



HAL
open science

Troubles de l'humeur post-AVC, caractérisation et détection précoce

Charlotte Cosin

► **To cite this version:**

Charlotte Cosin. Troubles de l'humeur post-AVC, caractérisation et détection précoce. Psychologie et comportements. École pratique des hautes études - EPHE PARIS, 2016. Français. NNT : 2016EPHE3051 . tel-02102167

HAL Id: tel-02102167

<https://theses.hal.science/tel-02102167>

Submitted on 17 Apr 2019

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 Pratique
des Hautes Études

Mention « Systèmes Intégrés, Environnement et Biodiversité »

École doctorale de l'École Pratique des Hautes Études
Laboratoire EPHE / Équipe de Neurobiologie et Vie Quotidienne
Laboratoire INCIA CNRS UMR 5287 / Équipe de Neuroimagerie et Cognition Humaine

TROUBLES DE L'HUMEUR POST-AVC, CARACTERISATION ET DETECTION PRECOCE

Par Charlotte COSIN

Thèse de doctorat de Neurosciences
CNU 16 et 69

Sous la direction de M. SWENDSEN Joël,
Directeur de Recherche CNRS, Directeur d'Etudes Cumulant EPHE

Soutenu le 23 Septembre 2016

Devant un jury composé de :

Mathilde HUSKY, Professeur des Universités, Université de Bordeaux

David CLARYS, Professeur des Universités, Université de Poitiers

Serge TIMSIT, Professeur des Universités Praticien Hospitalier, UBO, CHRU Brest

Imad GHORAYEB, Maître de Conférence des Universités et Praticien Hospitalier, CHU Bordeaux

Igor SIBON, Professeur des Universités Praticien Hospitalier, Université de Bordeaux, CHU Bordeaux

Willy MAYO, Chargé de Recherche, INSERM

Troubles de l'humeur post-AVC, caractérisation et détection précoce

Résumé

L'AVC est la seconde cause de décès et la première cause de handicaps acquis chez l'adulte dans le monde. Au cours des vingt dernières années le traitement en phase aigüe de l'AVC s'est considérablement amélioré. La mortalité post-AVC a alors commencé à diminuer et la proportion de patients survivants avec un handicap léger ou modéré a augmenté. Le suivi à long terme de ces patients a permis de mettre en évidence, chez une proportion importante d'entre-eux, la survenue d'une forte détresse psychologique. Ces troubles de l'humeur réduisent considérablement la qualité de vie post-AVC. La prise en charge principalement axée sur les déficits moteurs, sensoriels ou de langage, commence alors à s'orienter vers la prise en charge psychiatrique des patients. Ces complications restent cependant insuffisamment comprises et leur prise en charge demeure insatisfaisante.

Dans ce contexte, l'objectif de ce travail de thèse a été de mieux décrire les troubles de l'humeur post-AVC et de mettre en évidence, grâce à des outils de mesure objectifs, l'existence de facteurs de risques de leur survenue.

91 patients ont été suivis durant un an et ont répondu à des évaluations cognitives, de l'humeur, du sommeil et/ou du langage.

Les résultats obtenus ont permis d'identifier certaines variables impliquées dans la survenue ou l'évolution de certains troubles post-AVC, par exemple la fragmentation du sommeil avec l'apathie ou la prosodie affective avec la dépression. Les lésions cérébelleuses semblent également liées à la survenus des troubles de l'humeur post-AVC.

Ces résultats s'inscrivent dans une dynamique de recherche de plus en plus importante concernant les troubles de l'humeur post-AVC.

Mots clefs : AVC, troubles de l'humeur, apathie, dépression, anxiété, sommeil, prosodie, cervelet

Post-stroke mood disorders, characterization and early detection

Abstract

Stroke is the second leading cause of death and the leading cause of acquired disability in adults worldwide. Over the last twenty years, treatment in the acute phase of stroke has improved considerably. As a result, post-stroke mortality began to decline and the proportion of surviving patients with mild or moderate disabilities has increased. The long-term monitoring of this category of patients allowed to highlight, in a significant proportion of them, the occurrence of high psychological distress. These mood disorders significantly reduce post-stroke quality of life and, therefore, the assumption that put primary emphasis on the motor deficits, sensory or language now begins to move towards the psychological care of patients. These complications are however still insufficiently understood and their management remains unsatisfactory.

In this context, the objective of this PhD was to better describe these post-stroke mood disorders and highlight, through objective measurement tools, the existence of risk factors for their occurrence.

91 patients were followed during one year after stroke and were evaluated on cognitive assessments, mood state evaluation, sleep recording and language recording.

The results allowed us to better understand the involvement of some variables in the occurrence or progression of some mood disorders, for example sleep fragmentation and post-stroke apathy or affective prosody and post-stroke depression. Cerebellar lesions also appear to be related to the occurrence of post-stroke mood disorders.

These results are part of the increasing research on post-stroke mood disorders.

Keywords: stroke, mood disorders, apathy, depression, anxiety, sleep, prosody, cerebellum

Unité du laboratoire où la thèse a été préparée :

Institut des Neurosciences Cognitives et Intégratives d'Aquitaine, UMR CNRS 5287, EPHE
Bordeaux, dirigé par Jean-René Cazalets,
Bât. 2A - 2ème étage - Case 22, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex
Equipe de Neuroimagerie et Cognition Humaine dirigée par Igor Sibon et Joël Swendsen

Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer ma gratitude à Michèle Allard, Joël Swendsen et Igor Sibon pour m'avoir accueillie au sein de leur équipe et m'avoir permis de réaliser ces travaux de Recherche. Je remercie particulièrement Igor Sibon pour m'avoir également accueillie au sein de son service de Neurologie Vasculaire du CHU, pour avoir pris le temps de me transmettre ses connaissances cliniques et m'avoir fait confiance durant ces trois ans où j'ai évolué au contact de ses patients.

Je tiens à remercier tout particulièrement Willy Mayo, qui m'a encadrée durant tout ce travail de thèse et déjà avant, dès mon Master 1. Je le remercie pour sa pédagogie, sa disponibilité, et également pour avoir su éveiller continuellement ma curiosité scientifique et mon sens critique, m'avoir poussée à souvent me remettre en question pour améliorer mes travaux et enfin je le remercie pour son soutien sans faille et sa capacité à toujours me faire voir les événements sous un œil positif. Sa finesse d'esprit et son sens de l'humour des plus percutants ont été un réel réconfort tout au long de ces cinq ans et je m'estime extrêmement chanceuse d'avoir pu bénéficier d'un tel encadrement de thèse.

Je remercie également les ARC du service de neurologie vasculaire, Sylvain Ledure et Nathalie Heyvang, pour leur grande disponibilité et la patience dont ils ont pu faire preuve avec moi durant les débuts de ma formation quand le monde clinique m'était inconnu et me paraissait bien intimidant. Je remercie particulièrement Nathalie pour la bienveillance dont elle a toujours fait preuve à mon égard, pour sa bonne humeur et sa franchise, et pour le soutien moral qu'elle m'a souvent apporté.

Mes remerciements vont également à l'ensemble de l'équipe de Neuroimagerie et Cognition Humaine pour leurs esprits critiques et formateurs et spécialement à Marion Baillet et Marie Villain, mes partenaires de Thèse au quotidien, pour leur bonne humeur, leurs conseils précieux et leur générosité. Grâce à elles cette aventure qu'est la thèse a été des plus plaisantes.

