambes tombent sur le lit immédiatement
 - 4 Pas de mouvement
 - 9 Amputation ou arthrodèse (préciser)
- 7. Ataxie des membres (épreuve droit-nez et talon-genou)
 - 0 Absente
 - 1 Présente sur un membre
 - 2 Présente sur deux membres
- 8. Sensibilité
 - 0 Normal, pas de déficit sensitif
 - 1 Hypoesthésie minime à modérée
 - 2 Hypoesthésie sévère ou anesthésie
- 9. Langage
 - 0 Pas d'aphasie, langage normal
 - 1 Aphasie minime à modérée
 - 2 Aphasie sévère
 - 3 Mutique, aphasie globale
- 10. Dysarthrie
 - 0 Normal
 - 1 Minime à modérée
 - 2 Sévère
 - 9 Patient intubé ou autre barrière physique (préciser)
- 11. Extinction et négligence
 - 0 Pas d'anomalie
 - 1 Négligence ou extinction visuelle, tactile, auditive ou personnelle aux stimulations bilatérales simultanées dans l'un des modalités sensorielles
 - 2 Hémignégligence sévère ou extinction dans plusieurs modalités sensorielles

2. Indice de Barthel (BI, *Barthel index*)

1. Alimentation

10 Indépendant (capable de se servir des couverts, mange en un temps raisonnable)

5 A besoin d'aide (par exemple, pour couper les aliments)

0 Dépendant

2. Bain

5 Prend un bain sans aide

0 Dépendant

3. Toilette personnelle

5 Lave son visage, peigne ses cheveux, brosse ses dents, se rase (branche la prise du rasoir)

0 A besoin d'aide

4. Habillage

10 Indépendant (noue ses lacets de chaussures, attache ses agrafes, met ses bretelles)

5 A besoin d'aide (mais fait au moins la moitié du travail en un temps raisonnable)

0 Dépendant

5. Contrôle intestinal

10 Pas de problème (capable d'utiliser des lavements ou des suppositoires si nécessaire)

5 Problèmes occasionnels (ou a besoin d'aide pour les lavements ou les suppositoires)

0 Dépendant

6. Contrôle vésical

10 Pas de problème (capable le cas échéant de prendre soin du matériel de recueil des urines)

5 Problèmes occasionnels (ou a besoin d'aide pour l'utilisation du matériel de recueil)

0 Dépendant

7. Transfert aux toilettes

10 Indépendant pour aller aux toilettes ou se servir du bassin (tient ses vêtements, s'essuie, tire la chasse ou nettoie le bassin)

5 A besoin d'aide (pour l'équilibre, pour tenir ses vêtements ou le papier hygiénique)

0 Dépendant

8. Transfert au lit, au fauteuil ou à la chaise

15 Indépendant, y compris pour bloquer le fauteuil roulant et abattre le marchepied

10 A besoin d'une aide minimale (ou d'une simple surveillance)

5 Capable de s'asseoir (mais a besoin d'une aide maximale pour le transfert)

0 Dépendant

9. Marche

15 Indépendant sur 50 mètres. Peut utiliser des cannes mais ne se sert pas de matériel roulant

10 Fait 50 mètres avec aide

5 Indépendant avec un fauteuil sur 50 mètres (seulement si incapable de marcher)

0 Dépendant

10. Montée d'un escalier

10 Indépendant. Peut utiliser des cannes

5 A besoin d'aide ou d'une simple surveillance

0 Dépendant

3. Échelle de Chalder (CFS, *Chalder Fatigue Scale*)

SYMPTÔMES PHYSIQUES

- | | | | |
|----|--|-----|-----|
| 1. | Vous sentez-vous fatigué ? | Oui | Non |
| 2. | Avez-vous besoin de vous reposer plus souvent ? | Oui | Non |
| 3. | Vous sentez-vous somnolent, endormi ? | Oui | Non |
| 4. | Avez-vous des difficultés pour commencer des activités ? | Oui | Non |
| 5. | Manquez-vous d'énergie ? | Oui | Non |
| 6. | Avez-vous moins de force dans vos muscles ? | Oui | Non |
| 7. | Vous sentez-vous faible ? | Oui | Non |

SYMPTÔMES MENTAUX

- | | | | |
|-----|---|-----|-----|
| 8. | Avez-vous des difficultés de concentration ? | Oui | Non |
| 9. | Avez-vous des problèmes pour réfléchir clairement ? | Oui | Non |
| 10. | Faites-vous des lapsus lorsque vous parlez ? | Oui | Non |
| 11. | Avez-vous des difficultés de mémoire ? | Oui | Non |

4. *Center for Epidemiological Studies Depression scale*

(CES-D)

Les 20 thèmes suivants concernent comment vous vous êtes senti(e) au cours des 7 derniers jours. Choisissez la réponse la plus appropriée.

1. Vous avez été contrarié(e) par des choses qui d'habitude ne vous dérangent pas
 - 0 Jamais ou très rarement (< 1 jour)
 - 1 Occasionnellement (1-2 jours)
 - 2 Assez souvent (3-4 jours)
 - 3 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)

2. Vous n'avez pas eu envie de manger, vous avez manqué d'appétit
 - 0 Jamais ou très rarement (< 1 jour)
 - 1 Occasionnellement (1-2 jours)
 - 2 Assez souvent (3-4 jours)
 - 3 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)

3. Vous avez eu l'impression que vous ne pouviez pas sortir du cafard, même avec l'aide de votre famille et de vos amis
 - 0 Jamais ou très rarement (< 1 jour)
 - 1 Occasionnellement (1-2 jours)
 - 2 Assez souvent (3-4 jours)
 - 3 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)

4. Vous avez eu le sentiment d'être aussi bien que les autres
 - 3 Jamais ou très rarement (< 1 jour)
 - 2 Occasionnellement (1-2 jours)
 - 1 Assez souvent (3-4 jours)
 - 0 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)

5. Vous avez eu du mal à vous concentrer sur ce que vous faisiez
 - 0 Jamais ou très rarement (< 1 jour)
 - 1 Occasionnellement (1-2 jours)
 - 2 Assez souvent (3-4 jours)
 - 3 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)

6. Vous vous êtes senti(e) déprimé(e)
 - 0 Jamais ou très rarement (< 1 jour)
 - 1 Occasionnellement (1-2 jours)
 - 2 Assez souvent (3-4 jours)
 - 3 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)

7. Vous avez eu l'impression que toute action vous demandait un effort
 - 0 Jamais ou très rarement (< 1 jour)
 - 1 Occasionnellement (1-2 jours)
 - 2 Assez souvent (3-4 jours)
 - 3 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)

8. Vous avez été confiant(e) en l'avenir
- 3 Jamais ou très rarement (< 1 jour)
 - 2 Occasionnellement (1-2 jours)
 - 1 Assez souvent (3-4 jours)
 - 0 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)
9. Vous avez pensé que votre vie était un échec
- 0 Jamais ou très rarement (< 1 jour)
 - 1 Occasionnellement (1-2 jours)
 - 2 Assez souvent (3-4 jours)
 - 3 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)
10. Vous vous êtes senti(e) craintif(ve)
- 0 Jamais ou très rarement (< 1 jour)
 - 1 Occasionnellement (1-2 jours)
 - 2 Assez souvent (3-4 jours)
 - 3 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)
11. Votre sommeil n'a pas été bon
- 0 Jamais ou très rarement (< 1 jour)
 - 1 Occasionnellement (1-2 jours)
 - 2 Assez souvent (3-4 jours)
 - 3 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)
12. Vous avez été heureux(se)
- 3 Jamais ou très rarement (< 1 jour)
 - 2 Occasionnellement (1-2 jours)
 - 1 Assez souvent (3-4 jours)
 - 0 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)
13. Vous avez parlé moins que d'habitude
- 0 Jamais ou très rarement (< 1 jour)
 - 1 Occasionnellement (1-2 jours)
 - 2 Assez souvent (3-4 jours)
 - 3 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)
14. Vous vous êtes senti(e) seul(e)
- 0 Jamais ou très rarement (< 1 jour)
 - 1 Occasionnellement (1-2 jours)
 - 2 Assez souvent (3-4 jours)
 - 3 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)
15. Les autres ont été hostiles envers vous
- 0 Jamais ou très rarement (< 1 jour)
 - 1 Occasionnellement (1-2 jours)
 - 2 Assez souvent (3-4 jours)
 - 3 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)
16. Vous avez profité de la vie
- 3 Jamais ou très rarement (< 1 jour)
 - 2 Occasionnellement (1-2 jours)
 - 1 Assez souvent (3-4 jours)
 - 0 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)

17. Vous avez eu des crises de larmes

- 0 Jamais ou très rarement (< 1 jour)
- 1 Occasionnellement (1-2 jours)
- 2 Assez souvent (3-4 jours)
- 3 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)

18. Vous vous êtes senti(e) triste

- 0 Jamais ou très rarement (< 1 jour)
- 1 Occasionnellement (1-2 jours)
- 2 Assez souvent (3-4 jours)
- 3 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)

19. Vous avez eu l'impression que les gens ne vous aimaient pas

- 0 Jamais ou très rarement (< 1 jour)
- 1 Occasionnellement (1-2 jours)
- 2 Assez souvent (3-4 jours)
- 3 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)

20. Vous avez manqué d'entrain

- 0 Jamais ou très rarement (< 1 jour)
- 1 Occasionnellement (1-2 jours)
- 2 Assez souvent (3-4 jours)
- 3 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)

5. Échelle d'anxiété d'Hamilton (HAMA, *Hamilton anxiety scale*)

Parmi les 14 propositions suivantes, déterminez celles qui correspondent le mieux à l'état du patient en affectant à chaque groupe de symptômes une note entre 0 et 4.

0 : absent 1 : léger 2 : moyen 3 : fort 4 : maximal

	0	1	2	3	4
1. Humeur anxieuse Inquiétude – Attente du pire – Appréhension (anticipation avec peur) – Irritabilité – Consommation de tranquillisants					
2. Tension Impossibilité de se détendre – Réactions de sursaut – Pleurs faciles – Tremblements – Sensation d'être incapable de rester en place – Fatigabilité					
3. Peurs De mourir brutalement – D'être abandonné(e) – Du noir – Des gens – Des animaux – De la foule – Des grands espaces – Des ascenseurs – Des avions – Des transports					
4. Insomnie Difficultés d'endormissement – Sommeil interrompu – Sommeil non satisfaisant avec fatigue au réveil – Rêves pénibles – Cauchemars – Angoisses ou malaises nocturnes					
5. Fonctions intellectuelles (cognitives) Difficultés de concentration – Mauvaise mémoire – Recherche ses mots – Fait des erreurs					
6. Humeur dépressive Perte des intérêts – Ne prend plus plaisir à ses passe-temps – Tristesse – Insomnie du matin					
7. Symptômes somatiques généraux (musculaires) Douleurs et courbatures – Raideurs musculaires – Sursauts musculaires – Grincements des dents – Contraction de la mâchoire – Voix mal assurée					
8. Symptômes somatiques généraux (sensoriels) Sifflements d'oreilles – Vision brouillée – Bouffées de chaleur ou de froid – Sensations de faiblesse – Sensations de fourmis, de picotements					
9. Symptômes cardiovasculaires Tachycardie – Palpitations – Douleurs dans la poitrine – Battements des vaisseaux – Sensations syncopales – Extrasystoles					
10. Symptômes respiratoires Oppression, douleur dans la poitrine – Sensations de blocage, d'étouffement – Soupirs – Respiration rapide au repos					

0 : absent 1 : léger 2 : moyen 3 : fort 4 : maximal

	0	1	2	3	4	5
11. Symptômes gastro-intestinaux Difficultés pour avaler – Douleurs avant ou après les repas, sensations de brûlure, ballonnements, reflux, nausées, vomissements, creux à l'estomac, « coliques » abdominales – Borborygmes – Diarrhée – Constipation						
12. Symptômes génito-urinaires Règles douloureuses ou anormales – Troubles sexuels (impuissance, frigidité) – Mictions fréquentes, urgentes ou douloureuses						
13. Symptômes du système nerveux autonome Bouche sèche – Accès de rougeur – Pâleur – Sueur – Vertiges – Maux de tête						
14. Comportement lors de l'entretien <u>Général.</u> Mal à l'aise – Agitation nerveuse – Tremblement des mains – Front plissé – Faciès tendu – Augmentation du tonus musculaire <u>Physiologique.</u> Avale sa salive – Éructations – Palpitations au repos – Accélération respiratoire – Réflexes tendineux vifs – Dilatation pupillaire – Battements des paupières						

6. Données de la littérature concernant les associations entre FPAVC et médicaments

Référence	Effectif	Âge, moyenne \pm SD	Type d'AVC	Délai post-AVC	NIHSS	Évaluation de la fatigue	Résultats
Chen et al. (2015) (62)	218	61,2 \pm 11,4	Ischémique, premier AVC ou non	3 mois	Médiane (étendue) : 3,0 (0-15)	FSS	<p>Données descriptives. Non présentées. Traitements étudiés : antidépresseurs.</p> <p>Analyse bivariée. L'utilisation d'antidépresseurs était significativement associée avec le score à la FSS ($p < 0,005$).</p> <p>Analyse multivariée. Dans un modèle de régression linéaire multiple prenant en compte le score à l'échelle de dépression, la fatigue pré-AVC, le score NIHSS à l'admission et le MMSE : pas d'association significative entre l'utilisation d'antidépresseurs et la FPAVC ($p = 0,21$).</p>
Choi-Kwon et al. (2005) [24]	220	60 \pm ?	Mixte, premier AVC	3-27 mois	Non présenté	VAS	<p>Données descriptives. Non présentées. Traitements étudiés : antihypertenseurs, antiplaquettaires / anticoagulants, antipsychotiques / anxiolytiques (incluant les hypnotiques), hypolipémiants.</p> <p>Analyse bivariée. La FPAVC n'était pas associée à l'utilisation actuelle de médicaments (résultats non présentés).</p> <p>Analyse multivariée. Non.</p>
Crosby et al. (2012) (104)	64	73,5 \pm 14,0	Mixte, premier AVC ou non	0-20 mois	Non présenté	FSS	<p>Données descriptives.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Statines : 45 (70 %), - Béta-bloquants : 16 (25 %), - Manquant : 13 (20 %). <p>Analyse bivariée. Tendances non significatives à une association entre FPAVC et utilisation de statines ($p = 0,07$). Association non significative entre FPAVC et utilisation de béta-bloquants ($p = 0,55$).</p> <p>Analyse multivariée. Non.</p>

Référence	Effectif	Âge, moyenne \pm SD	Type d'AVC	Délai post-AVC	NIHSS	Évaluation de la fatigue	Résultats
Galligan et al. (2015) (83)	98	65,4 \pm 11,5	Mixte	1-24 mois	Non présenté	FAS	<p>Données descriptives.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anticholestérolémians : 59 (66,3 %) - Antiplaquettaires : 64 (71,9 %) - Anticoagulants : 15 (16,9 %) - Antihypertenseurs : 47 (52,8 %) - Antiacides : 33 (37,1 %) - Antidépresseurs : 14 (15,7 %) - Anxiolytiques : 12 (13,5 %) - Antipsychotiques : 2 (2,2 %) - Autres médicaments : 53 (59,6 %) <p>Analyse bivariée. Association significative entre FPAVC et dépression/antidépresseurs ($p < 0,05$). Pas d'association significative avec les autres médicaments (résultats non présentés).</p> <p>Analyse multivariée. Non.</p>
Harbison et al. (2009) (137)	100	69 \pm 11,3	Mixte, premier AVC ou AIT	1-6 mois	Non présenté	FSS	<p>Données descriptives.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antihypertenseurs : 70 (70 %) <p>Analyse bivariée. Association significative entre FPAVC et médicaments antihypertenseurs ($p = 0,042$).</p> <p>Analyse multivariée. Non.</p>
Lerdal et al. (2011) (88)	115	68,3 \pm 13,3	Type d'AVC non spécifié, premier AVC	< 15 jours	Non présenté	FSS	<p>Données descriptives.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypnotiques : 85 (77,3 %) <p>Analyse bivariée. Pas d'association significative entre FPAVC et hypnotiques ($p > 0,05$).</p> <p>Analyse multivariée. Non.</p>
Liu et al. (2015) (107)	30	55,6 \pm 14,5	Mixte	> 3 mois	Non présenté	FSMC	<p>Données descriptives.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Immunosuppresseurs : 0 (0 %) - Prednisolone : 2 (6,7 %) - AINS : 2 (6,7 %) <p>Analyse bivariée. Association non significative entre FPAVC et immunosuppresseurs, stéroïdes et AINS (résultats non présentés).</p> <p>Analyse multivariée. Non.</p>

Référence	Effectif	Âge, moyenne \pm SD	Type d'AVC	Délai post-AVC	NIHSS	Évaluation de la fatigue	Résultats
Naess et al. (2012) (56) (Bergen Stroke Study)	377	67,9 \pm ?	Mixte ou AIT, premier AVC ou non	6-25 mois	Moyenne \pm SD : 4,2 \pm ?	FSS	Données descriptives. - Analgésiques : 37 (9,8 %) - Hypnotiques : 56 (14,9 %) Analyse bivariée. Association significative entre FPAVC et utilisation d'hypnotiques ($p = 0,001$) et d'analgésiques ($p < 0,001$). Analyse multivariée. Non.
Naess et al. (2012) (159) (Bergen Stroke Study)	328	67,7 \pm ?	Mixte ou AIT, premier AVC ou non	6-25 mois	Moyenne \pm SD : 3,2 \pm ?	FSS	Données descriptives. - Antidépresseurs : 30 (21 %) des patients avec FPAVC - Analgésiques : 27 (19 %) des patients avec FPAVC Analyse bivariée. Association significative entre FPAVC et utilisation d'antidépresseurs ($p < 0,001$) et d'analgésiques ($p < 0,001$). Analyse multivariée. Non.
Ormstad et al. (2011) (94)	45	67,7 \pm 11,8	Ischémique, premier AVC	Aigu, 6, 12 et 18 mois	Non présenté	FSS	Données descriptives. - Prednisolone : 3 (6,7 %) - AINS : 3 (6,7 %) Analyse bivariée. La prise de médicaments n'était pas associée avec la FPAVC (résultats non présentés). Analyse multivariée. Non.
Pihlaja et al. (2014) (110)	133	54,6 \pm 9,5	Ischémique, premier AVC	3 mois	Médiane (étendue) : 2 (0-20)	POMS	Données descriptives. - Antécédent de traitement psychopharmacologique (avant l'AVC) : 14 (10,5 %) Analyse bivariée. L'antécédent de traitement psychopharmacologique n'était pas associé avec la FPAVC ($p = 0,32$). Analyse multivariée. Non.
Vetkas et al. (2013) (74)	114	59 \pm 13	HSA	1-10 ans	Non présenté	EST-Q	Données descriptives. Non présentées. Traitements étudiés : antidépresseurs. Analyse bivariée. L'utilisation d'antidépresseurs pendant la période de récupération était associée avec la FPAVC ($p = 0,001$). Analyse multivariée. Non.

Référence	Effectif	Âge, moyenne \pm SD	Type d'AVC	Délai post-AVC	NIHSS	Évaluation de la fatigue	Résultats
Wang et al. (2014) (100)	265	63 \pm 12,1	Ischémique, premier AVC	< 2 semaines	Non présenté	FSS	<p>Données descriptives.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sédatifs (benzodiazépines) : 34 (12,8 %) <p>Analyse bivariée. L'utilisation de benzodiazépines était significativement associée avec la FPAVC ($p = 0,001$).</p> <p>Analyse multivariée. Après un ajustement multivarié (sur le score de Rankin, la dépression, la pratique d'une activité physique et la fatigue avant l'AVC, la présence d'une pathologie cardiaque et le statut familial), l'utilisation de benzodiazépines était toujours significativement associée avec la FPAVC ($p = 0,004$).</p>

Abréviations : AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien ; AIT = accident ischémique transitoire ; AVC = accident vasculaire cérébral ; EST-Q = Emotional State Questionnaire ; FAS = Fatigue Assessment Scale ; FPAVC = fatigue post-accident vasculaire cérébral ; FSMC = Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions ; FSS = Fatigue Severity Scale ; HSA = hémorragie sous-arachnoïdienne ; MMSE = Mini Mental State Examination ; NIHSS = National Institute of Health stroke scale ; POMS = Profile of Mood States ; SD = standard deviation (déviation standard) ; VAS = Visual Analogue Scale (échelle visuelle analogique).

7. Données de la littérature concernant les associations entre FPAVC et cognition

Référence Pays	Effectif	Âge, moyenne ± SD	Type d'AVC Délai post- AVC	Mesure de la fatigue	Résultats
Boerboom et al. (2016) (127) Pays-Bas	46	50,4 ± 9,4	HSA Moyenne ± SD : 4,7 ±1,6 ans	FSS ≥ 4 Variable continue et dichotomique	<p>Critère d'inclusion spécifique : non.</p> <p>Niveau d'éducation : 41,3 % éducation supérieure</p> <p>Mesures cognitives :</p> <ul style="list-style-type: none"> - fonctionnement cognitif subjectif (<i>Cognitive Failure Questionnaire</i>). - mémoire (test des 15 mots, rappel de la figure de Rey), vitesse de traitement de l'information et attention (TMT A, D2, test des codes), fonctions exécutives (TMT B, fluences verbales, test de la tour), visuoconstruction (copie de la figure de Rey), mémoire de travail (empans de chiffres). <p>Analyse bivariée.</p> <p><u>Plaintes cognitives.</u> La présence de FPAVC n'était pas associée avec le fonctionnement cognitif subjectif ($p = 0,056$) mais avec la présence d'une plainte cognitive significative ($p = 0,024$). Le score de fatigue était corrélé au score de fonctionnement cognitif global ($p = 0,005$).</p> <p><u>Mémoire.</u> La présence de FPAVC était associée avec les performances en mémoire : score total au test des 15 mots ($p = 0,007$), rappel ($p = 0,001$) et reconnaissance ($p = 0,006$). Les scores de fatigue étaient corrélés avec le score total au test des 15 mots ($p = 0,005$), la reconnaissance ($p = 0,034$). Le rappel de la figure de Rey n'était pas associé avec la présence de FPAVC ($p = 0,051$) mais avec les scores de fatigue ($p = 0,006$).</p> <p><u>Attention et vitesse de traitement de l'information.</u> La présence de FPAVC était associée avec le score de concentration au D2 ($p = 0,001$), le score total au D2 ($p = 0,001$), l'empan endroit ($p = 0,007$), le TMT A ($p = 0,001$), le score aux codes ($p < 0,001$). La présence de FPAVC était associée avec un déficit au score de concentration ($p = 0,007$) et au score total du D2 ($p = 0,002$), ainsi qu'à un déficit aux codes ($p = 0,030$) et au TMT A ($p = 0,002$). Les scores de fatigue étaient corrélés avec la concentration ($p = 0,018$) et le score total du D2 ($p = 0,029$), l'empan endroit ($p < 0,001$), le TMT A ($p = 0,012$), le score du test des codes ($p = 0,002$).</p> <p><u>Fonctions exécutives.</u> La présence de FPAVC était associée aux fluences sémantiques ($p = 0,042$) et phonologiques ($p = 0,014$). Les scores de fatigue étaient corrélés avec les fluences sémantiques ($p = 0,011$) et phonologiques ($p = 0,002$), le test de la tour ($p = 0,017$). La présence de FPAVC n'était pas associée avec le test de la tour ($p = 0,067$) et le TMT B ($p = 0,052$). Les scores de fatigue n'étaient pas corrélés avec le TMT B ($p > 0,05$).</p>

Référence Pays	Effectif	Âge, moyenne ± SD	Type d'AVC Délai post- AVC	Mesure de la fatigue	Résultats
Boerboom et al. (2016) (127) [suite]					<p><u>Visuoconstruction.</u> La copie de la figure de Rey n'était pas associée avec la présence de FPAVC ($p = 0,94$) mais avec les scores de fatigue ($p > 0,05$).</p> <p><u>Mémoire de travail.</u> Les empans de chiffres envers n'étaient pas associés avec la présence de FPAVC ($p = 0,061$) mais avec les scores de fatigue ($p = 0,023$).</p> <p>[Avec la correction de Bonferroni, le seuil de significativité est abaissé à $p < 0,003$ pour les comparaisons entre les patients avec ou sans FPAVC.]</p> <p>Analyse multivariée.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Corrélations partielles (ajustées sur la dépression) significatives entre scores de fatigue et : empans endroits ($p = 0,032$), score au test des codes ($p = 0,041$), score total au test des 15 mots ($p = 0,041$) et aux fluences sémantiques ($p = 0,021$) et phonologiques ($p = 0,011$). - Corrélations partielles (ajustées sur la dépression et les comorbidités) significatives entre scores de fatigue et : empans de chiffres endroit ($p = 0,019$) et fluences phonologiques ($p = 0,010$).
Butt et al. (2013) (61) USA	51	62,6 ± 13,9	Mixte Premier AVC ou non -	FACIT-F Variable continue	<p>Critère d'inclusion spécifique : MMSE ≥ 24.</p> <p>Niveau d'éducation : 28 % ≤ collège, 29 % collège, 29 % lycée, 14 % université</p> <p>Mesures cognitives : MMSE</p> <p>Analyse bivariée. Le MMSE n'était pas corrélé avec le score de fatigue ($p = 0,24$).</p> <p>Analyse multivariée. Non.</p>
Chen et al. (2014) (62) Chine	218	61,2 ± 11,4	Ischémique Premier AVC ou non 3 mois	FSS Variable continue	<p>Critère d'inclusion spécifique : MMSE ≥ 17, NIHSS < 15</p> <p>Niveau d'éducation : non précisé</p> <p>Mesures cognitives : MMSE</p> <p>Analyse bivariée. Le MMSE était corrélé avec le score de fatigue ($p = 0,03$). Chez les patients sans dépression, le MMSE n'était pas corrélé avec les scores de fatigue ($p = 0,13$).</p> <p>Analyse multivariée. Après ajustement (sur le score de dépression, la fatigue pré-AVC, le NIHSS à l'admission et l'utilisation actuelle d'antidépresseurs), le MMSE n'était pas associé avec les scores de fatigue ($p = 0,21$).</p>

Référence Pays	Effectif	Âge, moyenne ± SD	Type d'AVC Délai post- AVC	Mesure de la fatigue	Résultats
Choi-Kwon et al. (2005) (54) Corée du sud	220	60 ± ?	Mixte Premier AVC 3-27 mois Moyenne ± SD : 15 ± ? mois	VAS ≥ 1 Variable continue et dichotomique	Critère d'inclusion spécifique : MMSE ≥ 24. Seuls des patients non dépressifs étaient inclus. Niveau d'éducation : non précisé Mesures cognitives : langage (aphasie) et négligence visuelle. Analyse bivariée. La présence d'aphasie était associée avec la présence de FPAVC chez les patients sans fatigue pré-AVC ($p < 0,05$) mais pas sur l'ensemble des patients et chez ceux sans dépression ($p > 0,05$). La présence de FPAVC n'était pas associée avec la présence de négligence visuelle ($p > 0,05$). Analyse multivariée. Après ajustement sur différentes variables (parmi lesquelles le score de Rankin et la dépression), la présence d'aphasie n'était pas associée avec la présence de FPAVC chez les patients sans fatigue pré-AVC ($p > 0,05$).
Elf et al. (2016) (55) Suède	102	62 ± 14	Mixte Premier AVC ou non 6 ans (67- 89 mois)	FSS-7 ≥ 4 Variable dichotomique	Critère d'inclusion spécifique : non. Niveau d'éducation : non précisé Mesures cognitives : <i>Stroke Impact Scale</i> (plaintes de communication et de mémoire). Analyse bivariée. La présence de FPAVC était associée avec les plaintes de mémoire ($p = 0,001$) et de communication ($p = 0,02$). Analyse multivariée. Non.
Galligan et al. (2015) (83) Irlande	98	65,4 ± 11,5	Mixte Premier AVC ou non 1 mois - 2 ans Moyenne ± SD : 7,1 ± 6,4 mois	FAS Variable continue	Critère d'inclusion spécifique : non. Niveau d'éducation : non précisé Mesures cognitives : MoCA Analyse bivariée. Les scores à la MoCA n'étaient pas corrélés avec les scores de fatigue. Analyse multivariée. Non.

Référence Pays	Effectif	Âge, moyenne ± SD	Type d'AVC Délai post- AVC	Mesure de la fatigue	Résultats
Glader et al. (2002) (84) Suède	3667	71,8 ± ?	Mixte Premier AVC ou non 2 ans	Question simple Variable dichotomique	Critère d'inclusion spécifique : seuls les patients non dépressifs étaient inclus. Niveau d'éducation : non précisé Mesures cognitives : plaintes de déficit phasique dans un questionnaire. Analyse bivariée. La présence d'un déficit phasique était associée avec la présence de FPAVC (p < 0,001). Analyse multivariée. Non.
Hubacher et al. (2012) (126) Suisse	31	59,3 ± 10,3	Mixte Premier AVC ou non Moyenne ± SD : 50,7 ± 31,6 jours	FSMC FSS MFIS Variable continue	Critère d'inclusion spécifique : non. Niveau d'éducation : 16 % < secondaire, 65 % lycée, 19 % université Mesures cognitives : mémoire : SRT, 10/36, vitesse de traitement de l'information et attention (SDMT), fonctions exécutives (fluences verbales) et mémoire de travail (PASAT). Analyse bivariée. Les scores FSS n'étaient pas corrélés avec les mesures cognitives. La sous-échelle cognitive de la MFIS était corrélée avec la mémoire à court terme, la vitesse de traitement de l'information et les fonctions exécutives. La sous-échelle physique de la MFIS était corrélée avec la vitesse de traitement de l'information. La sous-échelle cognitive de la FSMC était corrélée avec la mémoire à court terme, la vitesse de traitement de l'information et la mémoire de travail. La sous-échelle motrice de la FSMN était corrélée avec la mémoire visuelle à court terme, la vitesse de traitement de l'information et la mémoire de travail. Analyse multivariée. Non.
Johansson et Ronnback (2012) (175) Suède	24	54,5 ± 7,0	Mixte Premier AVC ou non Moyenne ± SD : 6,1 ± 7,1 ans	Questionnaire Type de variable inconnu	Critère d'inclusion spécifique : non. Niveau d'éducation moyen ± SD : 14,8 ± 2,8 ans Mesures cognitives : vitesse de traitement de l'information et attention (test des codes et tâche informatisée), fonctions exécutives (fluences verbales, TMT), langage (vitesse de lecture) et mémoire de travail (empans de chiffres). Analyse bivariée. Non précisé.

Référence Pays	Effectif	Âge, moyenne ± SD	Type d'AVC Délai post- AVC	Mesure de la fatigue	Résultats
Johansson et Ronnback (2012) (175) [suite]					Analyse multivariée. Dans une analyse multivariée incluant les différents scores cognitifs associés à la fatigue, le test des codes ($p = 0,004$) et le nombre d'erreurs au test informatisé ($p = 0,018$) étaient des prédicteurs significatifs de la fatigue.
Koopman et al. (2009) (87) Pays-Bas	44	Médiane (IQR) = 31, 0 (18-68)	Ischémique (thrombose veineuse cérébrale) Médiane (étendue) : 63 mois (12-124)	FSS Variable continue	Critère d'inclusion spécifique : non. Niveau d'éducation : non précisé Mesures cognitives : plaintes de concentration dans un questionnaire de qualité de vie. Analyse bivariée. Les plaintes de concentration étaient corrélées avec les scores de fatigue ($p < 0,001$). Analyse multivariée. Non.
Kuppuswamy et al. (2015) (174) Royaume-Uni	41	?	Mixte Premier AVC -	FSS-7 \geq 5 Variable dichotomique	Critère d'inclusion spécifique : non. Niveau d'éducation : non précisé Mesures cognitives : vitesse de traitement de l'information et attention (temps de réaction simple et à choix, SDMT). Analyse bivariée. Le SDMT et les temps de réaction n'étaient pas associés avec la présence de FPAVC. Analyse multivariée. Non.
Kutlubaev et al. (2013) (147) Royaume Uni	107	Médiane (IQR) = 70,5 (62- 77)	Mixte Premier AVC ou non 1 mois	FAS Variable continue	Critère d'inclusion spécifique : non. Niveau d'éducation : non précisé Mesures cognitives : MMSE. Analyse bivariée. Le MMSE n'était pas corrélé avec les scores de fatigue ($p = 0,62$). Analyse multivariée. Non.

Référence Pays	Effectif	Âge, moyenne ± SD	Type d'AVC Délai post- AVC	Mesure de la fatigue	Résultats
Kutulubaev et Akhmadeeva (2016) (144)	42	Médiane (IQR) = 57,5 (47-61)	Mixte Premier AVC ou non 6-24 mois	FAS ≥ 22 DEFS Variable continue et dichotomique	Critère d'inclusion spécifique : non. Niveau d'éducation : non précisé Mesures cognitives : MoCA. Analyse bivariée . Un score déficitaire (< 26) à la MoCA n'était pas associé à la FAS et au DEFS. La MoCA n'était pas corrélée au FAS (p = 0,38) mais corrélée au DEFS (p = 0,008). Analyse multivariée . Non.
Lau et al. (2016) (237) Chine	191	66,5 ± 10,7	Ischémique Premier AVC ou non 3 mois	FAS Variable continue	Critère d'inclusion spécifique : MMSE ≥ 20. Niveau d'éducation moyen (SD) : niveau 5,9 (4,7) Mesures cognitives : MMSE. Analyse bivariée . Le MMSE n'était pas corrélé avec les scores de fatigue (p = 0,63). Analyse multivariée . Non.
Maaijwee et al. (2014) (89) Pays-Bas	511	40,2 ± 7,8	Ischémique ou AIT Premier AVC Moyenne ± SD : AVC : 10,6 ± 8,4 ans AIT : 8,3 ± 8,1 ans	CIS > 35 Variable dichotomique	Critère d'inclusion spécifique : non. Niveau d'éducation : AVC : niveau 5 (4-6), AIT : niveau 5 (5-6) Mesures cognitives : mémoire (rappel de la figure de Rey, RAVLT), vitesse de traitement de l'information et attention (SDMT, lecture et dénomination du Stroop, VSAT), fonctions exécutives (fluences verbales, interférence du Stroop), visuoconstruction (copie de la figure de Rey) et mémoire de travail (PPMST). Analyse bivariée . Non présenté. Analyse multivariée . Après ajustement (sur l'âge, le genre, le NIHSS à l'admission, la durée de suivi, la présence de symptômes dépressifs et anxieux, la récurrence d'événements cérébrovasculaires), la vitesse de traitement de l'information (p = 0,006) et la mémoire de travail (p = 0,007) étaient associées avec la présence de FPAVC. La visuoconstruction (p = 0,18), la mémoire immédiate (p = 0,17), la mémoire différée (p = 0,25), l'attention (p = 0,12) et les fonctions exécutives (p = 0,94) n'étaient pas significativement associées avec la présence de FPAVC.

Référence Pays	Effectif	Âge, moyenne ± SD	Type d'AVC Délai post- AVC	Mesure de la fatigue	Résultats
Naess et al. (2005) (91) Norvège	192	47,8 ± ?	Ischémique ou AIT Premier AVC Moyenne (étendue) : 6 ans (1,4- 12,3)	FSS ≥ 4 Type de variable inconnu	Critère d'inclusion spécifique : non. Niveau d'éducation : 29,7 % éducation supérieure Mesures cognitives : MMSE. Analyse bivariée . La fatigue n'était pas associée avec le score au MMSE (p = 0,27). Analyse multivariée . Non.
Naess et Nyland (2013) (92) Norvège	190	48 ± ?	Ischémique ou AIT Premier AVC Moyenne ± SD : 6 ± ? ans	FSS Variable continue	Critère d'inclusion spécifique : non. Niveau d'éducation : non précisé Mesures cognitives : MMSE. Analyse bivariée . Le score au MMSE n'était pas corrélé aux scores de fatigue (p = 0,25). Analyse multivariée . Non.
Park et al. (2009) (109) Corée du sud	40	59,9 ± 11,8	Mixte Premier AVC Moyenne ± SD : 32,7 ± 27,4 mois	FSS Variable continue	Critère d'inclusion spécifique : seuls les patients non dépressifs étaient inclus. Niveau d'éducation : non précisé Mesures cognitives : MMSE. Analyse bivariée . Le score au MMSE n'était pas corrélé avec les scores de fatigue (p > 0,05). Analyse multivariée . Non.
Parks et al. (2012) (57) Canada	228	68,4 ± 13,4	Ischémique Premier AVC ou non 12 mois	FIS Type de variable inconnu	Critère d'inclusion spécifique : non. Niveau d'éducation : non précisé Mesures cognitives : orientation (temporelle, spatiale, personnes). Analyse bivariée . Non présenté.

Référence Pays	Effectif	Âge, moyenne ± SD	Type d'AVC Délai post- AVC	Mesure de la fatigue	Résultats
Parks et al. (2012) (57) [suite]					Analyse multivariée. L'orientation à la phase aiguë n'était pas prédictive de la fatigue (fréquence, durée, handicap et niveau de symptôme) à 12 mois (tous p > 0,05).
Pihlaja et al. (2014) (110) Finlande	133	54,6 ± 9,5	Ischémique Premier AVC 3, 6, 24 mois	POMS-F POMS-V > 90 ^e centile des sous- échelles combinées dans le groupe contrôle Variable dichotomique	Critère d'inclusion spécifique : non. Niveau d'éducation médian : avec FPAVC : 12 (9-17) ans, sans FPAVC : 12 (9-20) ans Mesures cognitives : - SCID (plaintes de difficultés de concentration). - mémoire (mémoire logique, tâche d'apprentissage d'une liste de 10 mots, BVRT), vitesse de traitement de l'information et attention (TMT A, dénomination du Stroop, test des codes) fonctions exécutives (TMT B, Stroop, fluences verbales) et raisonnement (similarités, test des cubes) Analyse bivariée. Les patients avec FPAVC rapportaient plus de difficultés de concentration (p < 0,001). <u>3 mois.</u> La FPAVC était associée avec la vitesse de traitement de l'information (p = 0,003), le test des codes (p = 0,009). La FPAVC n'était pas associée avec le TMT A (p = 0,20), la dénomination au Stroop (p = 1,00), la mémoire (p = 0,42), les fonctions exécutives (p = 0,17) et le raisonnement (p = 0,77). <u>6 mois.</u> La FPAVC était associée avec la vitesse de traitement de l'information (p = 0,013), le TMT A (p = 0,048), le test des codes (p = 0,030), la mémoire (p = 0,003), la tâche de mémoire d'une liste de mots (p = 0,003). La FPAVC n'était pas associée avec la dénomination au Stroop (p = 1,00), la mémoire logique (p = 1,00), le BVRT (p = 0,54), les fonctions exécutives (p = 0,37) et le raisonnement (p = 0,20). <u>24 mois.</u> La FPAVC n'était pas associée avec la vitesse de traitement de l'information (p = 0,050), la mémoire (p > 0,05), les fonctions exécutives (p > 0,05) et le raisonnement (p > 0,05). Analyse multivariée. Après ajustement de la dépression : <u>3 mois.</u> La FPAVC restait associée avec le test des codes (p = 0,023). <u>6 mois.</u> La FPAVC restait associée avec la mémoire (p = 0,001) et l'apprentissage d'une liste de mots (p = 0,012) mais ne restait pas associée avec le test des codes (p > 0,05).