Mes derniers remerciements, mais pas des moindres, vont à mes parents Corinne Four et Bruno Cosin, mon compagnon Arnaud Tessier, et tous mes amis pour la motivation infinie qu'ils ont su me donner tout au long de ce travail.

SOMMAIRE

Remerciements	6
Sommaire	7
Liste des abréviations.....	10
Liste des figures.....	12
Liste des tableaux.....	13
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION.....	14
PARTIE 1 : ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL.....	16
I. Définition.....	16
II. Etiologie de l'AVC	16
1. Etiologie de l'hémorragie intracérébrale.....	16
2. Etiologie de l'infarctus cérébral	17
III. Facteurs de risque	17
1. Facteurs de risque non modifiables.....	17
2. Facteurs de risque modifiables	18
IV. Conséquences non-motrices de l'AVC	18
1. Troubles cognitifs.....	19
2. Troubles de l'humeur.....	19
PARTIE 2 : TROUBLES DE L'HUMEUR POST-AVC	20
I. Rappel sur la Classification des Troubles de l'Humeur	21
1. American Psychiatric Association's (APA), DSM-IV-TR	21
a. Dépression	21
b. Apathie.....	22
c. Anxiété.....	22
d. Autres troubles	23
e. DSM-5	23
2. Classification CIM-10 des troubles mentaux et des troubles du comportement..	24
a. Dépression	24
b. Apathie.....	25
c. Anxiété.....	25
3. Critique du DSM, approche RDoC.....	27
II. Troubles de l'Humeur post-AVC.....	28
1. Dépression post-AVC	28
a. Caractéristiques cliniques et diagnostiques	28
b. Prévalence	29
c. Evolution clinique et conséquences	29
d. Facteurs de risque	30
e. Physiopathologie et biomarqueurs	31
f. Prise en charge et traitement.....	32
2. Apathie post-AVC.....	33
a. Caractéristiques cliniques et diagnostiques	33
b. Prévalence	34
c. Facteurs de risque	35
d. Prise en charge et traitement.....	36

3.	Anxiété post-AVC	36
a.	Caractéristiques cliniques et diagnostiques	36
b.	Prévalence	36
c.	Evolution clinique et conséquences	37
d.	Facteurs de risque	37
e.	Physiopathologie	37
f.	Prise en charge et traitement.....	38
PARTIE 3 : OBJECTIFS DE LA RECHERCHE		39
I.	Problématique.....	39
II.	Objectifs	39
CHAPITRE 2 : PARTIE EXPERIMENTALE		40
PARTIE 1 : CARACTERISATION DE LA POPULATION POST-AVC DE L'ETUDE		41
I.	Recrutement des patients.....	41
II.	Procédure	42
III.	Groupe d'étude	43
1.	Données démographiques	43
a.	A l'inclusion.....	43
b.	Trois mois après l'AVC	43
c.	Un an après l'AVC	43
2.	Données IRM.....	44
3.	Données psychométriques	45
a.	A l'inclusion.....	45
b.	Trois mois après l'AVC	45
c.	Un an après l'AVC	46
4.	Données de sommeil	47
a.	Acquisition des données.....	47
b.	A l'inclusion.....	49
c.	Trois mois après l'AVC	50
d.	Un an après l'AVC	50
e.	Evolution des paramètres au cours du temps.....	50
5.	Données EMA.....	53
a.	Présentation de la méthode et acquisition des données.....	53
b.	Trois mois après l'AVC	54
c.	Un an après l'AVC	59
6.	Données prosodiques	59
a.	A l'inclusion.....	60
b.	Trois mois après l'AVC	60
PARTIE 2 : DETECTION PRECOCE DES THPA		62
I.	Détection précoce de l'apathie post-AVC.....	62
1.	Mesure objective du sommeil	62
2.	Troubles du rythme circadien de veille/sommeil comme facteur de risque de la survenue d'une apathie post-AVC.	70
II.	Détection précoce de la dépression post-AVC.....	77

PARTIE 3 : CARACTERISATION ANATOMOPHYSIOLOGIQUE DES TROUBLES DE L'HUMEUR POST-AVC, IMPLICATION POSSIBLE DU CERVELET	86
---	----

CHAPITRE 3 : DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES 106

I. Discussion Générale	107
1. Epidémiologie	107
2. Détection précoce des THpA	108
a. Sommeil	108
b. Prosodie affective	109
c. Localisation de la lésion vasculaire.....	109
3. Limitations.....	110
4. Apport méthodologique	110
5. Conclusion.....	111
II. Perspectives	112
 Annexes.....	 114
 Bibliographie	 124

Liste des abréviations

AD : Activité Diurne
AES : Apathy Evaluation Scale
AIT : Accident Ischémique Transitoire
AN : Activité Nocturne
APA : American Psychiatric Association's
AS : Apathy Scale
AT : Activité Totale
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BDI : Beck Depression Inventory
BDNF : Facteur Neurotrophique Dérivé du Cerveau (Brain-derived neurotrophic factor)
CIM : Classification Internationale des Maladies
DMN : Default Mode Network
DS : Durée de Sommeil
DSM : manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux
DVB : Degree of Voice Breaks
ECT : Electroconvulsivothérapie
EMA : Ecological Momentary Assessment (Evaluation Ecologique en Vie Quotidienne)
ERC : Essai Randomisé Contrôlé
ES : Efficacité de sommeil
F0 : Fréquence fondamentale de la voix
HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale
HADS_A : Hospital Anxiety and Depression Scale, sous score d'anxiété
HADS_D : Hospital Anxiety and Depression Scale, sous score de dépression
HDRS : Hamilton Depression Rating Scale
HI : Hémorragie Intracérébrale
IA : Apathy Inventory
IC : Infarctus cérébral
IF : Index de Fragmentation
IS : Stabilité Inter-jours
ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
IV : Variabilité Intra-jour
LARS : Lille Apathy Rating Scale
MINI : Mini International Neuropsychiatric Interview
MMSE : Mini Mental State Examination

MoCA : Montreal Cognitive Assessment

MR : Micro-Réveils

NIHSS : National Institutes of Health Stroke Scale

NIMH : National Institute of Mental Health

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RA : Amplitude Relative

RDoC : Research Domain Criteria

RMS : Rankin Modified Scale

SAOS : Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil

TAG : Trouble d'Anxiété Généralisée

THpA : Troubles de l'Humeur post-AVC

TMS : Transcranial Magnétique Stimulation (Stimulation Magnétique Transcranienne)

TOAST : Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

TPL : Temps Passé au Lit

UNV : Unités spécialisées de Neurologie Vasculaire

VCI : Vascular Cognitive Impairment

Liste des figures

- Figure 1. Procédure de l'étude 42
- Figure 2. Répartition des patients par tranche d'âge..... 43
- Figure 3. IRM clinique d'un patient AVC. 44
- Figure 4. Evolution des THpA durant l'année après l'AVC 46
- Figure 5. Extrait d'un actogramme..... 47
- Figure 6. Paramètres de rythmicité circadienne 49
- Figure 7. Paramètres de sommeil 49
- Figure 8. Résultat de l'analyse en composantes principales des variables d'humeur EMA 56
- Figure 9. Corrélacion de Pearson entre les valeurs de l'index HUM et les scores à l'HADS..... 57
- Figure 10. Corrélacion de Pearson entre les valeurs de l'index APA et les scores à l'IA 58