Référence Pays	Effectif	Âge, moyenne ± SD	Type d'AVC Délai post- AVC	Mesure de la fatigue	Résultats
Radman et al. (2012) (49) Suisse	109 à M6 99 à M12	51,1 ± 13,8	Mixte Premier AVC 6, 12 mois	FAI > 4 Variable continue et dichotomique	<p>Critère d'inclusion spécifique : NIHSS ≤ 6 à la sortie de l'hospitalisation et ≤ 3 à 6 mois.</p> <p>Niveau d'éducation : non précisé</p> <p>Mesures cognitives : mémoire (RAVL), vitesse de traitement de l'information et attention (alerte phasique, attention divisée, D2), fonctions exécutives (Stroop, fluences verbales et non verbales), langage (BNT, BDAE) et mémoire de travail (empans de chiffres, blocs de Corsi). Score cognitif global défini pathologique si plus de 10 % de performances anormales.</p> <p>Analyse bivariée. <u>6 mois.</u> Les scores de fatigue étaient significativement corrélés avec l'attention soutenue, l'alerte phasique et le score cognitif global. <u>12 mois.</u> Les scores de fatigue étaient significativement corrélés avec le langage, la mémoire à long terme, les fonctions exécutives, l'attention soutenue, l'alerte phasique, l'attention divisée et le score cognitif global.</p> <p>Analyse multivariée. <u>6 mois.</u> Après ajustement sur l'anxiété, la FPAVC ne restait pas significativement associée avec l'attention soutenue, l'alerte phasique et le score cognitif global. <u>12 mois.</u> Après ajustement sur la dépression, la FPAVC était associée avec l'attention soutenue (p = 0,004), les fonctions exécutives chez les patients non dépressifs (p = 0,008) et l'attention soutenue chez les patients professionnellement actifs (p = 0,019).</p>
Schepers et al. (2006) (123) Pays-Bas	167	56,4 ± 11,4	Mixte Premier AVC 1 an	FSS Variable continue	<p>Critère d'inclusion spécifique : non.</p> <p>Niveau d'éducation : non précisé</p> <p>Mesures cognitives : MMSE, fonctions exécutives (TMT B).</p> <p>Analyse bivariée. Les scores de fatigue n'étaient pas corrélés avec le MMSE (p = 0,68), le temps (p = 0,37) et le nombre de connexions correctes au TMT B (p = 0,67).</p> <p>Analyse multivariée. Non.</p>

Référence Pays	Effectif	Âge, moyenne ± SD	Type d'AVC Délai post- AVC	Mesure de la fatigue	Résultats
Snaphaan et al. (2011) (98) Pays-Bas	108	65,0 ± 12,9	Ischémique - 2, 18 mois	CIS > 35 Variable dichotomique	Critère d'inclusion spécifique : non. Niveau d'éducation moyen : niveau 5 (éducation supérieure) Mesures cognitives : MMSE. Analyse bivariée. Le score au MMSE n'était pas associé avec la présence de FPAVC à 2 mois ($p = 0,37$), 18 mois ($p = 0,33$) et avec l'évolution de la FPAVC entre 2 et 18 mois ($p = 0,67$). Analyse multivariée. Non.
Tang et al. (2010) (71) Chine	458	66,2 ± 11,7	Ischémique Premier AVC ou non 3 mois	SF-36-VIT Variable continue	Critère d'inclusion spécifique : non. Niveau d'éducation moyen : 5,2 ± 4,5 ans Mesures cognitives : MMSE. Analyse bivariée. Le MMSE était significativement corrélé avec les scores de vitalité ($p < 0,05$). Analyse multivariée. Après ajustement (sur la dépression et le genre), le MMSE ne restait pas corrélé avec les scores de vitalité ($p > 0,05$).
Tang et al. (2013) (99) Chine	500	Avec FPAVC : 64,7 ± 10,9 Sans FPAVC : 65,3 ± 10,6	Ischémique Premier AVC ou non 3 mois	FSS ≥ 4 Variable dichotomique	Critère d'inclusion spécifique : MMSE > 20. Seuls les patients non dépressifs étaient inclus. Niveau d'éducation : avec FPAVC : niveau 5,9 (5,0), sans FPAVC : niveau 6,2 (4,6) Mesures cognitives : MMSE. Analyse bivariée. Le MMSE n'était pas associé avec la présence de FPAVC ($p = 0,62$). Analyse multivariée. Non.

Référence Pays	Effectif	Âge, moyenne ± SD	Type d'AVC Délai post- AVC	Mesure de la fatigue	Résultats
Tang et al. (2014) (111) Chine	97	65,0 ± 10,0	Ischémique Premier AVC ou non 3, 15 mois	FSS ≥ 4 Variable dichotomique	Critère d'inclusion spécifique : MMSE > 20. Seuls des patients non dépressifs étaient inclus. Niveau d'éducation moyen ± SD : niveau 6,0 ± 4,9 Mesures cognitives : MMSE (seulement à 3 mois). Analyse bivariée . Le score au MMSE n'était pas associé avec la persistance de FPAVC entre 3 et 15 mois après l'AVC (p = 0,13). Analyse multivariée . Non.
Van Eijdsen et al. (2012) (58) Pays Bas	242	57,1 ± 10,3)	Mixte Premier AVC ou non Moyenne ± SD : 97,0 ± 46,9 jours Suivi pendant 24 semaines	FSS ≥ 4 Variable dichotomique	Critère d'inclusion spécifique : MMSE ≥ 24 Niveau d'éducation : non précisé Mesures cognitives : - plaintes de mémoire dans la SIS. - MMSE, vitesse de traitement de l'information et attention (<i>letter cancellation task</i>). Analyse bivariée . L'augmentation de FPAVC durant le suivi n'était pas associée avec le MMSE (p = 0,10), la plainte de mémoire à la SIS (p = 0,19) et le barrage de lettres (p = 0,24). [Les auteurs ont utilisé un seuil inhabituel de p < 0,20 et présentent le MMSE et la SIS mémoire comme significativement associés avec l'augmentation de FPAVC.] Analyse multivariée . Non.
Winkens et al. (2009) (173) Pays Bas	37	54,8 ± 12,1	Mixte Premier AVC ou non 6 semaines – 22,9 mois Moyenne ± SD : 234 ± 160 jours	FSS Variable continue	Critère d'inclusion spécifique : non. Niveau d'éducation : 30 % supérieur, 30 % secondaire, 40 % primaire Mesures cognitives : les plaintes étaient évaluées avec le <i>Mental Slowness Questionnaire</i> . Analyse bivariée . Les scores au <i>Mental Slowness Questionnaire</i> étaient corrélés avec les scores de fatigue (p < 0,05). Analyse multivariée . Non.

Abréviations : AIT = accident ischémique transitoire ; AVC = accident vasculaire cérébral ; BDAE = Boston Diagnostic Aphasia Examination ; BNT = Boston Naming Test ; BVRT = Benton Visual Retention Test ; CIS = Checklist Individual Strength ; DEFS = Dutch Exertional Fatigue Scale ; FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue ; FAI = Fatigue Assessment Instrument ; FAS = Fatigue Assessment Scale ; FIS = Fatigue Impact Scale ; FPAVC = fatigue post-accident vasculaire cérébral ; FSMC = Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions ; FSS = Fatigue Severity Scale ; HSA = hémorragie sous-arachnoïdienne ; IQR = interquartile range (écart interquartile) ; MFIS = Modified Fatigue Impact Scale ; MMSE = Mini Mental State Examination ; MoCA = Montreal Cognitive Assessment ; NIHSS = National Institute of Health stroke scale ; PASAT = Paced Auditory Serial Attention Test ; POMS-F/V = Profile of Mood States – Fatigue/Vigor subscale ; PPMST = Paper and Pencil Memory Scanning Task ; RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test ; SCID = Structured Clinical Interview for the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders ; SD = standard deviation (déviation standard) ; SDMT = Symbol Digit Modalities Test ; SF-36-VIT = Short Form health survey – 36 items – vitality subscale ; SIS = Stroke Impact Scale ; SRT = Selective Reminding Test ; TMT = Trail Making Test ; VAS = Visual Analogue Scale (échelle visuelle analogique) ; VSAT = Verbal Series Attention Task.

8. Questionnaire de Mac Nair et Kahn (MNK)

Voici une liste de difficultés que chacun peut rencontrer dans la vie quotidienne. Lisez attentivement chacune des propositions numérotées de 1 à 39 et mettez une croix dans la case correspondant à ce que vous avez ressenti au cours des 3 dernières semaines.

Questions	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
1. J'ai des difficultés à me souvenir des numéros de téléphone familiers					
2. J'oublie où j'ai posé mes lunettes, mes clefs, mon porte-monnaie, mes papiers					
3. Quand je suis interrompu(e) dans une lecture, j'ai du mal à retrouver où j'en suis					
4. Quand je fais des courses, j'ai besoin d'une liste écrite					
5. J'oublie des rendez-vous, des réunions ou des engagements					
6. J'oublie de téléphoner quand on m'a demandé de rappeler					
7. J'ai du mal à mettre une clef dans la serrure					
8. J'oublie en cours de route des courses que je voulais faire					
9. J'ai du mal à me rappeler le nom des gens que je connais					
10. J'ai du mal à rester concentré(e) sur un travail ou une occupation					
11. J'ai du mal à raconter une émission que je viens de voir à la télévision					
12. J'ai du mal à exprimer clairement ce que je veux dire					
13. Je n'arrive pas à reconnaître des gens que je connais					
14. Il m'arrive d'avoir un mot sur le bout de la langue et de ne pas pouvoir le sortir					
15. J'ai du mal à retrouver le nom des objets					
16. J'ai du mal à comprendre ce que je lis					
17. J'ai du mal à suivre la conversation des autres					
18. J'oublie le nom des gens juste après qu'ils m'ont été présentés					
19. Je perds le fil de mes idées en écoutant quelqu'un d'autre					

Questions	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
20. J'oublie les différentes étapes de recettes de cuisine que je connais bien et je dois les vérifier					
21. J'oublie quel jour de la semaine nous sommes					
22. J'oublie de boutonner ou de tirer la fermeture éclair de mes vêtements					
23. J'ai besoin de vérifier une fois ou deux si j'ai bien fermé la porte, coupé le gaz					
24. Je fais des erreurs en écrivant ou en faisant des calculs					
25. J'ai du mal à fixer mon esprit sur quelque chose de précis					
26. J'ai besoin de me faire répéter plusieurs fois les choses que je dois faire					
27. J'oublie certains produits à utiliser quand je fais la cuisine					
28. J'ai du mal à boutonner mes vêtements ou à tirer la fermeture éclair					
29. J'ai du mal à ranger mes vêtements à la bonne place					
30. J'ai du mal à coudre ou à raccommoder					
31. J'ai du mal à fixer mon esprit sur ce que je lis					
32. J'oublie immédiatement ce que les gens viennent de me dire					
33. Quand je me promène, j'oublie par où je suis passé(e)					
34. J'ai du mal à savoir si l'on m'a rendu correctement la monnaie					
35. J'oublie de faire certaines démarches connues, de payer des factures, de déposer des chèques, d'affranchir ou poster du courrier					
36. Je dois faire les choses plus lentement qu'avant pour être sûr(e) de les faire bien					
37. J'ai par moments l'impression d'avoir la tête vide					
38. J'oublie quel jour du mois nous sommes					
39. J'ai du mal à utiliser des outils (marteau, pinces...) pour de petites réparations					

Liste des publications et communications

issues de ce travail

1. Articles dans des revues à comité de lecture

Ponchel, A., Labreuche, J., Bombois, S., Delmaire, C., Bordet, R., et Hénon, H. (2016). Influence of medication on fatigue six months after stroke. *Stroke Research and Treatment*, 2016, 2410921.

Ponchel, A., Bombois, S., Bordet, R., et Hénon, H. (2015). Factors associated with post-stroke fatigue: a systematic review. *Stroke Research and Treatment*, 2015, e347920.

2. Communications affichées

2.1. Congrès internationaux

Ponchel, A., Labreuche, J., Bombois, S., Delmaire, C., Bordet, R. et Hénon, G. (2016). Influence of medication on fatigue six months after stroke. *International society of vascular behavioral and cognitive disorders*, Amsterdam, Octobre 2016.

Ponchel, A., Bombois, S., Bordet, R. et Hénon, H. (2016). Mood and cognitive correlates of fatigue six months after stroke. *Joint meeting of the British neuropsychological society and the Société de neuropsychologie en langue française*, Londres, Mars 2016.

Ponchel, A., Bombois, S., Bordet, R. et Hénon, H. (2015). Fatigue 6 months after stroke : frequency and associated factors in the STROKDEM cohort. *Journée de la société française de neurologie*, Lille, Décembre 2015.

2.2. Congrès nationaux et locaux

Ponchel, A., Bombois, S., Hénon, H. et Bordet, R. (2014). Fatigue post-AVC : une étude de cohorte. *Journée d'hiver de la société de neuropsychologie en langue française*, Paris, Décembre 2014.

Ponchel, A., Bombois, S., Hénon, H. et Bordet, R. (2014). Fatigue post-AVC : une étude de cohorte. *Journée André Verbert*, Lille, Septembre 2014.

Review Article

Factors Associated with Poststroke Fatigue: A Systematic Review

Amélie Ponchel,^{1,2} Stéphanie Bombois,³ Régis Bordet,¹ and Hilde Hénon²

¹Department of Pharmacology, University of Lille, INSERM U1171, 59045 Lille, France

²Department of Neurology, Stroke Center, University of Lille, INSERM U1171, 59045 Lille, France

³Department of Neurology, Memory Clinic, University of Lille, INSERM U1171, 59045 Lille, France

Correspondence should be addressed to Amélie Ponchel; amelie.ponchel@gmail.com

Received 28 February 2015; Revised 20 April 2015; Accepted 12 May 2015

Academic Editor: Alexander C. H. Geurts

Copyright © 2015 Amélie Ponchel et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Background. Poststroke fatigue (PSF) is a frequent, disabling symptom that lacks a consensual definition and a standardized evaluation method. The (multiple) causes of PSF have not been formally characterized. **Objective.** To identify factors associated with PSF. **Method.** A systematic review of articles referenced in MEDLINE. Only original studies having measured PSF and potentially associated factors were included. Data was extracted from articles using predefined data fields. **Results.** Although PSF tends to be more frequent in female patients and older patients, sociodemographic factors do not appear to have a major impact. There are strong associations between PSF and emotional disturbances (such as depression and anxiety). PSF may also be linked to attentional disturbances (mainly slowing in processing speed). The literature data have failed to demonstrate a clear impact of the type and severity of stroke. It has been suggested that PSF results from alterations in the frontothalamostriatal system and/or inflammatory processes. Pain, sleep disorders, and prestroke fatigue also appeared to be associated with PSF. **Implications.** A better understanding of PSF may improve stroke patient care and facilitate the development of effective treatments.

1. Introduction

Stroke is the second-ranked cause of mortality in the world and a major cause of disability [1]. Whether ischemic or hemorrhagic, stroke can induce physical disabilities [2] and cognitive, psychological, and behavioral impairments [3]. Poststroke depression is of particular interest [4]. For several decades, fatigue was considered to be a symptom of poststroke depression. However, the fact that depression-free patients frequently complain of fatigue has prompted the examination of “poststroke fatigue” (PSF) as a specific syndrome [5].

At present, there is no consensual, clear definition of PSF and this is partly because of the syndrome’s complexity. PSF differs from normal fatigue [6–9] that results from overexertion and is relieved by rest [10]. In fact, PSF is a disease state characterized by a chronic, persistent, excessive lack of energy [10–12] with an impact on activities of daily living [13]. PSF is generally defined in subjective terms as an overall state of feeling: “a feeling of early exhaustion, weariness, and aversion

to effort” [14]. This type of fatigue has been studied with qualitative approaches such as patient interviews [15] and patient questionnaires like the Fatigue Severity Scale (FSS) [16, 17].

Hence, the wide range of PSF prevalence values found in the literature (from 16% [18] up to 74% [19] of patients) may be due to the variety of tools used to measure PSF (based on either unidimensional or multidimensional conceptual frameworks of fatigue) [12], the lack of a consensual definition, and the heterogeneity of stroke patients in terms of age, stroke type and severity, and comorbidities [11].

Besides being frequent, PSF was judged by between 23% and 59.5% of stroke patients to be one of their worst symptoms [5, 20–25]. Although fatigue is thought to be less severe and less specific after stroke than in multiple sclerosis, it seems to have similar functional impacts on psychological functioning and professional, social, and familial activities [26]. Furthermore, PSF has a negative impact on subjective feelings of recovery during rehabilitation [27].

PSF is a major cause of “invisible” handicap because levels of awareness of this condition among relatives, work

colleagues, and even medical staff are low. Two studies have shown that patients receive little information about PSF [7, 28] and do not understand why they feel fatigued [29]. In turn, this leads to difficulties in coping with fatigue and then anxiety, depression, guilt, and a fall in self-esteem [28]. Fatigue may also lead to misunderstanding of the patient's behavior by his/her family or friends; excessive demands may exceed the patient's abilities, maintain anxiety or depression, and lead to withdrawal from certain activities and social life [7].

PSF probably results from complex, poorly understood interactions between biological, psychosocial, and behavioral phenomena. We consider that it is important to try to understand PSF more deeply and thus identify at-risk patients and develop novel treatments. Here, we performed a systematic review of studies of PSF, with a particular focus on associated factors (whether sociodemographic, psychocognitive, or neurophysiological).

2. Methods

2.1. Search Strategy. We systematically searched the MEDLINE database via PubMed (up to May 5, 2015) using logical combinations of the keywords “fatigue,” “tiredness,” or “exhaustion” with “stroke,” “transient ischemic attack” (TIA), “intracranial hemorrhage,” or “subarachnoid hemorrhage.” We did not apply any time or language limitations.

2.2. Eligibility Criteria. We included only original, observational studies of individuals with stroke (whether first or recurrent, ischemic or hemorrhagic). The studies had to assess PSF (using a single question, a case definition or a fatigue scale) and at least one factor associated with PSF (either as a dichotomous or continuous variable).

Studies were excluded if they (i) lacked primary data (i.e., review articles, editorials, or protocol papers), (ii) were case studies, (iii) did not distinguish between data on stroke patients and data on other participants, (iv) did not quantitatively assess PSF or only recorded physical parameters (e.g., electromyography), and (v) contained no data for a valid analysis of putative associations between PSF and other factors.

Our PubMed search identified 1855 individual records. Firstly, all titles and abstracts were screened for eligibility. We identified 1627 articles that did not match our criteria in terms of the study population (i.e., not stroke patients) and the article format (review articles, editorials, protocol papers, and case studies), leaving 228 relevant studies. The reference lists of retrieved articles were checked for other potentially relevant studies, and one other paper was identified as eligible. Hence, 229 articles were assessed for eligibility. Twelve of these articles could not be obtained, and so 217 full texts of potentially eligible publications were retrieved and read. Forty-five papers were excluded because they were not observational studies (19 were interventional trials and 26 were review articles). Analysis of the Methods sections enabled the exclusion of 44 studies because fatigue had not been assessed quantitatively. Twenty-nine papers did not provide data concerning putative associations between PSF and other factors, and one did not distinguish between data

on stroke patients and data on other participants. Thus, 98 papers met our inclusion criteria and were included in the review (Figure 1, constructed in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement [30]).

2.3. Data Extraction. We extracted data on study characteristics (the sample size and the methods used to assess PSF), participants (age, time since stroke, type of stroke, etc.) and outcomes. In particular, we focused on any reported associations between fatigue and the following:

- (i) sociodemographic variables (age, gender, ethnicity, educational level, living alone, marital status, social support, independency, employment, etc.),
- (ii) psychological factors (depressive symptoms, anxiety, coping style, quality of life, etc.),
- (iii) cognitive measures,
- (iv) clinical factors (type of stroke, time since stroke, infarct volume, stroke severity, infarct site, stroke etiology, imaging data, vascular risk factors, etc.),
- (v) physical factors (walking activity, upper or lower limb function, aerobic fitness, etc.),
- (vi) blood laboratory tests,
- (vii) prestroke fatigue, sleeping disorders, and sleepiness,
- (viii) pain, appetite, and medications.

3. Results

Of the included articles, 96 were written in English, one was written in French and one was written in Korean. The included articles had been published between 1999 and 2015. The median number of included stroke patients was 100 (range: 9 to 3667). Twenty-seven studies assessed patients having suffered ischemic stroke or TIA, 6 assessed patients with hemorrhage, and 65 studied populations of both types of patients. The time since stroke ranged from the acute phase (less than 15 days after stroke) up to 2 years in 69 studies and was over 2 years in 24 studies. The time since stroke was not specified in 5 papers. Eighty-six of the 98 studies used at least one fatigue scale to evaluate fatigue level, with 4 applying a case definition of fatigue. Eleven studies employed a subsection of a health-related quality of life questionnaire to evaluate fatigue or vitality, and one study asked a single question about fatigue.

4. Sociodemographic Factors

Forty-six studies tested for associations between gender and PSF but 33 found no significant differences between males and females [5, 21, 23, 24, 29, 31–58]. Twelve showed a predominance of PSF in females [13, 20, 59–68], and only one study demonstrated a predominance of physical fatigue in males [12]. Similarly, 34 out of 44 studies failed to observe any association between PSF and age [5, 13, 23, 24, 29, 31–33, 35, 37, 40, 42–46, 49–58, 60, 61, 63–65, 67–69], whereas eight demonstrated a positive association [20, 22, 34, 36, 38,

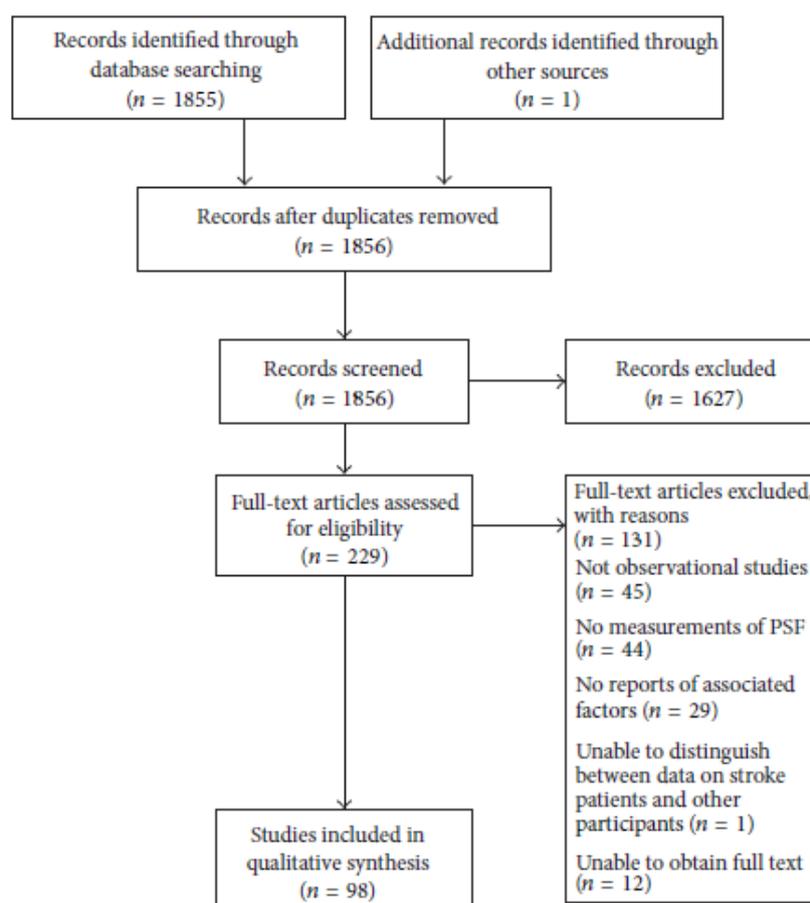


FIGURE 1: Study flow diagram.

47, 62, 66], and two demonstrated a negative association [21, 48]. Educational level (examined in 16 studies) was not associated with PSF [29, 42–44, 46, 48–52, 55, 57, 64, 65, 68, 69]. Ethnicity was not linked to PSF in two studies [32, 42] but was linked in a third study [36].

The impact of social factors on PSF has also been addressed in a few studies but the results remain to be confirmed. Eight studies failed to demonstrate a link between PSF and marital status [21, 23, 42, 43, 47, 55, 58, 64], and only one study found this type of association [62]. The authors of the latter study further postulated that PSF might be more frequent in patients living alone [62]. However, this result was not replicated in four other studies [36, 40, 48, 60]. Lack of social support was associated with more PSF in two studies [69, 70] but not in two larger studies [52, 55]. Lastly, one recent study showed a higher incidence of PSF in patients with dysfunctional familial relationships, patients with a lower family income, and patients living in rural areas [52]. PSF was not associated with family income in one study [69].

Twenty-five studies found that PSF was associated with greater disability and dependency [20, 22, 24, 25, 29, 32, 33, 36, 38, 43–45, 48, 52–54, 57, 60, 62, 64, 65, 68, 71–73], even though the association seems to be mediated by depression [74] and was not detected in 15 studies [5, 19, 21, 23, 31, 42, 46, 48–50, 56, 61, 67, 69, 75]. PSF was associated with less return to work (and particularly to a return to full-time work) soon or long after the stroke in seven studies [22, 29, 43, 44, 46, 76, 77] but not in another study [64].

Lastly, there are few reported associations between sociodemographic factors and PSF. Other than a trend towards more PSF in females and older patients (as seen for fatigue in the general population [78]), PSF does not seem to be related to educational level, ethnicity, marital status, or social support. Nevertheless, PSF is generally associated with disability, dependency, and infrequent return to work. Thus, PSF has a specific pattern of impact on patients' everyday lives.

5. Psychocognitive Factors

5.1. Emotional Disturbances. Fatigue is at least in part a subjective syndrome and depends on psychological factors such as stress linked to stroke itself, having a chronic disease and assuming the consequences of stroke in everyday life [10]. For many years, fatigue was considered to be a symptom of depression because the two conditions were often concomitant [14]; patients with depression are slower and more tired than nondepressed patients [79]. Indeed, patients often confuse fatigue and depression [7].

The great majority of studies (45 out of 48) found a correlation between PSF and poststroke depression [13, 18, 20–22, 24–26, 29, 31, 33, 35–38, 40, 41, 43, 44, 46–50, 52, 53, 57–59, 61–65, 67–69, 72, 75, 77, 80–84]. Hence, only three studies failed to observe this type of association [23, 55, 56]. The association has been studied at different time points after stroke: in the acute phase [64] and up to 24 months [46].

PSF is also associated with suicidality [85]. In the literature, between 29% and 34% of fatigued patients are depressed [5, 29, 47, 74]. Nonetheless, fatigue was observed in 14–50% of nondepressed patients [5, 21, 24, 29, 37, 61, 74], and 30% of fatigued patients did not have any anxious or depressive symptoms [24].

Depression and fatigue might be two separate processes, and the temporal relationship between the two is not well understood [86]. Depression might be a factor in the maintenance of fatigue over time [49]. It is noteworthy that a history of depression (i.e., before stroke) was not always controlled for in these studies. Although one study found that prestroke depression might be linked to PSF [20], another study did not [48].

Although anxiety has been less frequently assessed, it was associated with PSF in 13 studies [13, 22, 24, 26, 33, 35, 37, 44, 48, 57, 62, 63, 65] but not in two other studies [23, 55]. This link has been demonstrated from 1 to 18 months after stroke [22, 24, 48, 63].

The style of coping was also associated with the incidence of fatigue: PSF was more frequent in patients with emotion-oriented coping [38], passive coping, and external styles of coping [47, 57]. This result was not confirmed by another study [55].

The negative impact of PSF on quality of life has been demonstrated in 17 studies [19, 21, 32, 33, 40, 69, 77, 86–95].

Emotional factors (such as depression and anxiety) are particularly linked to PSF. At present, the relative influences of these syndromes on each other are not well understood. Nevertheless, we know that there is a clear link between these conditions. Studies of PSF must control for depressive and anxious symptoms as potential confounders. Additionally, PSF is clearly related to quality of life.

5.2. Cognitive Disorders. “Coping theory” states that fatigue is the result of compensatory efforts in response to demands following brain injury [14, 96, 97]. Neuropsychological impairments might contribute to the genesis of fatigue. In this context, the evaluation of cognitive disorders may help us to better understand PSF.

Eleven studies failed to observe correlations between fatigue questionnaire scores and the Mini Mental State Examination (MMSE) [98], even when studying different time points after stroke (from the acute phase to the longer term) [23, 32, 43, 44, 47–49, 63, 68, 75, 99]. One study found that the MMSE score was correlated with PSF but could not predict its change over time [33]. Moreover, this association disappeared when only nondepressed patients were considered, suggesting that cognitive impairment can be mediated by depression [33]. Nevertheless, we know that the MMSE (a measure of general cognitive functioning) is not really sensitive to poststroke attentional and executive disturbances and thus perhaps PSF [100]. The MoCA might provide a more sensitive evaluation of the potential relationships between cognition and PSF [101]. More extensive cognitive batteries might also be more informative.

Selective attention integrates mental, physical, and sensorial inputs when performing a task. Changes in selective attention lead to integration difficulties and thus greater

efforts are required to compensate for this impairment [9]. Thus, attentional difficulties might be associated with PSF. Complaints of difficulty in concentrating were found to be associated with PSF up to one year after stroke [72]. One study found that fatigued and nonfatigued patients differed with regard to (i) sustained attention and alertness at 6 months and (ii) sustained attention, alertness, and divided attention at 12 months [22]. However, attentional performances were not related to PSF long after stroke [65]. Although a recent study demonstrated that fatigued and nonfatigued patients did not differ significantly in terms of reaction time [102], processing speed might be related to cognitive/mental fatigue [18, 103], physical fatigue [18], but not general fatigue [18]. Processing speed was correlated with PSF 3 and 6 months after stroke [46] and even up to 10 years after stroke [65].

Few studies evaluated PSF and executive functioning. The results did not show any correlation between fatigue scores and mental flexibility [46, 47, 103]. Although inhibition capabilities were correlated with PSF in nondepressed patients in one study [22], this result was not replicated in two other studies [46, 65]. Fluencies were also associated with fatigue (mainly cognitive fatigue) [18, 22], even though three studies failed to demonstrate a link with general fatigue [46, 65, 103].

Three studies have established a link between language abilities and PSF. One showed that aphasia was predictive of PSF in patients without prestroke fatigue [29]. It has also been demonstrated that patients with language disorders express more fatigue than patients without language disorders [62]. Nevertheless, when evaluating language with specific cognitive measures, the results depend on the time since stroke; one study found a significant association with language abilities 12 months after stroke but not 6 months after stroke [22]. However, the evaluation of aphasic patients is generally challenging, which explains why the potential links between language impairment and PSF are not well understood.

Few studies evaluated links between memory function and PSF. A recent study demonstrated a significant correlation between PSF 6 months after stroke and memory performance in a 10-word list-learning task [46]. However, the correlation was not significant 3 and 24 months after stroke. Another study evidenced similar fluctuations as a function of the time since stroke [22]. Immediate recall ability has been found to be correlated with (i) cognitive fatigue for verbal material and (ii) physical fatigue for visual memory [18]. In contrast, PSF was not correlated with delayed recall ability for verbal and visual memory [18, 65]. The results concerning working memory are also disparate, with two studies demonstrating an association [18, 65] and one study not demonstrating an association [103]. Further studies are required.

Other cognitive domains have not been extensively explored (visuoconstructive performances [65], visual neglect [29], orientation [21], and reasoning [46]) but do not appear to be associated with PSF.

PSF does not seem to be associated with general cognitive functioning. Some preliminary results demonstrated an association with attentional difficulties but need to be confirmed. At present, the data on executive functioning, memory, and language are too sparse to enable firm conclusions to be drawn.

6. Neurophysiological Factors

6.1. Neurological Factors. One can legitimately hypothesize that neurological disease factors in general (and stroke-associated parameters in particular) have an impact on PSF. However, few studies have evidenced links between PSF and stroke characteristics.

Ischemic and hemorrhagic strokes appeared to have much the same impact on fatigue in ten studies [5, 13, 23, 32, 35, 42, 47, 61–63]. However, the studies often focused on heterogeneous groups with a high proportion of ischemic stroke patients and thus a low proportion of hemorrhagic stroke patients; this might have influenced the statistical significance of the results. Infarct volume was not of importance in nine studies [29, 31, 33, 45, 46, 49, 50, 67, 68], and neither was thrombolysis [33]. At least one other previous stroke was significantly associated with PSF in four studies [21, 36, 62, 65] but not in 14 studies [20, 23, 31, 33, 44, 48–50, 55, 61, 63, 67, 68, 99]. Neither the time since stroke [5, 23, 25, 29, 42, 44, 51, 55, 56, 61, 65, 80] nor the stroke etiology [29, 31, 33, 34] was correlated with PSF in 12 and 4 studies, respectively.

According to two studies, fatigue was more frequent in patients with TIA [27, 37], suggesting that the presence of a lesion can influence PSF. Six studies found that PSF was associated with stroke severity [21, 22, 27, 29, 33, 38, 52], although the association was not significant in nondepressed patients [33]. Sixteen studies did not find this relationship [5, 20, 31, 35, 44, 46, 48–50, 53, 54, 60, 63, 65, 67, 68]. PSF was linked to long-term mortality rates in three studies [20, 43, 66].

Although PSF is more frequent after stroke than after TIAs, it appears that stroke characteristics (such as the type, severity, etiology, and infarct volume) are not predictive of PSF.

6.2. Imaging Data. In view of the literature data, one can hypothesize that fatigue is related to poor functional integration within the limbic system and the basal ganglia (associated with alterations in the frontothalamostriatal system) [104].

Stroke side was not linked to PSF in 17 studies [5, 13, 21–23, 35, 38, 39, 42, 44–48, 52, 55, 63]. In contrast, other studies found relationships between PSF and various stroke sites: posterior strokes [63], infratentorial lesions [48], and basilar infarcts [44]. However, most studies did not find any relationship between stroke site and PSF [13, 18, 20, 22, 29, 31, 33, 35, 57, 60, 65]. The lesion site might have a differential impact depending on the type of fatigue, with a trend towards more physical fatigue in patients with subcortical lesions and more cognitive fatigue in patients with cortical lesions [18].

Magnetic resonance imaging studies have investigated PSF. In line with the hypothetical involvement of subcortico-frontal systems in nondepressed patients, lesions located in the basal ganglia and internal capsule were found to be predictive of PSF [67], as were caudate infarcts [68]. PSF might also be linked with profound microbleeds [50].

The impact of white matter lesions has rarely been studied. The few available data suggest that fatigue is more frequent in patients with severe leukoaraiosis on a CT scan [20]. Nonetheless, four MRI studies failed to detect a link

between white matter lesions and fatigue [33, 49, 50, 68]. However, a recent study of nondepressed patients demonstrated that white matter hyperintensities were not associated with PSF 3 months after stroke but were predictive of fatigue one year after stroke [49].

In summary, lesion side and site are not clearly associated with PSF. However, recent MRI studies have provided data that suggest the involvement of the subcortico-frontal system in fatigue.

6.3. Physical Deconditioning. Some recent studies have focused on physical deconditioning as a potential explanation for PSF. A fall in muscle strength might lead to an increase in the effort demand and thus greater fatigue. Thus, poor physical functioning might contribute to PSF [41, 64].

PSF was significantly related to walk scores (and particularly the number of steps) in four studies [23, 35, 42, 105] but not in three other studies [21, 56, 106]. PSF was not correlated with walking speed [56, 70, 107, 108] or upper or lower limb functioning [21, 23], except in one study [109]. Five studies observed correlations with balance, motor control and aerobic fitness [42, 70, 83, 110, 111], although six others did not demonstrate significant differences [23, 47, 55, 56, 70, 112]. However, this kind of measurement (gait, balance, etc.) might be more closely correlated with physical fatigue than with general or mental fatigue [18].

Recently, a study investigated the relationship between motor cortex excitability (measured following transcranial magnetic stimulation) and fatigue in stroke patients with minimal impairments [113]. Patients with high levels of fatigue exhibited higher motor thresholds, and those who perceived high physical efforts displayed low excitability of the inputs that drive motor cortex output. The researchers suggested that PSF might result from a difference between the effort produced by the patient and the actual motor output [113].

Physical deconditioning is a promising hypothesis in terms of rehabilitation: physical reconditioning therapies are based on the idea that maximizing activity and mobility could increase force and endurance and thus reduce PSF [86]. Physical fatigue scales and objective measurements (e.g., electromyography) are better indicators of fatigue related to physical condition but were not the focus of our review.

6.4. Biological Factors. To date, biological factors putatively involved in PSF have received little attention: this might nevertheless constitute a promising field in terms of finding pharmacological treatments.

Although some neuroendocrine hypotheses of PSF have been suggested [9, 104], cortisol, adrenocorticotropin hormone and thyroid hormone (T4, TSH) levels were not associated with PSF in one study [22].

Inflammatory hypotheses seem more promising but have not been extensively studied [9, 114]. In a pilot study, PSF was observed in patients with high levels of C-reactive protein [115]. However, this result was not replicated in a larger study [45]. In contrast, PSF was associated with high levels of interleukin- (IL-) 1 β [45] and with low levels of IL-9 and the neuroprotective IL-1 β antagonist IL-1ra [45] in the poststroke

acute phase, which was not the case with poststroke depression [81]. There was no correlation with other inflammatory agents (such as IL-8, IL-18, growth-related oncogene- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, interferon- γ , and tumor necrosis factor- α) [45]. A recent study demonstrated a possible genetic contribution to PSF: particular single nucleotide polymorphisms in genes associated with immune response were possibly associated with susceptibility to or protection against PSF [31]. A proinflammatory response might be responsible for the development of fatigue short-term after stroke, which might then be complicated by psychosocial factors [45].

It has also been postulated that biochemical anomalies (such as vitamin B12 deficiency [116], low tryptophan levels, and high kynurenine levels [117]) might be associated with PSF. PSF was also found to be associated with glycemia [45, 53, 54], uric acid levels [53], and elevated homocysteine levels [54]. Levels of hemoglobin [45], total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and fibrinogen were not correlated with PSF [54].

Hence, inflammatory factors might be associated with PSF. However, larger studies are needed to confirm the recently published preliminary results.

6.5. Comorbidities. Frequent comorbidities of stroke might also contribute to PSF [10]. Nevertheless, five questionnaire-based studies did not find an association between comorbidities and PSF [23, 29, 36, 47, 60].

6.5.1. Vascular Risk Factors. Although vascular risk factors might conceivably be involved in PSF, the results tend to argue against this hypothesis. Three studies demonstrated that PSF was more frequent in patients with heart disease [20, 43, 52], whereas eight did not observe any difference [29, 31, 36, 44, 45, 53, 54, 61]. An association with diabetes was observed in three studies (all by the same research group) [20, 43, 44] but not in twelve others [29, 31, 33, 35–37, 49, 52–54, 61, 68]. Anemia was not correlated with PSF in one study [61]. An association with hyperlipidemia was found in one study [68] but not in four others [29, 31, 49, 52]. PSF was related to hypertension in one study [37] but not in fourteen others [20, 29, 31, 33, 35, 36, 44, 45, 49, 50, 53, 54, 68]. Smoking was associated with PSF in one study [29] but not in five others [31, 36, 43, 44, 52]. Alcohol consumption was also associated with PSF in one study [43] but not in three others [29, 46, 52]. Three studies found that body mass index was not correlated with PSF [20, 44, 52]. Migraine was correlated with PSF in one study only [44].