Liste des tableaux

- Tableau 1. Données d'imagerie cérébrale à l'inclusion 45
- Tableau 2. Données psychométriques trois mois après l'AVC..... 45
- Tableau 3. Données psychométriques un an après l'AVC..... 46
- Tableau 4. Données actimétriques à l'inclusion..... 50
- Tableau 5. Données actimétriques trois mois après l'AVC 50
- Tableau 6. Données actimétriques un an après l'AVC 50
- Tableau 7. Moyennes des différents paramètres actimétriques au cours du temps 51
- Tableau 8. Effet temps sur les paramètres d'activité brute acquis par actimétrie..... 51
- Tableau 9. Effet temps sur les paramètres de rythmicité circadienne acquis par actimétrie . 51
- Tableau 10. Effet temps sur les paramètres de sommeil acquis par actimétrie..... 52
- Tableau 11. Effet temps et THpA sur les paramètres d'intérêt acquis par actimétrie 52
- Tableau 12. Données EMA trois mois après l'AVC 55
- Tableau 13. Corrélation de Pearson entre les valeurs de l'index HUM et les scores à l'HADS 57
- Tableau 14. Corrélation de Pearson entre les valeurs de l'index APA et les scores à l'IA 58
- Tableau 15. Données EMA un an après l'AVC..... 59
- Tableau 16. Effet temps sur les index EMA moyens 59
- Tableau 17. Paramètres prosodiques en récit libre à l'inclusion 60
- Tableau 18. Paramètres prosodiques en lecture à l'inclusion 60
- Tableau 19. Paramètres prosodiques en récit libre trois mois après l'AVC..... 61
- Tableau 20. Paramètres prosodiques en lecture trois mois après l'AVC 61
- Tableau 21. Effet temps sur les paramètres prosodiques post-AVC durant un récit libre 61
- Tableau 22. Effet temps sur les paramètres prosodiques post-AVC durant une lecture 61

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

Ces dernières années le vieillissement de la population n'a cessé d'augmenter et avec lui le nombre d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) qui deviennent ainsi un problème sociétal majeur. On compte aujourd'hui environ 130 000 nouveaux AVC par an en France (Ministère de la Santé et des Sports, 2009), dont les conséquences sont le plus souvent graves et invalidantes. L'AVC est la seconde cause de décès et la première cause de handicaps acquis chez l'adulte dans le monde (Donnan et al., 2008). Au cours des vingt dernières années le traitement en phase aigüe de l'AVC s'est considérablement amélioré, notamment grâce au développement des Unités spécialisées de Neurologie Vasculaire (UNV) et à l'utilisation de la thrombolyse/thrombectomie. En conséquence la mortalité post-AVC a commencé à diminuer et la proportion de patients survivants avec un handicap léger ou modéré a augmenté (Béjot et al., 2016). Le suivi à long terme de cette catégorie de patients post-AVC a permis de mettre en évidence, chez une proportion importante d'entre-eux, la survenue d'une forte détresse psychologique et de nombreux troubles psychiatriques (Hackett et al., 2014).

Les complications psychiatriques de l'AVC restent cependant encore insuffisamment identifiées et leur prise en charge demeure insatisfaisante. En dépit d'une prise de conscience croissante de l'existence de ces troubles par les équipes médicales, le personnel soignant des UNV n'est que très rarement formé au dépistage et à la gestion des troubles émotionnels et comportementaux ce qui entrave leur reconnaissance et leur prise en charge optimale (Ferro et al., 2016). Les troubles de l'humeur post-AVC (THpA) les plus fréquents sont l'anxiété, observée chez plus de la moitié des patients dans la phase aigüe de l'AVC ainsi que l'apathie et la dépression, observées chacune respectivement chez plus d'un tiers des patients dans la phase chronique de l'AVC, avec un pic de prévalence entre le troisième et le quatrième mois (Hackett and Anderson, 2005). Ces troubles de l'humeur ont un impact négatif sur la qualité de vie des patients et de leur entourage, ils minorent la capacité de réinsertion des patients, ainsi que sur leur récupération fonctionnelle et/ou cognitive (Broomfield et al., 2014; Hama et al., 2011). Le diagnostic de ces THpA est à l'heure actuelle encore sous-estimé, d'une part à cause de leur relative discrétion à côté des handicaps comorbides acquis, et d'autre part à cause de l'absence d'outil clinique adapté pour leur détection (Clarke et al., 2011).

PARTIE 1 : ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL

I. Définition

L'AVC est classiquement décrit comme « un déficit d'apparition brutale d'une fonction cérébrale focale sans autre cause apparente qu'une cause vasculaire ». Il est une complication soudaine d'une maladie cardiaque ou vasculaire évoluant parfois depuis des années et résulte d'un défaut d'irrigation d'une ou de plusieurs régions cérébrales entraînant une altération tissulaire, moléculaire et fonctionnelle au niveau d'un territoire artériel lésé. Ce déficit focal peut affecter un ou plusieurs modes d'une ou plusieurs fonctions cérébrales, avec un pattern lésionnel restreint. La gravité et la diversité des déficits seront donc liés à l'étendue et/ou la localisation de la zone lésée.

On distingue 2 mécanismes physiopathologiques :

- L'hémorragie intracérébrale (HI) qui représente 20% des AVC et qui résulte de la rupture d'une artériole cérébrale.
- L'infarctus cérébral (IC) ou accident ischémique, qui représente 80% des AVC et qui est la conséquence de l'obstruction d'une artère cérébrale. On réserve le terme d'IC aux infarctus cérébraux constitués par comparaison aux Accidents Ischémiques Transitoires (AIT) qui en représentent seulement 1/3. Ils partagent les mêmes étiologies, les mêmes facteurs de risque et sont l'expression d'une seule maladie, mais se différencient, sur le plan clinique, par la durée d'évolution des symptômes qui sera inférieure à 1 heure dans le cas d'un AIT et au-delà pour un IC. L'IRM cérébrale permettra de distinguer l'IC (présence d'une lésion constituée), de l'AIT (absence d'une lésion constituée).

II. Etiologie de l'AVC

1. Etiologie de l'hémorragie intracérébrale

L'hypertension artérielle est actuellement considérée comme le premier facteur de risque d'AVC hémorragiques et serait responsable de plus de 70% d'entre eux (Qureshi et al., 2009). Les lésions de lipohyalinose et les microanévrismes eux-mêmes induits par l'hypertension artérielle chronique seraient à l'origine de l'hémorragie intracérébrale. Par ailleurs, l'angiopathie amyloïde, les malformations vasculaires ou les traitements anticoagulants, sont autant de facteurs pouvant favoriser la survenue d'un AVC hémorragique.

2. Etiologie de l'infarctus cérébral

La classification officielle des infarctus cérébraux par leur étiologie est la classification TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Elle regroupe les AVC ischémiques en 5 classes en fonction de leur cause (Adams, Bendixen et al. 1993) :

1 - L'athérosclérose des grosses artères représente 25-30% des IC (Kolominsky-Rabas et al., 2001). L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) la définit comme une association variable de remaniements de la paroi des artères de gros et moyen calibre avec accumulation locale de lipides, de glucides, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires. Il en résulte une dégénérescence de la paroi artérielle avec une altération de l'endothélium et une diminution du calibre de la lumière vasculaire.