6.5.2. Sleep Disorders. Sleep disorders are frequent after stroke, TIA [118–121], and subarachnoid hemorrhage [122] and might even constitute a risk factor for stroke [123, 124]. After a stroke, about 50% of patients complain of changes in their sleeping habits; they notably report sleeping longer at night and being more drowsy during the day [7, 125]. About 30% reported sleep disorders up to one year after stroke, with daytime sleepiness, longer sleep latency, and nonrefreshing sleep [47, 75]. Thus, PSF was associated with sleep disorders (assessed by questionnaires) in nine studies [20, 29, 49, 52, 64, 69, 75, 122, 126] but not in three others [47, 55, 61].

A correlation between PSF and daytime sleepiness was also observed in four studies [12, 35, 125, 126] but not in two others [36, 56].

6.5.3. Prestroke Fatigue. Prestroke fatigue might also be associated with PSF. In a study of 220 stroke patients, 38% reported prestroke fatigue [29]. This factor was strongly associated with PSF in five studies [29, 33, 52, 64, 99], although 36% of the patients who did not suffer from preexisting fatigue also complained of PSF [29]. Two studies failed to demonstrate a link between pre- and poststroke fatigue [35, 63].

6.5.4. Pain. Seven studies found a significant link between pain and PSF [20, 49, 56, 62, 69, 80, 127]. About 10% of patients displayed the triad of fatigue, depression, and pain, and about 20% suffered from fatigue and pain but not depression [20, 80]. Moreover, pain might be involved in the persistence of fatigue over time [49].

6.5.5. Nutrition and Appetite. Nutrition contributes to PSF, since poor nutritional status was associated with low vitality [69, 128]. Fatigue has also been linked to a decrease in appetite [29].

6.5.6. Medications. Lastly, medications taken to treat frequent comorbidities can also impact on PSF [9, 10]. Patients often report that their fatigue is due to medications [7]. Unfortunately, few studies have analyzed this potential influence. Three studies did not show any relationship between medications and PSF [29, 45, 46]. A further study found no association between PSF and beta-blockers or statins [61]. Other studies showed an association between PSF and the use of sedative drugs [52], antidepressants [33, 77, 80], hypnotics [20, 80], analgesics [20], and antihypertensive drugs [37].

In summary, PSF does not appear to be associated with vascular risk factors. In contrast, PSF is frequently associated with prestroke fatigue and poststroke sleeping disorders and daytime sleepiness. Pain, nutrition, and medications might also be linked to the presence of PSF, although further investigations are needed.

7. Conclusion

PSF is a frequent, disabling health condition that results from the complex interaction between the many factors reviewed here.

Although there is a trend towards a greater incidence of PSF in women and in elderly patients, sociodemographic factors (such as educational level, social support, and marital status) do not seem to be significantly associated with PSF. In contrast, psychological and life factors (such as depression, anxiety, and poor quality of life) are strongly linked to PSF. Even though studies evaluating overall cognitive function did not demonstrate correlations with fatigue scores, more extensive cognitive investigations revealed correlations with attentional performances in general and processing speed in particular.

Neurological factors (such as the type, severity, and etiology of stroke) and infarct volume do not appear to

be associated with PSF. However, the presence of a lesion might be of importance because stroke patients are more fatigued than patients having suffered a TIA. Recent MRI data have suggested the involvement of the subcortico-frontal network in PSF. Biological data are rarely reported in studies of PSF. The inflammatory hypothesis is promising but must be confirmed in larger studies. Lastly, PSF appears to be independent of vascular risk factors but is associated with sleep disorders, prestroke fatigue, pain, and poor nutrition. The patient's medication might also be linked to the presence of PSF, although data on this subject are lacking.

A better understanding of PSF will enable healthcare workers to recognize this "invisible handicap" more frequently and explain it more clearly to their patients. Furthermore, a better understanding of PSF might facilitate the development of effective treatments strategies aiming at fatigue directly or indirectly through the treatment of associated factors.

Conflict of Interests

The authors have no conflict of interests to declare with regard to the present work.

Acknowledgment

The authors thank David Fraser (Biotech Communication SARL) for helpful comments on the paper's English.

References

- [1] G. A. Donnan, M. Fisher, M. Macleod, and S. M. Davis, "Stroke," *The Lancet*, vol. 371, no. 9624, pp. 1612–1623, 2008.
- [2] C. D. A. Wolfe, "The impact of stroke," *British Medical Bulletin*, vol. 56, no. 2, pp. 275–286, 2000.
- [3] I. Kneebone and N. B. Lincoln, "Psychological problems after stroke and their management: state of knowledge," *Neuroscience & Medicine*, vol. 3, no. 1, pp. 83–89, 2012.
- [4] R. M. Dafer, M. Rao, A. Shareef, and A. Sharma, "Poststroke depression," *Topics in Stroke Rehabilitation*, vol. 15, no. 1, pp. 13–21, 2008.
- [5] J. L. Ingles, G. A. Eskes, and S. J. Phillips, "Fatigue after stroke," *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 80, no. 2, pp. 173–178, 1999.
- [6] V. L. Barbour and G. E. Mead, "Fatigue after stroke: the patient's perspective," *Stroke Research and Treatment*, vol. 2012, Article ID 863031, 6 pages, 2012.
- [7] N. A. Flinn and J. E. Stube, "Post-stroke fatigue: qualitative study of three focus groups," *Occupational Therapy International*, vol. 17, no. 2, pp. 81–91, 2010.
- [8] M. Kirkevold, D. Christensen, G. Andersen, S. P. Johansen, and I. Harder, "Fatigue after stroke: manifestations and strategies," *Disability and Rehabilitation*, vol. 34, no. 8, pp. 665–670, 2012.
- [9] J. Levine and B. D. Greenwald, "Fatigue in Parkinson disease, stroke, and traumatic brain injury," *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, vol. 20, no. 2, pp. 347–361, 2009.
- [10] M. H. de Groot, S. J. Phillips, and G. A. Eskes, "Fatigue associated with stroke and other neurologic conditions: implications for stroke rehabilitation," *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 84, no. 11, pp. 1714–1720, 2003.
- [11] S. Choi-Kwon and J. S. Kim, "Poststroke fatigue: an emerging, critical issue in stroke medicine," *International Journal of Stroke*, vol. 6, no. 4, pp. 328–336, 2011.
- [12] M. Falconer, S. Walsh, and J. A. Harbison, "Estimated prevalence of fatigue following stroke and transient ischemic attack is dependent on terminology used and patient gender," *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 19, no. 6, pp. 431–434, 2010.
- [13] J. Lynch, G. Mead, C. Greig, A. Young, S. Lewis, and M. Sharpe, "Fatigue after stroke: the development and evaluation of a case definition," *Journal of Psychosomatic Research*, vol. 63, no. 5, pp. 539–544, 2007.
- [14] F. Staub and J. Bogousslavsky, "Post-stroke depression or fatigue?" *European Neurology*, vol. 45, no. 1, pp. 3–5, 2001.
- [15] G. Eilertsen, H. Ormstad, and M. Kirkevold, "Experiences of poststroke fatigue: qualitative meta-synthesis," *Journal of Advanced Nursing*, vol. 69, no. 3, pp. 514–525, 2013.
- [16] A. Lerdal, L. N. Bakken, S. E. Kouwenhoven et al., "Poststroke fatigue—a review," *Journal of Pain and Symptom Management*, vol. 38, no. 6, pp. 928–949, 2009.
- [17] L. B. Krupp, N. G. LaRocca, J. Muir-Nash, and A. D. Steinberg, "The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus," *Archives of Neurology*, vol. 46, no. 10, pp. 1121–1123, 1989.
- [18] M. Hubacher, P. Calabrese, C. Bassetti, A. Carota, M. Stöcklin, and I.-K. Penner, "Assessment of post-stroke fatigue: the fatigue scale for motor and cognitive functions," *European Neurology*, vol. 67, no. 6, pp. 377–384, 2012.
- [19] I. G. L. van de Port, G. Kwakkel, V. P. M. Schepers, C. T. I. Heinemans, and E. Lindeman, "Is fatigue an independent factor associated with activities of daily living, instrumental activities of daily living and health-related quality of life in chronic stroke?" *Cerebrovascular Diseases*, vol. 23, no. 1, pp. 40–45, 2007.
- [20] H. Naess, L. Lunde, J. Brogger, and U. Waje-Andreassen, "Fatigue among stroke patients on long-term follow-up. the Bergen Stroke Study," *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 312, no. 1-2, pp. 138–141, 2012.
- [21] N. E. Parks, G. A. Eskes, G. J. Gubitza, Y. Reidy, C. Christian, and S. J. Phillips, "Fatigue impact scale demonstrates greater fatigue in younger stroke survivors," *Canadian Journal of Neurological Sciences*, vol. 39, no. 5, pp. 619–625, 2012.
- [22] N. Radman, F. Staub, T. Abouafia-Brakha, A. Berney, J. Bogousslavsky, and J.-M. Annoni, "Poststroke fatigue following minor infarcts: a prospective study," *Neurology*, vol. 79, no. 14, pp. 1422–1427, 2012.
- [23] H. M. van Eijnsden, I. G. L. van de Port, J. M. A. Visser-Meily, and G. Kwakkel, "Poststroke fatigue: who is at risk for an increase in fatigue?" *Stroke Research and Treatment*, vol. 2012, Article ID 863978, 8 pages, 2012.
- [24] V. Vuletić, Z. Lezaić, and S. Morović, "Post-stroke fatigue," *Acta clinica Croatica*, vol. 50, no. 3, pp. 341–344, 2011.
- [25] S. P. van der Werf, H. L. P. van den Broek, H. W. M. Anten, and G. Bleijenberg, "Experience of severe fatigue long after stroke and its relation to depressive symptoms and disease characteristics," *European Neurology*, vol. 45, no. 1, pp. 28–33, 2001.
- [26] S. Gramigna, M. Schlupe, F. Staub et al., "Fatigue in neurological disease: different patterns in stroke and multiple sclerosis," *Revue Neurologique*, vol. 163, no. 3, pp. 341–348, 2007.

- [27] C. Winward, C. Sackley, Z. Metha, and P. M. Rothwell, "A population-based study of the prevalence of fatigue after transient ischemic attack and minor stroke," *Stroke*, vol. 40, no. 3, pp. 757–761, 2009.
- [28] J. H. White, K. R. Gray, P. Magin et al., "Exploring the experience of post-stroke fatigue in community dwelling stroke survivors: a prospective qualitative study," *Disability and Rehabilitation*, vol. 34, no. 16, pp. 1376–1384, 2012.
- [29] S. Choi-Kwon, S. W. Han, S. U. Kwon, and J. S. Kim, "Poststroke fatigue: characteristics and related factors," *Cerebrovascular Diseases*, vol. 19, no. 2, pp. 84–90, 2005.
- [30] D. F. Stroup, J. A. Berlin, S. C. Morton et al., "Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group," *The Journal of the American Medical Association*, vol. 283, no. 15, pp. 2008–2012, 2000.
- [31] K. Becker, R. Kohen, R. Lee et al., "Poststroke fatigue: hints to a biological mechanism," *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 24, no. 3, pp. 618–621, 2015.
- [32] Z. Butt, J.-S. Lai, D. Rao, A. W. Heinemann, A. Bill, and D. Cella, "Measurement of fatigue in cancer, stroke, and HIV using the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) scale," *Journal of Psychosomatic Research*, vol. 74, no. 1, pp. 64–68, 2013.
- [33] Y.-K. Chen, J.-F. Qu, W.-M. Xiao et al., "Poststroke fatigue: risk factors and its effect on functional status and health-related quality of life," *International Journal of Stroke*, 2014.
- [34] T. J. Chestnut, "Fatigue in stroke rehabilitation patients: a pilot study," *Physiotherapy Research International*, vol. 16, no. 3, pp. 151–158, 2010.
- [35] F. Duncan, S. J. Lewis, C. A. Greig et al., "Exploratory longitudinal cohort study of associations of fatigue after stroke," *Stroke*, vol. 46, no. 4, pp. 1052–1058, 2015.
- [36] V. L. Feigin, S. Barker-Collo, V. Parag et al., "Prevalence and predictors of 6-month fatigue in patients with ischemic stroke: a population-based stroke incidence study in Auckland, New Zealand, 2002–2003," *Stroke*, vol. 43, no. 10, pp. 2604–2609, 2012.
- [37] J. A. Harbison, S. Walsh, and R. A. Kenny, "Hypertension and daytime hypotension found on ambulatory blood pressure is associated with fatigue following stroke and TIA," *QJM*, vol. 102, no. 2, pp. 109–115, 2009.
- [38] K. Jaracz, L. Mielcarek, and W. Kozubski, "Clinical and psychological correlates of poststroke fatigue. Preliminary results," *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, vol. 41, no. 1, pp. 36–43, 2007.
- [39] F. Lamb, J. Anderson, M. Saling, and H. Dewey, "Predictors of subjective cognitive complaint in postacute older adult stroke patients," *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 94, no. 9, pp. 1747–1752, 2013.
- [40] A. Lerdal and C. L. Gay, "Fatigue in the acute phase after first stroke predicts poorer physical health 18 months later," *Neurology*, vol. 81, no. 18, pp. 1581–1587, 2013.
- [41] A. Lerdal, K. A. Lee, L. N. Bakken, A. Finset, and H. S. Kim, "The course of fatigue during the first 18 months after first-ever stroke: a longitudinal study," *Stroke Research and Treatment*, vol. 2012, Article ID 126275, 8 pages, 2012.
- [42] K. K. Miller, S. A. Combs, M. Van Puymbroeck et al., "Fatigue and pain: relationships with physical performance and patient beliefs after stroke," *Topics in Stroke Rehabilitation*, vol. 20, no. 4, pp. 347–355, 2013.
- [43] H. Naess and H. Nyland, "Poststroke fatigue and depression are related to mortality in young adults: a cohort study," *BMJ Open*, vol. 3, no. 3, Article ID 002404, 2013.
- [44] H. Naess, H. I. Nyland, L. Thomassen, J. Aarseth, and K.-M. Myhr, "Fatigue at long-term follow-up in young adults with cerebral infarction," *Cerebrovascular Diseases*, vol. 20, no. 4, pp. 245–250, 2005.
- [45] H. Ormstad, H. C. D. Aass, K.-F. Amthor, N. Lund-Sørensen, and L. Sandvik, "Serum cytokine and glucose levels as predictors of poststroke fatigue in acute ischemic stroke patients," *Journal of Neurology*, vol. 258, no. 4, pp. 670–676, 2011.
- [46] R. Pihlaja, J. Uimonen, S. Mustanoja, T. Tatlisumak, and E. Poutiainen, "Post-stroke fatigue is associated with impaired processing speed and memory functions in first-ever stroke patients," *Journal of Psychosomatic Research*, vol. 77, no. 5, pp. 380–384, 2014.
- [47] V. P. Schepers, A. M. Visser-Meily, M. Ketelaar, and E. Lindeman, "Poststroke fatigue: course and its relation to personal and stroke-related factors," *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 87, no. 2, pp. 184–188, 2006.
- [48] L. Snaphaan, S. van der Werf, and F.-E. de Leeuw, "Time course and risk factors of post-stroke fatigue: a prospective cohort study," *European Journal of Neurology*, vol. 18, no. 4, pp. 611–617, 2011.
- [49] W. K. Tang, Y. K. Chen, H. J. Liang et al., "Subcortical white matter infarcts predict 1-year outcome of fatigue in stroke," *BMC Neurology*, vol. 14, article 234, 2014.
- [50] W. K. Tang, X. X. Liu, Y. K. Chen et al., "Cerebral microbleeds and fatigue in stroke," *European Neurology*, vol. 71, no. 5-6, pp. 213–216, 2014.
- [51] P. O. Valko, C. L. Bassetti, K. E. Bloch, U. Held, and C. R. Baumann, "Validation of the fatigue severity scale in a Swiss cohort," *Sleep*, vol. 31, no. 11, pp. 1601–1607, 2008.
- [52] S. S. Wang, J. J. Wang, P. X. Wang, and R. Chen, "Determinants of fatigue after first-ever ischemic stroke during acute phase," *PLoS ONE*, vol. 9, no. 10, Article ID e110037, 2014.
- [53] D. Wu, L. Wang, W. Teng, K. Huang, and X. Shang, "Correlation of fatigue during the acute stage of stroke with serum uric acid and glucose levels, depression, and disability," *European Neurology*, vol. 72, no. 3-4, pp. 223–227, 2014.
- [54] D. Wu, L. Wang, W. Teng, K. Huang, and X. Shang, "Correlation of post-stroke fatigue with glucose, homocysteine and functional disability," *Acta Neurologica Scandinavica*, vol. 131, no. 6, pp. 400–404, 2014.
- [55] A. M. Zedlitz, A. J. Visser-Meily, V. P. Schepers, A. C. Geurts, and L. Fasotti, "Patients with severe poststroke fatigue show a psychosocial profile comparable to patients with other chronic disease: implications for diagnosis and treatment," *ISRN Neurology*, vol. 2011, Article ID 627081, 8 pages, 2011.
- [56] C. L. Hoang, J.-Y. Salle, S. Mandigout, J. Hamonet, F. Macian-Montoro, and J.-C. Daviet, "Physical factors associated with fatigue after stroke: an exploratory study," *Topics in Stroke Rehabilitation*, vol. 19, no. 5, pp. 369–376, 2012.
- [57] P. E. C. A. Passier, M. W. M. Post, M. J. E. van Zandvoort, G. J. E. Rinkel, E. Lindeman, and J. M. A. Visser-Meily, "Predicting fatigue 1 year after aneurysmal subarachnoid hemorrhage," *Journal of Neurology*, vol. 258, no. 6, pp. 1091–1097, 2011.
- [58] E. K. Stokes, C. O'Connell, and B. Murphy, "An investigation into fatigue post-stroke and its multidimensional nature," *Advances in Physiotherapy*, vol. 13, no. 1, pp. 2–10, 2011.