2 – L'occlusion des petites artères (IC lacunaire) constitue 25-30% des IC et se traduit par une lésion de taille inférieure à 15 mm (Kolominsky-Rabas et al., 2001). Elle est, le plus souvent, la conséquence d'une altération de la structure des petites artères (lipohyalinose ou microangiopathie) sous l'influence principalement de l'hypertension artérielle.

3 – L'IC cardio-embolique représente 20% des IC (Kolominsky-Rabas et al., 2001). Le thrombus (caillot), formé au niveau du cœur, va migrer dans les troncs supra-aortiques et obstruer une artère cérébrale provoquant ainsi un IC. La cardiopathie emboligène la plus fréquente est la fibrillation auriculaire.

4 – L'IC secondaire à d'autres causes déterminées. Il s'agit d'IC de causes rares (coagulopathies, artérites, ou causes accidentelles) et correspond à 2 % des IC (Kolominsky-Rabas et al., 2001).

5 – L'IC de cause indéterminée ou cryptogénique (Kolominsky-Rabas et al., 2001). Ce sont des infarctus sans étiologie définie malgré une évaluation clinique complète. Ils représentent 20-25% des IC.

III. Facteurs de risque

1. Facteurs de risque non modifiables

Il existe cinq principaux facteurs de risque non modifiables concernant la survenue d'un AVC parmi lesquels le plus important est l'âge. En vieillissant, les risques de maladies vasculaires augmentent et bien que les AVC puissent survenir à tout âge, ils sont nettement plus fréquents chez les personnes de 65 ans et plus (de Peretti, 2012). On considère, en effet, qu'environ 75% des patients ont plus de 65 ans (Ministère de la Santé et des Sports, 2009). D'autre part, le sexe est également un facteur de risque et de nombreuses études épidémiologiques ont montré que chez les sujets jeunes, les femmes sont moins à risque que les hommes (Smajlović, 2015). Les hommes courent davantage de risques de souffrir de maladies cardiaques à partir de 45 ans, tandis que les femmes sont plus à risque post-ménopause, c'est-à-dire plutôt après 55 ans (de Peretti, 2012).

Les antécédents familiaux sont également un facteur de risque de plus en plus étudié et il a récemment été confirmé l'implication de facteurs de risque génétiques. Le polymorphisme allélique des gènes codant pour des protéines régulatrices du cycle cellulaire (CDKN2A et CDKN2B) serait par exemple associé à une plus grande probabilité de survenue d'un AVC ischémique (Ovbiagele and Nguyen-Huynh, 2011).

2. Facteurs de risque modifiables

Il existe de très nombreux facteurs de risque modifiables impliqués dans la survenue d'un AVC, dont l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, la sédentarité et l'obésité qui sont les quatre facteurs les plus impactants (O'Donnell et al., 2010). Les troubles cardiaques, tels que la fibrillation auriculaire par exemple, le diabète, la dépression, le tabagisme et la consommation excessive d'alcool sont également des facteurs de risque bien connus de la survenue d'un AVC (O'Donnell et al., 2010). Cependant, tous ces facteurs pourraient être atténués par un suivi médical et de meilleures habitudes de vie.

IV. Conséquences non-motrices de l'AVC

Actuellement on considère que le taux de décès à un an après un AVC ischémique est de 20% tandis qu'il s'élève à près de 55% après un AVC hémorragique (Balami and Buchan, 2012; Balami et al., 2011). Chez les patients survivants on peut observer que l'AVC est, dans plus de la moitié des cas, à l'origine de graves complications, motrices, de langage ou encore comportementales (Langhorne et al., 2000). Ces complications et leur(s) impact(s) sur le patient peuvent être évalués en routine clinique à l'aide de batteries validées tels que le *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)(Brott et al., 1989) et le *Rankin Modified Scale* (RMS)(Bonita and Beaglehole, 1988). La nature et la sévérité de ces complications dépendent en grande partie du territoire artériel impliqué et de l'étendue de la lésion cérébro-vasculaire. De plus, aujourd'hui avec les avancées médicales et l'amélioration de la prise en charge des patients, la proportion de personnes qui récupèrent physiquement totalement de leur AVC augmente et dévoile une nouvelle catégorie de complications. En effet, au-delà de ces handicaps lourds bien connus et depuis longtemps étudiés, il est souvent difficile pour les patients, même sans handicap fonctionnel, de retrouver une vie normale ou de reprendre leur travail à cause de la survenue de troubles plus insidieux tels que des déficits cognitifs progressifs ou des changements de l'humeur (Gottesman and Hillis, 2010; Planton et al., 2012).

1. Troubles cognitifs

On estime qu'approximativement 80% des patients vont développer des troubles cognitifs dans la phase aigüe de l'AVC (Burton and Tyson, 2015). Dans l'année suivant l'AVC il se peut que, pour certains patients, les troubles cognitifs régressent spontanément et on estime qu'entre 40% et 70% des patients vont conserver ces troubles dans la phase chronique de l'AVC (Burton and Tyson, 2015). Cette diminution des troubles pourrait être expliquée par les processus de neuroplasticité cérébrale (Johansson, 2000). Les troubles cognitifs peuvent être cooccurrents avec des handicaps moteurs ou bien isolés mais dans tous les cas ils sont un réel frein à la reprise d'une vie indépendante (Leśniak et al., 2008). Un des cas les plus caractéristiques des troubles cognitifs post-AVC est la démence vasculaire qui se développe chez environ 10% des patients suite à un premier AVC et jusqu'à 30% des patients dans le cas d'une récurrence (Burton and Tyson, 2015).

L'ensemble des fonctions cognitives peut être altérée par l'AVC mais les troubles cognitifs les plus fréquents concernent surtout le déficit attentionnel, l'aphasie non-motrice et la mémoire à court-terme, avant les troubles exécutifs, la mémoire à long terme et la mémoire de travail (Hommel et al., 2013; Leśniak et al., 2008). Ces troubles sont très nombreux et variés et peuvent parfois être rassemblés sous l'appellation VCI, Vascular Cognitive Impairment (Wentzel et al., 2001). L'ensemble de ces déficits cognitifs complexifie énormément la prise en charge des patients car les entretiens cliniques deviennent en grande partie irréalisables (Leśniak et al., 2008). De ce fait, bien que ces troubles concernent une proportion importante de la population post-AVC, pour des raisons de faisabilité la plupart des protocoles les évaluant sont contraints d'exclure les patients les plus lourdement touchés. Le niveau cognitif des patients peut classiquement être évalué en routine clinique par des échelles psychométriques telles que la *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA)(Nasreddine et al., 2005) et le *Mini Mental State Examination* (MMSE)(Folstein et al., 1975).

La physiopathologie des troubles cognitifs post-AVC est encore peu connue et l'étude de leur lien avec la localisation des lésions cérébro-vasculaires est complexe et sujette à débats (Hope et al., 2013; Marchina et al., 2011). Cependant, les nouvelles techniques d'acquisition en IRM, telles que l'imagerie du tenseur de diffusion ou l'IRM fonctionnel, permettent l'étude plus détaillée de ces questions et récemment il a été mis en évidence que l'importance de ces troubles pourrait bien être en lien avec la localisation de la lésion cérébrale (Munsch et al., 2016).