- [59] A.-H. Almborg, K. Ulander, A. Thulin, and S. Berg, "Discharged after stroke—important factors for health-related quality of life," *Journal of Clinical Nursing*, vol. 19, no. 15-16, pp. 2196–2206, 2010.
- [60] D. Christensen, S. P. Johnsen, T. Watt, I. Harder, M. Kirkevold, and G. Andersen, "Dimensions of post-stroke fatigue: a two-year follow-up study," *Cerebrovascular Diseases*, vol. 26, no. 2, pp. 134–141, 2008.
- [61] G. A. Crosby, S. Munshi, A. S. Karat, E. Worthington, and N. B. Lincoln, "Fatigue after stroke: frequency and effect on daily life," *Disability and Rehabilitation*, vol. 34, no. 8, pp. 633–637, 2012.
- [62] E.-L. Glader, B. Stegmayr, and K. Asplund, "Poststroke fatigue: a 2-year follow-up study of stroke patients in Sweden," *Stroke*, vol. 33, no. 5, pp. 1327–1333, 2002.
- [63] M. A. Kutlubaev, S. D. Shenkin, A. J. Farrall et al., "CT and clinical predictors of fatigue at one month after stroke," *Cerebrovascular Diseases Extra*, vol. 3, no. 1, pp. 26–34, 2013.
- [64] A. Lerdal, L. N. Bakken, E. F. Rasmussen et al., "Physical impairment, depressive symptoms and pre-stroke fatigue are related to fatigue in the acute phase after stroke," *Disability and Rehabilitation*, vol. 33, no. 4, pp. 334–342, 2011.
- [65] N. A. M. M. Maaijwee, R. M. Arntz, L. C. A. Rutten-Jacobs et al., "Post-stroke fatigue and its association with poor functional outcome after stroke in young adults," *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2014.
- [66] G. E. Mead, C. Graham, P. Dorman et al., "Fatigue after stroke: baseline predictors and influence on survival. analysis of data from UK patients recruited in the international stroke trial," *PLoS ONE*, vol. 6, no. 3, Article ID e16988, 2011.
- [67] W. K. Tang, Y. K. Chen, V. Mok et al., "Acute basal ganglia infarcts in poststroke fatigue: an MRI study," *Journal of Neurology*, vol. 257, no. 2, pp. 178–182, 2010.
- [68] W. K. Tang, H. J. Liang, Y. K. Chen et al., "Poststroke fatigue is associated with caudate infarcts," *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 324, no. 1-2, pp. 131–135, 2013.
- [69] M. Suh and S. Choi-Kwon, "Structural equation modeling on quality of life in stroke survivors," *Journal of Korean Academy of Nursing*, vol. 40, no. 4, pp. 533–541, 2010.
- [70] K. M. Michael, J. K. Allen, and R. F. Macko, "Fatigue after stroke: relationship to mobility, fitness, ambulatory activity, social support, and falls efficacy," *Rehabilitation Nursing*, vol. 31, no. 5, pp. 210–217, 2006.
- [71] S. Palmcrantz, L. Widén Holmqvist, and D. K. Sommerfeld, "Young individuals with stroke: a cross sectional study of long-term disability associated with self-rated global health," *BMC Neurology*, vol. 14, no. 1, article 20, 2014.
- [72] K. Koopman, M. Uyttenboogaart, P. C. Vroomen, J. van der Meer, J. de Keyser, and G.-J. Luijckx, "Long-term sequelae after cerebral venous thrombosis in functionally independent patients," *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, vol. 18, no. 3, pp. 198–202, 2009.
- [73] J. Powell, N. Kitchen, J. Heslin, and R. Greenwood, "Psychosocial outcomes at 18 months after good neurological recovery from aneurysmal subarachnoid haemorrhage," *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 75, no. 8, pp. 1119–1124, 2004.
- [74] U. M. Badaru, O. O. Ogwumike, A. F. Adeniyi, and O. O. Olowe, "Variation in functional independence among stroke survivors having fatigue and depression," *Neurology Research International*, vol. 2013, Article ID 842980, 6 pages, 2013.
- [75] J. Y. Park, M. H. Chun, S. H. Kang, J. A. Lee, B. R. Kim, and M. J. Shin, "Functional outcome in poststroke patients with or without fatigue," *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Association of Academic Physiatrists*, vol. 88, no. 7, pp. 554–558, 2009.
- [76] G. Andersen, D. Christensen, M. Kirkevold, and S. P. Johnsen, "Post-stroke fatigue and return to work: a 2-year follow-up," *Acta Neurologica Scandinavica*, vol. 125, no. 4, pp. 248–253, 2012.
- [77] A. Vetkas, T. Lepik, T. Eilat, T. Rätsep, and T. Asser, "Emotional health and quality of life after aneurysmal subarachnoid hemorrhage," *Acta Neurochirurgica*, vol. 155, no. 6, pp. 1107–1114, 2013.
- [78] T. Watt, M. Groenvold, J. B. Bjorner, V. Noerholm, N.-A. Rasmussen, and P. Bech, "Fatigue in the Danish general population. Influence of sociodemographic factors and disease," *Journal of Epidemiology and Community Health*, vol. 54, no. 11, pp. 827–833, 2000.
- [79] L. D. M. N. Terroni, R. Fráguas, M. de Lucia et al., "Importance of retardation and fatigue/interest domains for the diagnosis of major depressive episode after stroke: a four months prospective study," *Revista Brasileira de Psiquiatria*, vol. 31, no. 3, pp. 202–207, 2009.
- [80] H. Naess, L. Lunde, and J. Brogger, "The triad of pain, fatigue and depression in ischemic stroke patients: the bergen stroke study," *Cerebrovascular Diseases*, vol. 33, no. 5, pp. 461–465, 2012.
- [81] H. Ormstad, H. C. D. Aass, K.-F. Amthor, N. Lund-Sorensen, and L. Sandvik, "Serum levels of cytokines, glucose, and hemoglobin as possible predictors of poststroke depression, and association with poststroke fatigue," *International Journal of Neuroscience*, vol. 122, no. 11, pp. 682–690, 2012.
- [82] O. R. F. Smith, K. C. van den Broek, M. Renkens, and J. Denollet, "Comparison of fatigue levels in patients with stroke and patients with end-stage heart failure: application of the fatigue assessment scale," *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 56, no. 10, pp. 1915–1919, 2008.
- [83] B. Y. Tseng, S. A. Billinger, B. J. Gajewski, and P. M. Kluding, "Exertion fatigue and chronic fatigue are two distinct constructs in people post-stroke," *Stroke*, vol. 41, no. 12, pp. 2908–2912, 2010.
- [84] I. G. L. van de Port, G. Kwakkel, M. Bruin, and E. Lindeman, "Determinants of depression in chronic stroke: a prospective cohort study," *Disability and Rehabilitation*, vol. 29, no. 5, pp. 353–358, 2007.
- [85] W.-K. Tang, J.-Y. Lu, V. Mok, G. S. Ungvari, and K.-S. Wong, "Is fatigue associated with suicidality in stroke?" *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 92, no. 8, pp. 1336–1338, 2011.
- [86] F. Duncan, S. Wu, and G. E. Mead, "Frequency and natural history of fatigue after stroke: a systematic review of longitudinal studies," *Journal of Psychosomatic Research*, vol. 73, no. 1, pp. 18–27, 2012.
- [87] I. Muus, D. Christensen, M. Petzold et al., "Responsiveness and sensitivity of the Stroke Specific Quality of Life Scale Danish version," *Disability and Rehabilitation*, vol. 33, no. 25-26, pp. 2425–2433, 2011.
- [88] G. Vincent-Onabajo and A. Adamu, "Impact of poststroke fatigue on health-related quality of life of nigerian stroke survivors," *Journal of Stroke*, vol. 16, no. 3, pp. 195–201, 2014.
- [89] J. M. A. Visser-Meily, M. L. Rhebergen, G. J. E. Rinkel, M. J. van Zandvoort, and M. W. M. Post, "Long-term health-related quality of life after aneurysmal subarachnoid hemorrhage relationship with psychological symptoms and personality characteristics," *Stroke*, vol. 40, no. 4, pp. 1526–1529, 2009.

- [90] S.-Y. Yang and K. H. Kong, "Level and predictors of participation in patients with stroke undergoing inpatient rehabilitation," *Singapore Medical Journal*, vol. 54, no. 10, pp. 564–568, 2013.
- [91] H. Naess, L. Lunde, and J. Brogger, "The effects of fatigue, pain, and depression on quality of life in ischemic stroke patients: the Bergen Stroke Study," *Vascular Health and Risk Management*, vol. 8, no. 1, pp. 407–413, 2012.
- [92] H. Naess, U. Waje-Andreassen, L. Thomassen, H. Nyland, and K.-M. Myhr, "Health-related quality of life among young adults with ischemic stroke on long-term follow-up," *Stroke*, vol. 37, no. 5, pp. 1232–1236, 2006.
- [93] W. K. Tang, J. Y. Lu, Y. K. Chen, V. C. Mok, G. S. Ungvari, and K. S. Wong, "Is fatigue associated with short-term health-related quality of life in stroke?" *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 91, no. 10, pp. 1511–1515, 2010.
- [94] I. G. L. van de Port, G. A. M. van den Bos, M. Voorendt, G. Kwakkel, and E. Lindeman, "Identification of risk factors related to perceived unmet demands in patients with chronic stroke," *Disability and Rehabilitation*, vol. 29, no. 24, pp. 1841–1846, 2007.
- [95] P. E. C. A. Passier, J. M. A. A. Visser-Meily, G. J. E. Rinkel, E. Lindeman, and M. W. M. Post, "Life satisfaction and return to work after aneurysmal subarachnoid hemorrhage," *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, vol. 20, no. 4, pp. 324–329, 2011.
- [96] F. Staub and J. Bogousslavsky, "Fatigue after stroke: a major but neglected issue," *Cerebrovascular Diseases*, vol. 12, no. 2, pp. 75–81, 2001.
- [97] A. H. van Zomeren, W. H. Brouwer, and B. G. Deelman, "Attentional deficits: the riddles of selectivity, speed, and alertness," in *Closed Head Injury: Psychological, Social and Familial Consequences*, pp. 74–107, Oxford University Press, Oxford, UK, 1984.
- [98] M. F. Folstein, S. E. Folstein, and P. R. McHugh, "Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician," *Journal of Psychiatric Research*, vol. 12, no. 3, pp. 189–198, 1975.
- [99] F. Duncan, C. Greig, S. Lewis et al., "Clinically significant fatigue after stroke: a longitudinal cohort study," *Journal of Psychosomatic Research*, vol. 77, no. 5, pp. 368–373, 2014.
- [100] A. Bour, S. Rasquin, A. Boreas, M. Limburg, and F. Verhey, "How predictive is the MMSE for cognitive performance after stroke?" *Journal of Neurology*, vol. 257, no. 4, pp. 630–637, 2010.
- [101] R. Lees, I. Selvarajah, C. Fenton et al., "Test accuracy of cognitive screening tests for diagnosis of dementia and multidomain cognitive impairment in stroke," *Stroke*, vol. 45, no. 10, pp. 3008–3018, 2014.
- [102] A. Kuppuswamy, E. V. Clark, K. S. Sandhu, J. C. Rothwell, and N. S. Ward, "Post-stroke fatigue: a problem of altered corticomotor control?" *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2015.
- [103] B. Johansson and L. Rönnbäck, "Mental fatigue and cognitive impairment after an almost neurological recovered stroke," *ISRN Psychiatry*, vol. 2012, Article ID 686425, 7 pages, 2012.
- [104] A. Chaudhuri and P. O. Behan, "Fatigue and basal ganglia," *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 179, no. 1-2, pp. 34–42, 2000.
- [105] C. A. Robinson, A. Shumway-Cook, M. A. Ciol, and D. Kartin, "Participation in community walking following stroke: subjective versus objective measures and the impact of personal factors," *Physical Therapy*, vol. 91, no. 12, pp. 1865–1876, 2011.
- [106] K. Michael and R. F. Macko, "Ambulatory activity intensity profiles, fitness, and fatigue in chronic stroke," *Topics in Stroke Rehabilitation*, vol. 14, no. 2, pp. 5–12, 2007.
- [107] S. E. Lord, L. Rochester, M. Weatherall, K. M. McPherson, and H. K. McNaughton, "The effect of environment and task on gait parameters after stroke: a randomized comparison of measurement conditions," *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 87, no. 7, pp. 967–973, 2006.
- [108] I. G. van de Port, G. Kwakkel, and E. Lindeman, "Community ambulation in patients with chronic stroke: how is it related to gait speed?" *Journal of Rehabilitation Medicine*, vol. 40, no. 1, pp. 23–27, 2008.
- [109] S. J. Lewis, A. J. Barugh, C. A. Greig et al., "Is fatigue after stroke associated with physical deconditioning? A cross-sectional study in ambulatory stroke survivors," *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 92, no. 2, pp. 295–298, 2011.
- [110] B. Y. Tseng and P. Kluding, "The relationship between fatigue, aerobic fitness, and motor control in people with chronic stroke: a pilot study," *Journal of Geriatric Physical Therapy*, vol. 32, no. 3, pp. 97–102, 2009.
- [111] I. G. L. van de Port, G. Kwakkel, I. van Wijk, and E. Lindeman, "Susceptibility to deterioration of mobility long-term after stroke: a prospective cohort study," *Stroke*, vol. 37, no. 1, pp. 167–171, 2006.
- [112] S. Durcan, E. Flavin, and F. Horgan, "Factors associated with community ambulation in chronic stroke," *Disability and Rehabilitation*, pp. 1–5, 2015.
- [113] A. Kuppuswamy, E. V. Clark, I. F. Turner, J. C. Rothwell, and N. S. Ward, "Post-stroke fatigue: a deficit in corticomotor excitability?" *Brain*, vol. 138, no. 1, pp. 136–148, 2015.
- [114] M. A. Kutlubaev, F. H. Duncan, and G. E. Mead, "Biological correlates of post-stroke fatigue: a systematic review," *Acta Neurologica Scandinavica*, vol. 125, no. 4, pp. 219–227, 2012.
- [115] F. McKechnie, S. Lewis, and G. Mead, "A pilot observational study of the association between fatigue after stroke and C-reactive protein," *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*, vol. 40, no. 1, pp. 9–12, 2010.
- [116] M. Huijts, A. Duits, J. Staals, and R. J. van Oostenbrugge, "Association of vitamin B12 deficiency with fatigue and depression after lacunar stroke," *PLoS ONE*, vol. 7, no. 1, Article ID e30519, 2012.
- [117] H. Ormstad, R. Verkerk, K.-F. Amthor, and L. Sandvik, "Activation of the kynurenine pathway in the acute phase of stroke and its role in fatigue and depression following stroke," *Journal of Molecular Neuroscience*, vol. 54, no. 2, pp. 181–187, 2014.
- [118] L. N. Bakken, K. A. Lee, H. S. Kim, A. Finset, and A. Lerdal, "Sleep-wake patterns during the acute phase after first-ever stroke," *Stroke Research and Treatment*, vol. 2011, Article ID 936298, 7 pages, 2011.
- [119] C. Bassetti, M. S. Aldrich, R. D. Chervin, and D. Quint, "Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke: a prospective study of 59 patients," *Neurology*, vol. 47, no. 5, pp. 1167–1173, 1996.
- [120] C. L. Bassetti and D. M. Hermann, "Sleep and stroke," *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 99, pp. 1051–1072, 2011.
- [121] D. M. Hermann and C. L. Bassetti, "Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke," *Neurology*, vol. 73, no. 16, pp. 1313–1322, 2009.
- [122] W. J. Schuiling, G. J. E. Rinkel, R. Walchenbach, and A. W. de Weerd, "Disorders of sleep and wake in patients after subarachnoid hemorrhage," *Stroke*, vol. 36, no. 3, pp. 578–582, 2005.
- [123] M. Arzt, T. Young, L. Finn, J. B. Skatrud, and T. D. Bradley, "Association of sleep-disordered breathing and the occurrence

- of stroke," *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 172, no. 11, pp. 1447–1451, 2005.
- [124] D. J. Capampangan, K. E. Wellik, J. M. Parish et al., "Is obstructive sleep apnea an independent risk factor for stroke? A critically appraised topic," *Neurologist*, vol. 16, no. 4, pp. 269–273, 2010.
- [125] A. Sterr, K. Herron, D.-J. Dijk, and J. Ellis, "Time to wake-up: sleep problems and daytime sleepiness in long-term stroke survivors," *Brain Injury*, vol. 22, no. 7-8, pp. 575–579, 2008.
- [126] M. Suh, S. Choi-Kwon, and J. S. Kim, "Sleep disturbances after cerebral infarction: role of depression and fatigue," *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 23, no. 7, pp. 1949–1955, 2014.
- [127] H. Naess, L. Lunde, J. Brogger, and U. Waje-Andreassen, "Post-stroke pain on long-term follow-up: the Bergen stroke study," *Journal of Neurology*, vol. 257, no. 9, pp. 1446–1452, 2010.
- [128] A. Westergren, "Nutrition and its relation to mealtime preparation, eating, fatigue and mood among stroke survivors after discharge from hospital—a Pilot Study," *The Open Nursing Journal*, vol. 2, no. 1, pp. 15–20, 2008.

Research Article

Influence of Medication on Fatigue Six Months after Stroke

Amélie Ponchel,^{1,2,3} Julien Labreuche,⁴ Stéphanie Bombois,^{1,3} Christine Delmaire,^{1,5}
Régis Bordet,^{1,2} and Hilde Hénon^{1,3}

¹*Degenerative & Vascular Cognitive Disorders, Univ. Lille, INSERM U1171, 59000 Lille, France*

²*Department of Medical Pharmacology, Univ. Lille, 59000 Lille, France*

³*Department of Neurology, Lille University Hospital, 59000 Lille, France*

⁴*Department of Statistics, EA 2694, Univ. Lille, 59000 Lille, France*

⁵*Department of Neuroradiology, Lille University Hospital, 59000 Lille, France*

Correspondence should be addressed to Amélie Ponchel; amelie.ponchel@gmail.com

Received 10 March 2016; Revised 6 May 2016; Accepted 25 May 2016

Academic Editor: Wayne Feng

Copyright © 2016 Amélie Ponchel et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Poststroke fatigue (PSF) is frequent and affects patients' quality of life. Medication use was hypothesized as being responsible for PSF. Our objective was to evaluate potential relationships between 6-month PSF and medication use at discharge and 6 months after an ischemic stroke. This study is part of STROKDEM, an ongoing longitudinal cohort study, whose main aim is to determine predictors of poststroke dementia. Patients were included within 72 hours after an ischemic stroke and followed up with standardized evaluations. Medication use 7 days and 6 months after stroke was rated, and polypharmacy was defined as the number of categories of treatments received by a patient. PSF was evaluated using the Chalder Fatigue Scale. Medical history, vascular risk factors, depression, anxiety, and sleep disturbances were evaluated. One hundred and fifty-three patients were included: 52.9% presented PSF. PSF at 6 months was not predicted by medication use at discharge nor associated with medication use at month 6. We found severity of PSF to be increased in patients with polypharmacy. Our results suggest that PSF is not a side effect of drugs use, which more reflects presence of disturbances frequently observed after stroke such as depression, anxiety, or sleep disturbances. Clinical study is registered on clinicaltrials.gov (NCT01330160).

1. Introduction

After stroke, 16 [1] to 74% [2] of patients report experiencing pathological fatigue, defined as “a feeling of early exhaustion, weariness, and aversion to effort” [3]. Poststroke fatigue (PSF) was found to be associated with poorer quality of life [2, 4–8] and to have a negative impact on recovery during rehabilitation [9] and return to work [10]. It was also found to be associated with lower functional outcomes [4, 11, 12] and increased mortality [11, 13–15]. A better understanding of PSF could permit developing effective therapeutic approaches, which are still lacking [16].

In the last update of practice guidelines from the Canadian Stroke Best Practices Committees [17], experts advised that “PSF should be screened for common and treatable post-stroke co-morbidities and for medications that are associated with and/or exacerbate fatigue.” In fact, fatigue is a potential

side effect of various drugs [18] and a significant association between fatigue and medication use has been reported in the elderly [19]. Moreover, stroke patients often blame their medications as potential causes of PSF [20], leading to the question of a potential relationship between medications and fatigue complaints after stroke [21, 22].

In a recent systematic review of the literature, we found that medication use could be related to PSF [23]. PSF was found to be more frequent in patients receiving antidepressants [4, 24–26]. However, in three of the four published studies there was no adjustment on depression, which might be an important confounding factor. In the same way, PSF was found to be more frequent in patients receiving analgesics but without adjustment on pain [11, 24] and in patients receiving anxiolytics but without adjustment on anxiety [27]. Other conflicting results were obtained for sleeping pills [11, 28, 29] and antihypertensive drugs [25, 28, 30, 31]. PSF did not

seem to be associated with use of lipid lowering drugs [25, 28, 31], beta-blockers [31], antiacids [25], antiplatelets, and anticoagulants [25, 28].

Thus, few studies have evaluated the potential influence of medications on PSF and their results are inconclusive [23], leading to the need of a more specific assessment of potential associations between medications and PSF, with a controlled follow-up period. The aim of the present study was to evaluate potential relationship between medication use and PSF 6 months after an ischemic stroke.

2. Methods

The present study is a prespecified ancillary study of the STROKDEM project, which is an ongoing observational multicenter hospital-based prospective cohort study. The main aim of STROKDEM is to identify prognostic factors of the onset of dementia or cognitive decline following acute stroke.

This study procedure was approved by the local ethics committee and registered on clinicaltrials.gov (NCT01330160). Patients met a clinical research associate in a face-to-face interview. After explaining the aims of this study, approval was obtained and participants gave written informed content.