2. Troubles de l'humeur

Ce n'est que plus récemment que les recherches ont commencé à s'intéresser aux THpA (Ferro et al., 2016; Hackett et al., 2014). C'est sur ces troubles que ce travail de thèse a porté.

PARTIE 2 : TROUBLES DE L'HUMEUR POST-AVC

Les THpA sont délicats à caractériser. En effet, bien que les troubles de l'humeur soient de façon générale très bien décrits (manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux (DSM), Classification Internationale des Maladies (CIM), etc ...) leur survenue suite à un AVC est moins bien caractérisée. Malgré l'intérêt croissant vis à vis de ce problème clinique majeur les études menées sont souvent trop hétéroclites pour être comparées, n'apportant globalement pas de données précises exploitables.

Le diagnostic des troubles psychiatriques, lorsque ceux-ci surviennent après un AVC, nécessite autant si ce n'est plus l'expertise d'un clinicien qualifié tel qu'un psychiatre, que lors de leur survenue dans un autre cadre. Le clinicien est le seul capable de dissocier les symptômes somatiques (tels que la fatigue, le retard psychomoteur, les troubles de l'appétit, etc ...) liés à l'AVC, des symptômes propres aux troubles de l'humeur. Cette distinction n'étant pas aisée, les échelles psychométriques utilisées en routine clinique ne peuvent pas suffire à établir le diagnostic. Elles ne doivent être utilisées que pour repérer les patients qu'il faudra orienter vers un entretien neuropsychologique ou pour compléter l'évaluation en vue de quantifier la sévérité des symptômes dépressifs (Ferro et al., 2016); quantification indispensable dans les études car elle seule permet par exemple d'évaluer l'évolution d'un symptôme au cours du temps ou de comparer l'intensité du dit symptôme entre deux groupes de patients. Un problème majeur concernant les données actuellement disponibles, en termes de prévalence et d'évolution des THpA, est que la plupart des études n'emploie que les échelles pour étudier la population, à la fois pour évaluer le degré de gravité des symptômes mais aussi préalablement pour poser le diagnostic de THpA, ce qui en soi peut être un biais très important. Un autre problème clinique important pour le diagnostic de ces troubles est le délai d'apparition des troubles qui n'est pas immédiat (Hackett et al., 2014). De ce fait une part importante des patients qui vont potentiellement développer le trouble sera déjà sortie d'institution à ce moment-là et ces patients ne seront donc pas répertoriés et suivis dans les études épidémiologiques, d'où l'intérêt majeur de proposer un suivi à long terme aux personnes victimes d'AVC. Ce problème considérable pour la prise en charge des patients justifie les recherches de plus en plus nombreuses ayant pour but d'identifier des facteurs de risque de la survenue de THpA (Cosin et al., 2015; Sagen et al., 2010; Villain et al., 2016a; Yang et al., 2013).

Il existe de nombreux troubles de l'humeur mais ce travail de thèse sera centré sur les troubles de l'humeur les plus fréquents après un AVC, c'est à dire la dépression (Villain et al., 2016b), l'apathie (Cosin et al., 2015) et l'anxiété (Campbell Burton et al., 2013).

I. Rappel sur la Classification des Troubles de l'Humeur

1. American Psychiatric Association's (APA), DSM-IV-TR

Le DSM est le recueil de référence concernant la caractérisation clinique des troubles de l'humeur. A l'heure actuelle les cliniciens utilisent sa cinquième édition publiée en 2013. Cependant, parce que la plupart des articles se réfèrent encore à la quatrième édition c'est sur cette version que nous allons nous appuyer. Nous ne présenterons qu'en dernier point les modifications apportées dans le DSM-5.

a. Dépression

Il est d'abord question de présenter ce qu'est un épisode dépressif majeur, dont la présence sera par la suite un critère diagnostique capital pour définir la présence et la catégorie du trouble dépressif. Le sujet présentant un épisode dépressif majeur est caractérisé par une humeur dépressive et une perte d'intérêt ou de plaisir pour presque toutes les activités pendant au moins deux semaines. Le sujet peut notamment se dire triste, déprimé, sans espoir ou sans courage, « au trente sixième dessous¹ » et présenter une irritabilité accrue. Ajouté à cela, le sujet présente également au moins quatre symptômes parmi un changement d'appétit ou de poids, des modifications de son sommeil, des perturbations de son activité psychomotrice, une réduction de son énergie, la survenue d'idées de dévalorisation ou de culpabilité, des difficultés à penser ou à se concentrer et prendre des décisions, la récurrence d'idées de mort ou suicidaires voire de plan ou de tentatives de suicide. Durant les deux semaines nécessaires au diagnostic de l'épisode dépressif majeur ces symptômes doivent être ressentis ou observés presque en continu tous les jours. L'épisode est accompagné d'une souffrance cliniquement significative et/ou d'une altération du fonctionnement social ou professionnel du sujet. Un interrogatoire soigneux, mené par un clinicien expert, est essentiel pour mettre en évidence les symptômes. En effet, les réponses du sujet peuvent souvent être altérées par des difficultés de concentration, des troubles de la mémoire et une tendance à nier, à sous-estimer ou à expliquer autrement les symptômes. Cette évaluation peut être d'autant plus complexe si les symptômes surviennent chez un sujet souffrant d'une affection médicale générale et pour lequel certains symptômes de l'affection pourraient être identiques.

Les troubles dépressifs se divisent en trois sous-catégories, le trouble dépressif majeur, le trouble dysthymique et le trouble dépressif non spécifié.

Le trouble dépressif majeur se caractérise par la survenue consécutive de plusieurs épisodes dépressifs majeurs. La sévérité des épisodes est notée selon quatre degrés : léger, moyen, sévère sans caractéristique psychotique, sévère avec caractéristiques psychotiques. Pour les trois premiers stades

¹ Expression tirée de la version française du DSM-IV-TR

de sévérité, l'évaluation se base sur la sévérité des symptômes, leur degré d'incapacité fonctionnelle et leur degré de souffrance.

Le trouble dysthymique se caractérise par une humeur dépressive chronique, le sujet se décrit comme triste et « au trente-sixième dessous », qui survient plus d'un jour sur deux pendant au moins deux ans. Durant cette période le sujet présente également au moins deux symptômes parmi une perte d'appétit ou une hyperphagie, une insomnie ou une hypersomnie, une baisse d'énergie ou de la fatigue, une faible estime de lui-même, des difficultés pour se concentrer et prendre des décisions ainsi qu'un sentiment de perte d'espoir. Ils peuvent parfois également faire part d'une baisse de leur intérêt et d'autocritique. Au cours de la période de deux ans les intervalles de temps sans aucun symptôme ne doivent pas dépasser plus d'un mois et aucun épisode dépressif majeur ne doit survenir, sinon il s'agit d'un trouble dépressif majeur. Une fois la période des deux ans initiaux passée les épisodes dépressifs majeurs peuvent se surajouter au trouble dysthymique.