2.1. STROKDEM Cohort. In the STROKDEM cohort, patients aged ≥ 18 years with no dementia and admitted for a stroke caused by ischemia or hemorrhage (with brain lesion on magnetic resonance imaging (MRI) performed at patient's admission) within 72 hours of symptom onset are consecutively included after providing written informed consent. Exclusion criteria are (i) prestroke dementia (defined as Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE, [32]) summed score of more than 64), (ii) malformed, traumatic, pure-meningeal, or intraventricular hemorrhage, (iii) patient being under legal care of guardianship, (iv) contraindication for an MRI, (v) inability to speak and understand French language, and (vi) neurological deficits including aphasia severe enough to impact questionnaires and tests understanding.

Upon inclusion, data concerning sociodemographic characteristics, vascular risk factors, and medical history are collected after a face-to-face interview using a structured questionnaire. Clinical severity of stroke is assessed according to the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) [33]. Etiological (imaging, vascular, and cardiac examination) data of the stroke, as well as blood samples to be used to run the pertinent biomarkers of poststroke dementia, are collected. All patients are planned to be followed up at 6, 12, 36, and 60 months. At each of these visits, evaluation of severity of neurological deficits (NIHSS [33]), presence of emotional disorders, fatigue, and functional status is performed according to standardized questionnaires [34–38]. Information about changes in treatment is collected using a structured questionnaire. At each follow-up visit, patients undergo a battery of neuropsychological tests, a cerebral MRI on a 3-Tesla system, and a drawing of blood samples intended for follow-up on the progression of the biomarkers.

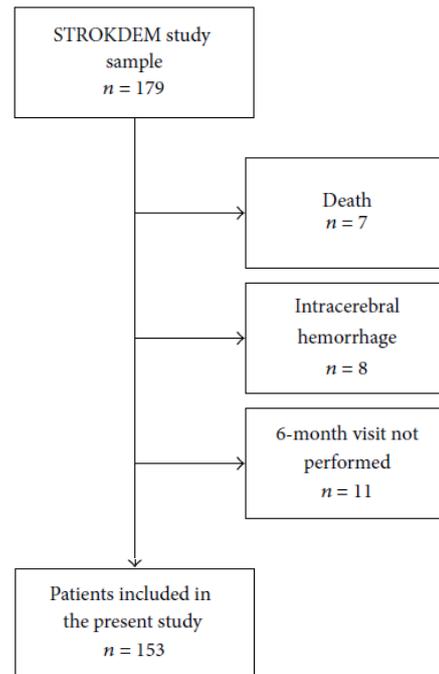


FIGURE 1: Flowchart of the study.

2.2. Study on Poststroke Fatigue. In this ancillary study on PSF, we included from the STROKDEM cohort the first 153 patients with an ischemic stroke admitted in the Stroke Unit of the Lille University Hospital, who had undergone their 6-month visit on July 2015 (see flowchart in Figure 1). For the purpose of our study we have collected the following data extracted from the STROKDEM database: demographic data (age and gender), vascular risk factors (arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, tobacco, and alcohol consumption), medical history with history of coronary heart disease, cancer, depression, and sleep apnea syndrome (based on polysomnographic records), previous stroke, or transient ischemic attack.

Stroke severity was assessed at the 6-month visit using the NIHSS [33]. We dichotomized the sample in two groups: patients without any focal deficit (NIHSS = 0) and patients with remaining focal deficit (NIHSS ≥ 1). Functional status was assessed using the Barthel Index (BI) [34]. Patients were divided in two groups: patients with complete recovery (BI = 100) and patients with residual functional deficit (BI < 100). Infarct location was assessed on MRI performed at the acute phase by a neuroradiologist blinded to clinical data and was defined as right hemispheric, left hemispheric, located in posterior fossa, or multiple.

Poststroke fatigue was assessed by trained vascular neurologists using the French version of the Chalder Fatigue Scale (CFS) [35]. This instrument is a multidimensional scale that evaluates fatigue among two dimensions: physical and mental fatigue. It is a self-report questionnaire with 11 items and a bimodal response system, with scores ranging from 0 to 11. Patients with a score of 4 or more were considered to

have pathological fatigue [35, 39]. CFS scores were used as an ordinal variable to evaluate fatigue severity.

Patients underwent a systematic evaluation by trained neuropsychologists. Symptoms of depression were assessed with the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) [36]. It is a 20-item self-rated questionnaire, with scores ranging from 0 to 60. Poststroke depression was defined as a score of 17 or more in men and 23 or more in women [40]. This scale was demonstrated to have good reliability and validity in stroke patients [41]. Anxiety was evaluated using the Hamilton Anxiety Scale (HAMA), a clinician-administered scale [37]. Scores ranged from 0 to 56, with a score over 6 defined as moderate to severe anxiety. This scale has good psychometric characteristics [42]. Score to item 4 of the HAMA [37] was used to evaluate sleep disturbances. This item covered difficulty in falling asleep, broken sleep, unsatisfying sleep and fatigue on waking, and dreams, nightmares, and night terrors. Patients who scored ≥ 1 to this item were considered as having sleep disturbances. New diagnosis of sleep apnea syndrome was also recorded. Patients with history or new diagnosis of sleep apnea syndrome were considered as having sleep apnea syndrome at 6 months.

Treatment use at hospital discharge (≤ 7 days after stroke onset) and current treatments 6 months after stroke were identified in a case report form using a standardized interview including antihypertensives (angiotensin-converting-enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, calcium antagonists, alpha-blockers, and other central blood pressure medications), beta-blockers, antiplatelet drugs, anticoagulants, statins, antidiabetes medications, antidepressants, anxiolytics, and hypnotics. Each category of treatment was rated as 1 if used by the patient and 0 for nonusers, resulting in number of treatment categories ranging from 0 to 9. Polypharmacy was defined as the number of treatment categories received by one patient.

Other lipid lowering agents (fibrates, ezetimibe), anti-ischemic medications, nitrate derivatives, digoxin, antiarrhythmia medications, antipsychotic drugs, normothymic medications, antiepileptic medications, psychostimulant, hormone treatments, and others (allopurinol, vitamin E, omega 3, etc.) were also collected but not included in this study because they concerned less than 5 patients in the cohort.

2.3. Statistical Analysis. Quantitative variables are expressed as means \pm standard deviation or medians (interquartile [IQR] or range), and categorical variables are expressed as numbers (percentage). Normality of distributions was assessed using histograms and Shapiro-Wilk test. Bivariate comparisons between patients with and without PSF were made using Student's *t*-tests (or Mann-Whitney *U* test for nonnormal distribution) for quantitative variables and Chi-Square tests (or Fisher's exact test when the expected cell frequency was < 5) for categorical variables. Comparisons of medications at discharge and 6 months after stroke were made using McNemar tests. Associations of PSF with type and number of treatment categories used (at discharge and 6 months) were further adjusted for other patient's characteristics associated with PSF (at $p < 0.10$ in bivariate

analyses) using logistic regression models. To avoid case deletion in multivariable analyses due to missing values on depression, anxiety, and sleep disturbances measurements scales (missing in 11 patients with PSF and 6 without), missing data were imputed to missing at random assumption by using regression switching approach (chained equation with $m = 10$ imputations obtained using the R statistical software version 3.03) [43]. Imputation procedure was performed using PSF and all variables listed in Table 1. Logistic regressions estimates obtained in the different imputed data sets were combined using Rubin's rules [44] and adjusted odds ratio (ORs) of PSF per each type and number of medications used were derived from these combined estimates.

Our first analyses were performed using CFS score as binary variable using a prespecified cut-off to define significant fatigue. Further analyses were performed by treating CFS score as an ordinal variable. Bivariate associations with CFS score were studied using Spearman's rank correlation coefficients for quantitative variables and using Mann-Whitney *U* tests for qualitative variables (all binary). Multivariate analyses were made using linear regression models on rank-transformed data.

Statistical testing was done at the two-tailed α level of 0.05. Data were analyzed using the SAS software version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC).

3. Results

Demographic and clinical characteristics of the study population are detailed in Table 1. The mean age of the 153 included patients was 64 ± 13 years (range: 25 to 87) and 60.8% were men. One hundred and twenty-eight (83.7%) patients had a first-ever stroke and 97 (63.4%) had a NIHSS score of 0 at 6 months (median: 0; range: 0–11), corresponding to the absence of residual focal deficit. Six months after stroke onset, 32 (20.9%) were depressed, 64 (41.8%) were anxious, and 79 (51.6%) complained of sleep disturbances. Twelve (7.8%) had a sleep apnea syndrome.

Using a cut-off of CFS score of 4, 81 (52.9%) patients had 6-month PSF, with a median CFS score of 4 (IQR: 1–6). As shown in Table 1, patients with PSF were more frequently depressed ($p = 0.025$) and anxious ($p = 0.003$) and had more often sleep disturbances ($p = 0.005$) than patients without PSF. Nonsignificant between-group differences in gender, history of coronary heart disease, and 6-month BI score were noted.

The type and number of medications used at discharge and 6 months after stroke are described in Table 2 for overall study population and according to presence or not of PSF. Comparing medications at discharge and at 6 months, about 90% of patients received the same categories of drugs (see Table 3). Patients with PSF were more often treated with antidepressants ($p = 0.034$ at discharge and $p = 0.007$ at 6 months) and tended to receive more frequently beta-blockers at 6 months ($p = 0.086$). PSF was associated with polypharmacy ($p = 0.024$ at discharge and $p = 0.020$ at 6 months). After adjustment for between-group difference in demographic and clinical characteristics (i.e., gender, coronary heart disease history, 6-month BI score,

TABLE 1: Demographic and clinical characteristics overall and according to 6-month poststroke fatigue.

	Overall (<i>n</i> = 153)	Poststroke fatigue		<i>p</i> value
		No (<i>n</i> = 72)	Yes (<i>n</i> = 81)	
<i>Demographic variables</i>				
Age, mean ± standard deviation	63.6 ± 12.8	62.3 ± 12.5	64.7 ± 13.1	0.24
Men	93 (60.8)	49 (68.1)	44 (54.3)	0.082
<i>Vascular risk factors</i>				
Hypertension	84 (54.9)	38 (52.8)	46 (56.8)	0.62
Diabetes mellitus	20 (13.1)	7 (9.7)	13 (16.0)	0.25
Dyslipidemia	72 (47.1)	30 (41.7)	42 (51.9)	0.21
Smoking	33 (21.6)	13 (18.1)	20 (24.7)	0.32
Alcohol consumption	15 (9.8)	5 (6.9)	10 (12.3)	0.26
<i>Medical history</i>				
Coronary heart disease	35 (22.9)	12 (16.7)	23 (28.4)	0.085
Previous stroke or transient ischemic attack	25 (16.3)	12 (16.7)	13 (16.0)	0.92
Cancer	14 (9.2)	9 (12.5)	5 (6.2)	0.18
Depression	13 (8.5)	8 (11.1)	5 (6.2)	0.27
<i>Stroke characteristics</i>				
6-month NIHSS, median	0 (0–11)	0 (0–6)	0 (0–11)	0.060
Score ≥ 1	56 (36.6)	21 (29.2)	35 (43.3)	0.072
6-month Barthel Index score = 100 (complete recovery)	137 (89.5)	68 (94.4)	69 (85.2)	0.062
<i>Infarct location</i>				
Right	62 (40.5)	34 (47.2)	28 (34.6)	0.24
Left	64 (41.8)	24 (33.3)	40 (49.4)	
Posterior fossa	21 (13.7)	11 (12.3)	10 (12.3)	
Multiple	6 (3.9)	3 (4.2)	3 (3.7)	
<i>Emotional and sleep disturbances</i>				
Depression	32 (20.9)	10 (13.9)	22 (27.2)	0.025
Anxiety	64 (41.8)	22 (30.6)	42 (51.9)	0.003
Sleep disturbances	79 (51.6)	30 (41.7)	49 (60.5)	0.005
Sleep apnea syndrome	12 (7.8)	5 (6.9)	7 (8.6)	0.70

Values are expressed as number (%) unless otherwise indicated.

depression, anxiety, and sleep disturbances), none of the medication use was associated with PSF, neither at discharge nor 6 months after stroke, with an adjusted OR (95% CI) of 2.13 (0.65–6.98) and 2.08 (0.70–6.14) for antidepressant use at discharge and 6 months and 1.73 (0.80–3.71) for beta-blockers at 6 months. Association between PSF and polypharmacy was not significant at discharge and at 6 months.

We performed additional analyses using the CFS score as an ordinal variable. Multivariate analyses showed a significant association between polypharmacy and CFS score and a tendency for a higher CFS score in patients receiving antidepressants and antihypertensive drugs (Table 4).

4. Discussion

In this study conducted in 153 consecutive patients with minor ischemic stroke, PSF at 6 months did not appear to be predicted by medication use at discharge nor associated with medication use at month 6. We found fatigue severity to be increased in patients with polypharmacy.

To the best of our knowledge, although many patients consider that the fatigue that they experience after stroke is a consequence of their treatment [20], this is the first study to have focused on the potential relationship between PSF and medication at discharge and 6 months after an ischemic stroke. In most previous studies on PSF, medications were not taken into account [23]. In the few studies on PSF that have taken medications into account, bivariate analyses were performed, without systematic adjustments on comorbidities.

Some data in the literature have suggested an association between antidepressant use and PSF [4, 24–26]. We also found antidepressant use to be more frequent in patients with PSF, but this association disappeared after adjustment on confounding variables (depression, anxiety, sleep disturbances, coronary heart disease history, gender, and BI score). This result is consistent with the results of a previous study [4] which reported a significant association between use of antidepressants and fatigue scores 3 months after an ischemic stroke (*n* = 218), which disappeared in a linear regression

TABLE 2: Medication use at discharge and 6 months after stroke onset overall and according to 6-month poststroke fatigue.

	Overall (<i>n</i> = 153)	Poststroke fatigue		<i>p</i> value	OR* (95% CI)	<i>p</i> value*
		No (<i>n</i> = 72)	Yes (<i>n</i> = 81)			
<i>Discharge treatment</i>						
Statin	110 (71.9)	49 (68.1)	61 (75.3)	0.32	1.66 (0.74–3.73)	0.22
Beta-blocker	51 (32.7)	20 (27.8)	30 (37.0)	0.22	1.39 (0.63–3.06)	0.42
Anxiolytic	16 (10.5)	5 (6.9)	11 (13.6)	0.18	1.41 (0.42–4.75)	0.58
Hypnotic	21 (13.7)	8 (11.1)	13 (16.1)	0.38	0.78 (0.25–2.45)	0.68
Antidepressant	20 (13.1)	5 (6.9)	15 (18.5)	0.034	2.13 (0.65–6.98)	0.21
Antihypertensive	110 (71.9)	51 (70.8)	59 (72.8)	0.78	1.17 (0.53–2.58)	0.70
Antidiabetes medications	17 (11.1)	5 (6.9)	12 (14.8)	0.12	1.64 (0.52–5.10)	0.40
Antiplatelet drug	122 (79.7)	59 (81.9)	63 (77.8)	0.52	1.09 (0.44–2.71)	0.85
Anticoagulant	36 (23.6)	16 (22.2)	20 (24.7)	0.72	0.93 (0.39–2.21)	0.86
Number of treatments, median (IQR)	3 (2–4)	3 (2–3)	3 (2–4)	0.024	1.30 (0.92–1.83)	0.14
<i>6-month treatment</i>						
Statin	116 (75.8)	53 (73.6)	63 (77.8)	0.55	1.89 (0.80–4.46)	0.15
Beta-blocker	51 (33.3)	19 (26.4)	32 (39.5)	0.086	1.73 (0.80–3.71)	0.16
Anxiolytic	20 (13.1)	8 (11.1)	12 (14.8)	0.50	0.75 (0.25–2.23)	0.61
Hypnotic	17 (11.1)	8 (11.1)	9 (11.1)	1.00	0.67 (0.20–2.20)	0.51
Antidepressant	26 (17.0)	6 (8.3)	20 (24.7)	0.007	2.08 (0.70–6.14)	0.18
Antihypertensive	124 (81.1)	55 (76.4)	69 (85.2)	0.17	1.92 (0.77–4.78)	0.16
Antidiabetes medications	18 (11.8)	6 (8.3)	12 (14.8)	0.21	1.64 (0.52–5.10)	0.40
Antiplatelet drug	105 (68.6)	51 (70.8)	54 (66.7)	0.58	1.21 (0.54–2.70)	0.64
Anticoagulant	50 (32.7)	21 (29.2)	29 (35.8)	0.38	0.95 (0.42–2.12)	0.90
Number of treatments, median (IQR)	3 (3–4)	3 (2–4)	3 (3–4)	0.020	1.34 (0.94–1.91)	0.11

Values are expressed as number (%) unless otherwise indicated.

* Calculated using logistic regression model adjusted for gender, coronary heart disease history, 6-month Barthel Index score, depression, anxiety, and sleep disturbances (after multiple imputation to handle missing values on covariate).

TABLE 3: Comparison of medications at discharge and 6 months after stroke.

	Discharge, <i>n</i> (%)	6 months, <i>n</i> (%)	Discordance, <i>n</i> (%)	<i>p</i> value*
Statin	110 (71.9)	116 (75.8)	16 (10.5)	0.13
Beta-blocker	50 (32.7)	51 (33.3)	15 (9.8)	0.80
Anxiolytic	16 (10.5)	20 (13.1)	20 (13.1)	0.37
Hypnotic	21 (13.7)	17 (11.1)	14 (9.2)	0.29
Antidepressant	20 (13.1)	26 (17.0)	16 (10.5)	0.13
Antihypertensive	110 (71.9)	124 (81.1)	14 (9.2)	<0.001
Antidiabetes medications	17 (11.1)	18 (11.8)	1 (0.7)	—
Antiplatelet drug	122 (79.7)	105 (68.6)	23 (15.0)	<0.001
Anticoagulant	36 (23.6)	50 (32.7)	20 (13.1)	0.002

* Calculated using McNemar test.

model taking into account depression, prestroke fatigue, and NIHSS score. This suggests that mood disorders and psychological distress could be more relevant to the explanation of PSF than the treatments which have been prescribed to treat these comorbidities. Moreover, fatigue is a symptom of depression, and although PSF is now distinguished as a specific syndrome [45], patients complaining of fatigue could easily be perceived as depressed, leading to more antidepressant use. Therefore, we cannot exclude that some patients receive antidepressant because of PSF. Medical teams should be advised to try to distinguish PSF from depression,

as, until now, antidepressants have failed to show efficacy on PSF [46].

We did not find anxiolytics use to be more frequent in patients with PSF, which is in accordance with two separate studies having included, respectively, 220 [28] and 98 [25] patients from 1 to 27 months after stroke. Wang et al. (2014) [27] found use of benzodiazepines to be independently associated with PSF. However, they evaluated PSF at the acute phase of stroke (at days 13–14 after symptom onset). Moreover, although they took into account depression in their multivariate analysis, they did not consider anxiety.

TABLE 4: Association of the Chalder Fatigue Scale (CFS) score and medication use 6 months after stroke onset.

	Median (IQR) of CFS by use or nonuse of medications		<i>p</i> value*	<i>p</i> value†
	No use	Use		
<i>6-month treatment</i>				
Statin	3 (1–6)	4 (1–6)	0.70	0.23
Beta-blocker	3 (1–6)	4 (2–7)	0.15	0.14
Anxiolytic	4 (1–6)	6 (2.5–9.5)	0.017	0.61
Hypnotic	4 (1–6)	4 (2–6)	0.76	0.66
Antidepressant	3 (1–6)	7 (5–9)	<0.001	0.059
Antihypertensive	1 (0–5)	4 (2–6)	0.033	0.072
Antidiabetes medications	4 (1–6)	4 (2–7)	0.28	0.36
Antiplatelet drug	4 (1–6)	4 (1–6)	0.97	0.23
Anticoagulant	4 (1–6)	4 (1–6)	0.98	0.24
Number of treatments		$\rho = 0.27$	<0.001	0.039

* Unadjusted *p* values (Mann-Whitney *U* test or Spearman Rank Correlation (ρ) for number of treatments).