Les troubles dépressifs non spécifiés comprennent le trouble dysphorique prémenstruel, le trouble dépressif mineur, le trouble dépressif bref récurrent, le trouble dépressif post-psychotique de la Schizophrénie, l'épisode dépressif majeur surajouté à un trouble délirant et toutes les situations où un trouble dépressif est présent d'après le clinicien mais pour lequel ce dernier ne peut déterminer s'il est primaire, dû à une affection médicale générale ou induit par une substance.

b. Apathie

Le concept d'apathie est retrouvé très fréquemment dans l'ensemble du DSM-IV mais le terme lui-même n'est employé de façon explicite que 21 fois. Elle n'y est jamais définie et ne prend une dimension syndromique que dans la catégorie des Troubles Mentaux dus à une Affection Médicale Générale, sous-catégorie de la Modification de la Personnalité due à une Affection Médicale Générale, sous-type Apathique.

c. Anxiété

Le trouble d'anxiété généralisée (TAG) fait partie de la catégorie des troubles anxieux. Il se caractérise par une anxiété et des soucis excessifs et persistants générant une attente avec appréhension, survenant durant une période d'au moins six mois et concernant plusieurs domaines. Le sujet éprouve des difficultés à contrôler ses préoccupations. En plus de ces plaintes le sujet va souvent montrer de l'agitation, de la fatigabilité, des difficultés de concentration, une irritabilité, une tension musculaire ainsi que des perturbations du sommeil. L'objet de l'anxiété et des soucis doit pouvoir se définir (contrairement à une attaque de panique) et ne doit pas être limité à être gêné en public, être contaminé, être loin de son domicile ou de ses proches, prendre du poids, avoir des plaintes somatiques ni avoir une maladie sévère. L'anxiété et les soucis ne doivent pas survenir uniquement

dans une période post-traumatique. De plus, ces perturbations ne doivent pas être dues aux effets physiologiques directs d'une substance, à une affection médicale générale, à un trouble de l'humeur ni à un trouble psychotique ou à un trouble envahissant du comportement.

Les sujets font souvent part d'une souffrance subjective due à une préoccupation constante, ils peuvent également avoir des difficultés à contrôler leur préoccupation ou présenter une altération du fonctionnement social ou professionnel. L'intensité, la durée et la fréquence de l'anxiété et des soucis sont toujours hors de proportion, comparés à la probabilité réelle de survenue de l'évènement ou à son impact potentiel. Les sujets aux centres des soucis sont souvent ceux de la vie quotidienne et la personne atteinte d'un trouble anxieux généralisé va éprouver des difficultés à empêcher ces pensées inquiétantes ou à les arrêter (rumination mentale), laissant alors celles-ci interférer avec l'attention portée aux tâches en cours.

d. Autres troubles

D'autres troubles bien décrits dans le DSM peuvent également, dans une moindre mesure, être observés après un AVC. On parlera notamment d'un changement de personnalité avec tendance à l'agressivité, de fatigue, de labilité émotionnelle, de manie, de bipolarité, de psychose ou de symptôme psychotique, d'humeur suicidaire, d'épisode de cri et larmes et de syndrome de stress post-traumatique (Ferro et al., 2016; Hackett et al., 2014).

e. DSM-5

L'idée générale de cette cinquième édition du DSM, outre le fait de se rapprocher de la CIM (voir ci-après) pour plus de clarté diagnostique pour les cliniciens, est de commencer à permettre une reconnaissance du trouble mental plus par sa source physiologique que par ses manifestations. En pratique cependant les principaux changements concernent la nomenclature. De façon générale, le DSM-5 recombine des catégories diagnostiques, introduit un aspect dimensionnel comme on peut le voir avec l'utilisation du concept de spectre (p. ex. spectre de l'autisme, spectre de la schizophrénie) et généralise l'utilisation des degrés de sévérité.

Pour ce qui concerne plus spécifiquement les trois troubles auxquels on s'intéresse dans ce travail de thèse, le changement majeur est la disparition de la grande catégorie des troubles de l'humeur. On considère maintenant la catégorie des troubles dépressifs, des troubles anxieux et des changements de personnalité (mentionnant l'apathie) comme trois grandes catégories distinctes. Les troubles bipolaires se distinguent maintenant des troubles dépressifs tandis que de nouveaux troubles dépressifs ont été introduits comme le trouble dysphorique prémenstruel, renforçant les critiques qui soutiennent que le DSM-5 considérerait des conditions « normales » comme des « maladies ». Les troubles anxieux sont maintenant répartis en trois catégories différentes qui sont les troubles anxieux,

les troubles obsessionnels compulsifs et autres troubles associés et les troubles associés au stress et aux traumatismes. Indistinctement de chacune de ces catégories, des troubles ont été éliminés comme l'hypocondrie, d'autres ont été regroupés ou conceptualisés différemment comme les phobies et enfin de nouveaux troubles sont apparus comme le trouble d'accumulation compulsive ou syndrome de diogène. Enfin, concernant l'apathie, dans le DSM-5 elle est évoquée en tant que syndrome dans la catégorie des Troubles de la Personnalité, dans la sous-catégorie des Autres Troubles de la Personnalité, section Modification de la Personnalité due à une autre Affection Médicale, type Personnalité Apathique. Cependant aucune description, même succincte, de ce type de personnalité n'est proposée. En tant que symptôme elle est citée 36 fois et une brève définition nous est fournie dans la catégorie Troubles Neurocognitifs, sous-catégorie Troubles Neurocognitif Léger « *L'apathie est typiquement caractérisée par une démotivation et une réduction des comportements dirigés vers un but, ainsi que par une diminution de la réactivité émotionnelle. Les symptômes de l'apathie peuvent se manifester précocement [...] sous la forme d'une perte de motivation à réaliser les activités quotidienne ou les loisirs.* » L'apathie semble donc avoir légèrement gagné en considération par rapport au DSM-IV mais est encore bien moins caractérisée que la dépression ou l'anxiété.

2. Classification CIM-10 des troubles mentaux et des troubles du comportement

Le chapitre V de la 10e Révision de la Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, dont la publication fait suite à des essais de terrain approfondis menés dans plus de 100 centres cliniques et de recherche de 40 pays, présente une classification détaillée de plus de 300 troubles mentaux et du comportement. Cet ouvrage est issu de l'OMS qui en a publié la dixième révision, CIM-10, en 1993. Il fournit une description clinique détaillée des principaux symptômes associés à chacun des troubles recensés et d'autres éléments importants mais moins spécifiques qui les caractérisent, ainsi que des directives complètes permettant de les diagnostiquer.

a. Dépression

Comme pour le DSM-IV il est d'abord question de caractériser différents niveaux d'épisode dépressif qui seront ensuite des éléments primordiaux du diagnostic de trouble dépressif. Ici l'épisode dépressif est divisé en trois degrés de dépression : léger, moyen ou sévère. Quel que soit le degré, lors d'un épisode dépressif le sujet présente obligatoirement un abaissement de l'humeur, une diminution de l'intérêt ou du plaisir et une réduction de l'énergie entraînant une augmentation de la fatigabilité et une diminution de l'activité. Le sujet peut aussi présenter une diminution de sa concentration et de son attention, une diminution de l'estime de lui-même et de la confiance en lui, des idées de culpabilité ou de dévalorisation, une attitude morose et pessimiste face à l'avenir, des idées ou actes auto-

agressifs voire suicidaires, une perturbation de son sommeil et/ou une diminution de son appétit. La distinction entre les différents degrés d'épisode dépressif repose sur le nombre, la nature et la sévérité des symptômes.

L'humeur dépressive ne varie guère d'un jour à l'autre ou selon les circonstances, mais elle peut présenter des variations caractéristiques au cours du nyctémère. Une durée de deux semaines est habituellement exigée pour le diagnostic d'épisode dépressif. Seul un premier épisode dépressif peut être caractérisé tel quel. Si le sujet a déjà présenté un épisode dépressif par le passé on peut alors considérer qu'il présente un trouble dépressif récurrent.

Le trouble dépressif récurrent se caractérise donc par la survenue répétée d'épisodes dépressifs sans épisode actuel ou passé de manie, chaque épisode durant entre trois et douze mois. Entre deux épisodes le sujet ne présente habituellement aucun symptôme dépressif.

A l'inverse les troubles de l'humeur affectifs persistants, bien que pas assez sévères pour justifier un diagnostic d'épisode dépressif léger, persistent souvent pendant des années voire pendant la plus grande partie de la vie adulte et sont à l'origine d'une souffrance continue et d'une incapacité considérable. Il existe principalement deux troubles de l'humeur affectifs persistants ; la cyclothymie et la dysthymie. La cyclothymie étant une alternance de période de dépression mais aussi d'élévation légère, nous n'y ferons pas plus référence ici.

La dysthymie est une altération chronique de l'humeur mais dont la sévérité est insuffisante, ou dont la durée des épisodes est trop brève, pour justifier un diagnostic de trouble dépressif récurrent. Le trouble peut toutefois avoir répondu aux critères d'un épisode dépressif léger dans le passé, notamment au moment de son installation. Les sujets peuvent présenter des périodes de quelques jours ou de quelques semaines pendant lesquelles ils se sentent bien, mais la plupart du temps ils se sentent fatigués et déprimés. Tout leur coûte et rien ne leur est agréable. Ils ruminent et se plaignent, dorment mal et perdent confiance en eux-mêmes. Majoritairement ils restent quand même capables de faire face aux exigences élémentaires de leur vie quotidienne.

b. Apathie

L'apathie n'est jamais ni décrite ni citée dans l'ensemble de la CIM-10. Ce trouble de l'humeur est pourtant une réalité clinique puisque tous domaines de recherche confondus, depuis le début de ce travail de thèse en 2013, 212 articles ont été publiés avec dans leur titre le terme « Apathie ».

c. Anxiété

Les troubles anxieux font partie d'une catégorie plus large nommée « *Troubles névrotiques, troubles liés à des facteurs de stress et troubles somatoformes* ». Ces troubles sont divisés en plusieurs sous catégories dont les troubles anxieux eux-mêmes sont subdivisés en troubles anxieux phobiques,

trouble panique, trouble anxieux généralisé, trouble anxieux et dépressif mixte, troubles anxieux mixtes, troubles anxieux spécifiés et trouble anxieux sans précision. Nous nous centrerons ici sur le trouble anxieux le plus fréquemment observé après un AVC, c'est-à-dire l'anxiété généralisée.

La caractéristique essentielle de ce trouble est une anxiété persistante ne survenant pas exclusivement, ni même de façon préférentielle, dans une situation déterminée. L'anxiété est dite « flottante² ». Les symptômes essentiels sont variables, mais ils comprennent habituellement un sentiment permanent de nervosité, des tremblements, une tension musculaire, une transpiration, une sensation de « tête vide² », des palpitations, des étourdissements et une gêne gastrique. Le sujet se fait des soucis et s'attend à des malheurs divers pour lui-même ou pour ses proches. Le trouble est plus fréquent chez les femmes et est souvent en rapport avec un facteur de stress chronique. Son évolution, certes variable, a tendance à être fluctuante et chronique.

Le diagnostic de l'anxiété généralisée repose sur la présence de symptômes anxieux « primaires », survenant presque chaque jour pendant au moins quelques semaines, et le plus souvent pendant plusieurs mois consécutifs. Habituellement, ces symptômes se manifestent par une attente craintive (anticipation de malheurs, sensation d'être « à bout² », difficulté de concentration), une tension motrice (agitation fébrile, céphalée de tension, tremblements, incapacité à se détendre) et/ou des troubles neurovégétatifs (sensation de « tête vide² », transpiration, tachycardie, respiration rapide, gêne épigastrique, étourdissement, sécheresse de la bouche).

Bien que modèles de référence pour l'ensemble des cliniciens, le DSM et la CIM ont, depuis leur mise en place, souvent été critiqués (McTeague, 2016). Les psychiatres dénoncent notamment leur absence de rigueur et les réduisent souvent à une simple liste de symptômes. La diversité et la multiplicité des catégories amènent à l'inflation des troubles et au risque de la création de catégorie « fourre-tout ». Qui plus est, ces référentiels sont largement influencés par leurs propres références socioculturelles et de ce fait ce sont ces normes culturelles et morales qui servent de référence et sont imposées comme pensée unique au reste du monde. Cette catégorisation fermée des troubles mentaux aurait des conséquences cliniques, sanitaires et économiques extrêmement dommageable, notamment sur le formatage des futurs cliniciens, la prescription médicamenteuse abusive et facilitée aboutissant à des addictions contre-productives, un coût pour les systèmes de santé et bien évidemment des conflits d'intérêt conséquents entre les cliniciens, les chercheurs et l'industrie pharmaceutique. Pour pallier aux problèmes des recherches qui utilisent le DSM et la CIM des chercheurs ont mis en place une nouvelle approche de la Recherche sur les troubles mentaux, l'approche RDoC (Research Domain Criteria).

² Expression tirée de la version française de la CIM-10

3. Critique du DSM, approche RDoC

Le *National Institute of Mental Health* (NIMH) et l'APA ont un intérêt commun évident à ce que les patients et les professionnels de la santé aient les meilleurs outils et informations disponibles pour identifier et traiter les troubles mentaux. Dans cette optique le DSM-5 de l'APA et la CIM-10 de l'OMS sont aujourd'hui les référentiels incontournables pour le diagnostic clinique des troubles mentaux.

Bien qu'admettant tout à fait cette vérité le NIMH reconnaît pourtant qu'à ce jour, ce qui peut être satisfaisant pour des praticiens cliniques, ne peut plus suffire pour les chercheurs. Il semble donc indispensable de mettre en place un nouveau système de recherche qui reflèterait directement les neurosciences modernes et qui, de ce fait, obligerait à repenser complètement les catégories actuellement admises des troubles mentaux. Il semble en effet évident que la maladie mentale sera d'autant mieux comprise que les réseaux fonctionnels du cerveau impliqués dans ces troubles seront spécifiés et que les domaines de la cognition, de l'émotion et du comportement mis en jeu seront considérés dans toute leur globalité et leur complexité. Tel est l'objectif du projet du NIMH avec l'approche RDoC.

RDoC est une tentative pour créer une nouvelle taxonomie des troubles mentaux en y apportant la puissance des approches modernes de la Recherche en génétique et en neurosciences cognitivo-comportementales. Cette approche favorise également grandement l'approche dimensionnelle de l'étude des troubles de l'humeur par rapport à l'approche catégorielle. C'est-à-dire qu'on ne va pas uniquement se demander si les patients présentent ou pas un symptôme mais plutôt quelle est l'intensité de celui-ci.