† Adjusted *p* values on gender, coronary heart disease history, 6-month Barthel Index (<100), depression score, anxiety score, and sleep disturbances (linear regression model on rank-transformed data after handling missing values on covariates by multiple imputation).

Yet, anxiety has been shown to be associated with PSF [23]. Additionally, Galligan et al. have suggested that stroke specific anxiety might be of equal importance to depression in terms of understanding PSF [25].

In our study, hypnotic use did not correlate with PSF, which is in accordance with a previous study which evaluated PSF in the acute phase of stroke [29]. By contrast, patients taking sleeping pills were more fatigued in the Bergen Stroke study in which PSF was assessed 6 to 24 months after stroke or transient ischemic attack [11, 24]. Nevertheless, in the Bergen Stroke study, there was no adjustment on the presence of sleep disorders.

We found a nonsignificant trend for an association between beta-blockers use at 6 months and PSF. As with antidepressants, this marginal association disappeared when taking into account confounding variables, in particular history of coronary heart disease. This is in accordance with a previous study which examined possible associations between beta-blockers use and PSF [31].

In our sample, neither statins nor antihypertensive and antidiabetes medications use was associated with PSF. Negative results were also observed for antiplatelets and anticoagulants. This replicates negative results found by others [25, 28, 31]. We did not find the trend observed in one study including 64 stroke survivors where the proportion of patients taking statins was higher in fatigued patients [31] even though fatigue is known as a side effect of statins [47, 48]. We did not replicate the results of a previous study suggesting use of antihypertensive drugs to be associated with PSF [30], where however only bivariate analysis was performed, without adjustment on potential confounding factors, and where no association was observed between PSF and the number of antihypertensive drugs taken.

Interestingly, polypharmacy was associated with more severe PSF at month 6. This could suggest that the more the comorbidities a patient has, the more likely he/she is to have severe PSF. Another hypothesis could however be that PSF

could be partly induced by complex interactions which can occur when many drugs are administered.

There is to date no gold standard for the measurement of PSF [49]. We used the CFS because it is brief and easy to administer, which was important in our study where patients underwent multiple evaluations. This scale was also demonstrated to be well distinguished from mood evaluations, with a good sensitivity to change [50]. Moreover, this questionnaire has good psychometric properties and was demonstrated to be valid and reliable [35, 39, 51]. A cut-off of 4 is usually used to indicate significant fatigue and to differentiate between fatigue “cases” and “noncases” [35, 39]. This cut-off was used in various studies in chronic fatigue syndrome [52, 53], multiple sclerosis [54], pain [55], and stroke [9] as well as in general population studies [51, 56]. Using a cut-off of 4, we observed PSF in 52.9% of patients in our cohort. This frequency is quite similar to the 56% reported in a previous study using the same scale and cut-off [9]. This frequency is substantially above those reported in healthy young populations (10 to 18%) and older people (22%) [57, 58]. We however used CFS as an ordinal variable to evaluate potential relation between drug use and fatigue severity.

The major strength of our study is its prospective design and the use of standardized evaluations in face-to-face interviews, for the evaluation of PSF but also for the evaluation of mood and anxious disorders, which are important confounding variables, when evaluating the relationship between PSF and medication use, in particular antidepressant and anxiolytic drugs. This prospective design, with planned follow-up visits, also permits evaluating patients who are at the same delay from stroke. This may be of importance as frequency, and perhaps underlying mechanisms of PSF, can vary depending on the delay from stroke [59]. Another strength of this study was that PSF was assessed during neurological examination, which was separate from the neuropsychological evaluation assessing depression and anxiety. This study however has some limitations. First, our

study population is not representative of stroke patients. The inclusion criteria used in the STROKDEM cohort had led to the inclusion of patients with mild neurological deficits. In fact, only one-third of our sample had residual focal deficits at 6 months. Therefore, results cannot be generalized to patients with more severe strokes. Second, our sample size was limited and this could partly explain negative results. We cannot exclude that some associations could have been overlooked due to the lack of adequate statistical power to detect small effects. This is particularly true for antidepressant and antihypertensive drugs: the association between presence of PSF and these categories of treatment was not significant but there was a tendency for more severe fatigue in patients receiving antidepressant or antihypertensive drugs (when analyzing CFS score as a continuous variable). In a posterior power calculation, we calculated the smallest significant between-group difference (expressed as effect size using odd ratio) that our study sample size (81 patients with PSF and 72 without) allowed us to detect with a 80% power. Assuming an exposure prevalence of 20% and 40% in patients without PSF, we could, respectively, detect an OR of 2.74 and 2.49. Third, due to a limited sample size of our cohort and the absence of conclusive evidence in the literature of an association between PSF and lesion site [23, 59], we decided to consider three groups for stroke location (right hemispheric, left hemispheric, and posterior fossa lesions). We did not find any relationship between stroke location and PSF. Moreover, evaluating the influence of stroke lesion on PSF at month 6 was not the scope of our study, whose aim was to evaluate potential relationship between PSF and medication use. There is, from our point of view, no background supporting the idea that this relationship could be modified by stroke location. Finally, in this study, fatigue was not evaluated before stroke and at the acute phase after stroke. As a consequence, we do not have data concerning the time at which fatigue has occurred. This leads to the impossibility to build up a real causality relationship between PSF and medication use. However, the STROKDEM study aims to assess long term cognitive and behavioral outcomes after stroke: our patients are currently followed-up (at 1, 3, and 5 years), which will allow an evaluation of the influence of treatments on persistent fatigue.

In conclusion, we did not find any significant relationship between PSF and any category of medication used at discharge and 6 months after stroke. This suggests that comorbidities, and in particular depression and anxiety, play a more important role than drugs in explaining PSF observed within the first months following stroke. Whether this finding will remain true when considering persistent fatigue remains to be evaluated and our patients are currently followed up with a planned 5-year follow-up period.

Competing Interests

The authors declare that they have no competing interests.

Acknowledgments

The authors thank all their collaborators for this study: clinical research associates (A. M. Bordet, V. Vergriete),

neuropsychologists (V. Chenal, E. Llanes), and neurologists (M. Bodenant, C. Cordonnier, D. Deplanque, N. Dequatre, M. Giro, C. Lucas, S. Moulin, and C. Rossi).

References

- [1] M. Hubacher, P. Calabrese, C. Bassetti, A. Carota, M. Stöcklin, and I.-K. Penner, "Assessment of post-stroke fatigue: the fatigue scale for motor and cognitive functions," *European Neurology*, vol. 67, no. 6, pp. 377–384, 2012.
- [2] I. G. L. van de Port, G. Kwakkel, V. P. M. Schepers, C. T. I. Heinemans, and E. Lindeman, "Is fatigue an independent factor associated with activities of daily living, instrumental activities of daily living and health-related quality of life in chronic stroke?" *Cerebrovascular Diseases*, vol. 23, no. 1, pp. 40–45, 2007.
- [3] F. Staub and J. Bogousslavsky, "Post-stroke depression or fatigue?" *European Neurology*, vol. 45, no. 1, pp. 3–5, 2001.
- [4] Y.-K. Chen, J.-F. Qu, W.-M. Xiao et al., "Poststroke fatigue: risk factors and its effect on functional status and health-related quality of life," *International Journal of Stroke*, vol. 10, no. 4, pp. 506–512, 2015.
- [5] H. Naess, L. Lunde, and J. Brogger, "The effects of fatigue, pain, and depression on quality of life in ischemic stroke patients: The Bergen Stroke Study," *Vascular Health and Risk Management*, vol. 8, no. 1, pp. 407–413, 2012.
- [6] G. Vincent-Onabajo and A. Adamu, "Impact of poststroke fatigue on health-related quality of life of nigerian stroke survivors," *Journal of Stroke*, vol. 16, no. 3, pp. 195–201, 2014.
- [7] A. Lerdal and C. L. Gay, "Fatigue in the acute phase after first stroke predicts poorer physical health 18 months later," *Neurology*, vol. 81, no. 18, pp. 1581–1587, 2013.
- [8] W. K. Tang, J. Y. Lu, Y. K. Chen, V. C. Mok, G. S. Ungvari, and K. S. Wong, "Is fatigue associated with short-term health-related quality of life in stroke?" *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 91, no. 10, pp. 1511–1515, 2010.
- [9] C. Winward, C. Sackley, Z. Metha, and P. M. Rothwell, "A population-based study of the prevalence of fatigue after transient ischemic attack and minor stroke," *Stroke: A Journal of Cerebral Circulation*, vol. 40, no. 3, pp. 757–761, 2009.
- [10] G. Andersen, D. Christensen, M. Kirkevold, and S. P. Johnsen, "Post-stroke fatigue and return to work: a 2-year follow-up," *Acta Neurologica Scandinavica*, vol. 125, no. 4, pp. 248–253, 2012.
- [11] H. Naess, L. Lunde, J. Brogger, and U. Waje-Andreassen, "Fatigue among stroke patients on long-term follow-up. The Bergen Stroke Study," *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 312, no. 1-2, pp. 138–141, 2012.
- [12] N. A. M. M. Maaijwee, R. M. Arntz, L. C. A. Rutten-Jacobs et al., "Post-stroke fatigue and its association with poor functional outcome after stroke in young adults," *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 86, no. 10, pp. 1120–1126, 2015.
- [13] G. E. Mead, C. Graham, P. Dorman et al., "Fatigue after stroke: baseline predictors and influence on survival. analysis of data from UK patients recruited in the international stroke trial," *PLoS ONE*, vol. 6, no. 3, Article ID e16988, 2011.
- [14] E.-L. Glader, B. Stegmayr, and K. Asplund, "Poststroke fatigue: a 2-year follow-up study of stroke patients in Sweden," *Stroke: A Journal of Cerebral Circulation*, vol. 33, no. 5, pp. 1327–1333, 2002.
- [15] H. Naess and H. Nyland, "Poststroke fatigue and depression are related to mortality in young adults: A Cohort Study," *BMJ Open*, vol. 3, no. 3, Article ID 002404, 2013.

- [16] S. Wu, M. A. Kutlubaev, H.-Y. Y. Chun et al., "Interventions for post-stroke fatigue," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 7, Article ID CD007030, 2015.
- [17] G. A. Eskes, K. L. Lancôt, N. Herrmann et al., "Canadian stroke best practice recommendations: mood, cognition and fatigue following stroke practice guidelines, update 2015," *International Journal of Stroke*, vol. 10, no. 7, pp. 1130–1140, 2015.
- [18] D. A. Zlott and M. Byrne, "Mechanisms by which pharmacologic agents may contribute to fatigue," *PM and R*, vol. 2, no. 5, pp. 451–455, 2010.
- [19] F. Soyuer and V. Şenol, "Functional outcome and depression in the elderly with or without fatigue," *Archives of Gerontology and Geriatrics*, vol. 53, no. 2, pp. e164–e167, 2011.
- [20] N. A. Flinn and J. E. Stube, "Post-stroke fatigue: qualitative study of three focus groups," *Occupational Therapy International*, vol. 17, no. 2, pp. 81–91, 2010.
- [21] J. Levine and B. D. Greenwald, "Fatigue in Parkinson disease, stroke, and traumatic brain injury," *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, vol. 20, no. 2, pp. 347–361, 2009.
- [22] M. H. De Groot, S. J. Phillips, and G. A. Eskes, "Fatigue associated with stroke and other neurologic conditions: implications for stroke rehabilitation," *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 84, no. 11, pp. 1714–1720, 2003.
- [23] A. Ponchel, S. Bombois, R. Bordet, and H. Hénon, "Factors associated with poststroke fatigue: a systematic review," *Stroke Research and Treatment*, vol. 2015, Article ID 347920, 11 pages, 2015.
- [24] H. Naess, L. Lunde, and J. Brogger, "The triad of pain, fatigue and depression in ischemic stroke patients: the Bergen Stroke Study," *Cerebrovascular Diseases*, vol. 33, no. 5, pp. 461–465, 2012.
- [25] N. G. Galligan, D. Hevey, R. F. Coen, and J. A. Harbison, "Clarifying the associations between anxiety, depression and fatigue following stroke," *Journal of Health Psychology*, 2015.
- [26] A. Vetkas, T. Lepik, T. Eilat, T. Rätsep, and T. Asser, "Emotional health and quality of life after aneurysmal subarachnoid hemorrhage," *Acta Neurochirurgica*, vol. 155, no. 6, pp. 1107–1114, 2013.
- [27] S.-S. Wang, J.-J. Wang, P.-X. Wang, and R. Chen, "Determinants of fatigue after first-ever ischemic stroke during acute phase," *PLoS ONE*, vol. 9, no. 10, Article ID e110037, 2014.
- [28] S. Choi-Kwon, S. W. Han, S. U. Kwon, and J. S. Kim, "Poststroke fatigue: characteristics and related factors," *Cerebrovascular Diseases*, vol. 19, no. 2, pp. 84–90, 2005.
- [29] A. Lerdal, L. N. Bakken, E. F. Rasmussen et al., "Physical impairment, depressive symptoms and pre-stroke fatigue are related to fatigue in the acute phase after stroke," *Disability and Rehabilitation*, vol. 33, no. 4, pp. 334–342, 2011.
- [30] J. A. Harbison, S. Walsh, and R. A. Kenny, "Hypertension and daytime hypotension found on ambulatory blood pressure is associated with fatigue following stroke and TIA," *Quarterly Journal of Medicine*, vol. 102, no. 2, pp. 109–115, 2009.
- [31] G. A. Crosby, S. Munshi, A. S. Karat, E. Worthington, and N. B. Lincoln, "Fatigue after stroke: frequency and effect on daily life," *Disability and Rehabilitation*, vol. 34, no. 8, pp. 633–637, 2012.
- [32] A. F. Jorm and P. A. Jacomb, "The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): Socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms," *Psychological Medicine*, vol. 19, no. 4, pp. 1015–1022, 1989.
- [33] T. Brott, H. P. Adams, C. P. Olinger et al., "Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale," *Stroke*, vol. 20, no. 7, pp. 864–870, 1989.
- [34] F. I. Mahoney and D. W. Barthel, "Functional evaluation: the barthel index," *Maryland State Medical Journal*, vol. 14, pp. 61–65, 1965.
- [35] T. Chalder, G. Berelowitz, T. Pawlikowska et al., "Development of a fatigue scale," *Journal of Psychosomatic Research*, vol. 37, no. 2, pp. 147–153, 1993.
- [36] L. S. Radloff, "The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population," *Applied Psychological Measurement*, vol. 1, no. 3, pp. 385–401, 1977.
- [37] M. Hamilton, "The assessment of anxiety states by rating," *The British Journal of Medical Psychology*, vol. 32, no. 1, pp. 50–55, 1959.
- [38] J. Rankin, "Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis," *Scottish Medical Journal*, vol. 2, no. 5, pp. 200–215, 1957.
- [39] C. Jackson, "The Chalder Fatigue Scale (CFQ 11)," *Occupational Medicine*, vol. 65, no. 1, p. 86, 2015.
- [40] R. Führer and F. Rouillon, "The French version of CES-D: description and translation of the self-report scale," *Psychiatry & Psychobiology*, vol. 4, pp. 163–166, 1989.
- [41] D. Shinar, C. R. Gross, T. R. Price, M. Banko, P. L. Bolduc, and R. G. Robinson, "Screening for depression in stroke patients: the reliability and validity of the center for epidemiologic studies depression scale," *Stroke*, vol. 17, no. 2, pp. 241–245, 1986.
- [42] W. Maier, R. Buller, M. Philipp, and I. Heuser, "The hamilton anxiety scale: reliability, validity and sensitivity to change in anxiety and depressive disorders," *Journal of Affective Disorders*, vol. 14, no. 1, pp. 61–68, 1988.
- [43] S. van Buuren and K. Groothuis-Oudshoorn, "Mice: multivariate imputation by chained equations in R," *Journal of Statistical Software*, vol. 45, no. 3, pp. 1–67, 2011.
- [44] D. B. Rubin, *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*, John Wiley & Sons, New York, NY, USA, 1987.
- [45] J. L. Ingles, G. A. Eskes, and S. J. Phillips, "Fatigue after stroke," *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 80, no. 2, pp. 173–178, 1999.
- [46] S. Choi-Kwon, J. Choi, S. U. Kwon, D.-W. Kang, and J. S. Kim, "Fluoxetine is not effective in the treatment of poststroke fatigue: a double-blind, placebo-controlled study," *Cerebrovascular Diseases*, vol. 23, no. 2-3, pp. 103–108, 2007.
- [47] S. Cham, M. A. Evans, J. O. Denenberg, and B. A. Golomb, "Statin-associated muscle-related adverse effects: a case series of 354 patients," *Pharmacotherapy*, vol. 30, no. 6, pp. 541–553, 2010.
- [48] B. A. Golomb, M. A. Evans, J. E. Dimsdale, and H. L. White, "Effects of statins on energy and fatigue with exertion: results from a randomized controlled trial," *Archives of Internal Medicine*, vol. 172, no. 15, pp. 1180–1182, 2012.
- [49] A. J. Dittner, S. C. Wessely, and R. G. Brown, "The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers," *Journal of Psychosomatic Research*, vol. 56, no. 2, pp. 157–170, 2004.
- [50] J. Chilcot, S. Norton, M. E. Kelly, and R. Moss-Morris, "The Chalder Fatigue Questionnaire is a valid and reliable measure of perceived fatigue severity in multiple sclerosis," *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 22, no. 5, pp. 677–684, 2016.
- [51] M.-J. Jing, W.-Q. Lin, Q. Wang et al., "Reliability and construct validity of two versions of chalder fatigue scale among the general population in mainland China," *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 13, no. 2, p. 147, 2016.

- [52] K. Mørch, K. Hanevik, A. C. Rivenes et al., "Chronic fatigue syndrome 5 years after giardiasis: differential diagnoses, characteristics and natural course," *BMC Gastroenterology*, vol. 13, no. 1, article 28, 2013.
- [53] P. D. White, K. Goldsmith, A. L. Johnson, T. Chalder, and M. Sharpe, "Recovery from chronic fatigue syndrome after treatments given in the PACE trial," *Psychological Medicine*, vol. 43, no. 10, pp. 2227–2235, 2013.
- [54] K. van Kessel, T. Wouldes, and R. Moss-Morris, "A New Zealand pilot randomized controlled trial of a web-based interactive self-management programme (MSInvigor8) with and without email support for the treatment of multiple sclerosis fatigue," *Clinical Rehabilitation*, vol. 30, no. 5, pp. 454–462, 2016.
- [55] H. Snekkevik, H. R. Eriksen, T. Tangen, T. Chalder, and S. E. Reme, "Fatigue and depression in sick-listed chronic low back pain patients," *Pain Medicine*, vol. 15, no. 7, pp. 1163–1170, 2014.
- [56] S. Roizenblatt, A. L. Souza, L. Palombini et al., "Musculoskeletal pain as a marker of health quality. Findings from the epidemiological sleep study among the adult population of São Paulo city," *PLoS ONE*, vol. 10, no. 11, Article ID e0142726, 2015.
- [57] A. David, A. Pelosi, E. McDonald et al., "Tired, weak, or in need of rest: fatigue among general practice attenders," *British Medical Journal*, vol. 301, no. 6762, pp. 1199–1202, 1990.
- [58] J. H. Loge, O. Ekeberg, and S. Kaasa, "Fatigue in the general Norwegian population: normative data and associations," *Journal of Psychosomatic Research*, vol. 45, no. 1, pp. 53–65, 1998.
- [59] S. Wu, G. Mead, M. Macleod, and T. Chalder, "Model of understanding fatigue after stroke," *Stroke*, vol. 46, no. 3, pp. 893–898, 2015.