Si le DSM et la CIM reflètent les progrès scientifiques dans la description des troubles en proposant des critères pour les diagnostiquer, le RDoC est un effort global visant à redéfinir la recherche dans les troubles mentaux. Les premiers résultats des recherches découlant de l'approche RDoC sont donc finalement destinés à être incorporés dans un second temps dans les futures versions du DSM ou de la CIM et, de ce fait, dans les pratiques cliniques courantes. Evidemment ceci est un projet à très long terme et il faudra des années pour remplir la promesse de cet effort de recherche et pour transformer durablement et efficacement le diagnostic et la prise en charge des troubles mentaux.

Pour toutes les raisons évoquées précédemment concernant les difficultés récurrentes et importantes de diagnostic et d'évaluation des THpA cette approche dimensionnelle proposée par RDoC serait particulièrement adaptée dans l'étude des suites d'un AVC.

II. Troubles de l'Humeur post-AVC

Les syndromes neuropsychiatriques qui se manifestent après un AVC sont, comme mentionné précédemment, difficiles à caractériser. Ces troubles survenant suite à un évènement neurologique aigu et brutal, ils ne suivent pas les schémas classiques de développement et d'évolution décrits dans le DSM ou la CIM. Un des enjeux principaux de leur caractérisation apparaît alors comme étant leur diagnostic précoce, soit par la mise en évidence de facteurs de risque détectables dans la phase aigüe post-AVC, soit par la mise en évidence de modifications fines de certains paramètres physiologiques qui mettraient en lumière le début d'un continuum dans l'apparition du trouble.

1. Dépression post-AVC

a. Caractéristiques cliniques et diagnostiques

L'AVC est un évènement brutal et extrêmement stressant, il est donc normal que les patients ressentent de façon transitoire des sentiments de tristesse ou d'angoisse. Cependant après un AVC certains patients développent ces sentiments de façon importante et persistante, ils évoquent une humeur dépressive et/ou une anhédonie, c'est-à-dire une diminution de leur intérêt ou plaisir pour les activités qu'ils percevaient avant comme agréables. L'intensité et la durée de ces plaintes en fait alors un changement d'humeur pathologique, c'est la dépression post-AVC. Elle est définie par les mêmes critères que ceux présentés dans le DSM ou la CIM et ce qui la différencie de la dépression classique concerne majoritairement la survenue du trouble ainsi que son évolution.

Le diagnostic de la dépression post-AVC nécessite l'expertise d'un clinicien qualifié. Lorsque les cliniciens diagnostiquent la dépression post-AVC ils doivent tenir compte de la présence de symptômes somatiques tels que le retard psychomoteur, la fatigue ou les troubles de l'appétit qui peuvent être liés soit aux symptômes physique de l'AVC, soit à la dépression (de Coster et al., 2005). Cette distinction peut être très difficile en pratique car les perturbations dans le comportement, l'expression du visage ou la communication verbale qui résultent de l'AVC peuvent masquer les symptômes de la dépression post-AVC (Hackett et al., 2014). Pour toutes ces raisons, les échelles de dépression ne suffisent pas à diagnostiquer une dépression post-AVC et ne peuvent qu'aider à repérer les patients à orienter vers un entretien neuropsychologique ou à quantifier le degré de sévérité des symptômes dépressifs (Meader et al., 2014). De plus, le délai d'apparition de la dépression post-AVC peut être long (Hackett et al., 2014) et il se peut qu'une partie des patients développe ce trouble alors qu'ils ne sont plus suivis, échappant ainsi à son diagnostic. Enfin, la dépression post-AVC est un trouble mettant en jeu de nombreux symptômes et son évolution au cours du temps peut être relativement complexe induisant d'autant plus la nécessité d'un clinicien spécialisé (Tessier et al., 2015).

Le degré de sévérité de la dépression post-AVC peut être évalué avec différentes échelles psychométriques dont certaines sont des hétéroquestionnaires tel le Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al., 1998), et d'autres sont des autoquestionnaires tels l'Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond and Snaith, 1983), l'Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Hamilton, 1960) ou la Beck Depression Inventory (BDI) (Beck et al., 1961). Certaines, comme l'HADS et l'HDRS, incluent également un versant « anxiété » dans leur évaluation. Le temps de passation moyen pour ces échelles psychométriques est de 5 à 10 minutes et elles sont composées d'un nombre d'items allant de 7 pour l'HADS à 32 pour la MINI. L'HDRS a la particularité de proposer, en plus de ses 17 premiers items d'évaluation de la symptomatologie dépressive, 4 items permettant l'évaluation du trouble au cours du temps et donc son suivi. Les études comparatives entre les entretiens cliniques structurés administrés par le clinicien et ces échelles de dépression post-AVC ont montré des résultats de validation allant d'acceptable à excellents (Turner et al., 2012).

b. Prévalence

Pour les raisons exposées ci-dessus dans la façon de diagnostiquer la dépression post-AVC, sa prévalence n'est pas clairement établie et les différentes études qui ont tenté de l'évaluer ne sont pas pleinement en accord les unes avec les autres. Une première étude suggère une prévalence moyenne de la dépression post-AVC sur cinq ans de 31% avec un déclin progressif au cours du temps après l'AVC (25% à un an et 23% à cinq ans) (Hackett et al., 2014), tandis que deux autres études ont proposé une prévalence moyenne sur dix ans à peu près similaire de 29%, mais en insistant sur la stabilité de cette valeur au cours du temps (Ayerbe et al., 2013a, 2013b). D'autre part, cette prévalence serait comparable pour les patients ayant présenté un AVC constitué ou un AIT (Broomfield et al., 2014; El Hussein et al., 2012; Luijendijk et al., 2011; Wu et al., 2010). Cependant, une homogénéisation inter-études des méthodes diagnostiques réalisées par des cliniciens spécialisés semble indispensable pour valider ces données.

Outre cette limitation, la variation dans les estimations de la prévalence de la dépression post-AVC peut découler également d'autres facteurs tels que la population de l'étude, le type d'AVC (ischémique vs hémorragique), le temps écoulé depuis l'AVC, le type de déficits liés à l'AVC (par exemple une aphasie sévère ou une anosognosie) (Robinson and Jorge, 2016) et également les outils d'évaluation utilisés qui sont le plus souvent des auto-questionnaires nécessitant l'exclusion des patients aphasiques et générant ainsi un réel biais de sélection.

c. Evolution clinique et conséquences

Le délai exact d'apparition du trouble n'est pas clairement défini bien que l'on considère qu'il n'est pas immédiat et que la plupart des épisodes de dépression post-AVC démarrent dans la première année

après l'AVC (Ayerbe et al., 2013a). Pour les patients qui présentent leurs premiers symptômes dépressifs dès les premiers mois après l'AVC, le taux de récupération à 1 an est modéré (15-57%) (Ayerbe et al., 2013a). La fréquence de survenue des épisodes dépressifs récurrents présente souvent une augmentation progressive, de 38% à 2 ans après l'AVC jusqu'à 100% à 14 ou 15 ans après l'AVC (Ayerbe et al., 2013b). Il semble donc bien que la dépression post-AVC, en plus d'affecter un grand nombre de survivants, ait une structure dynamique dont le risque d'épisodes récurrents est très élevé. La dépression post-AVC est également connue pour majorer le risque de décès dans les cinq ans après l'AVC (Ayerbe et al., 2014a). Cette augmentation de la mortalité est particulièrement observée chez les patients âgés de moins de 65 ans, patients pour lesquels aucun autre facteur médical ni comorbidité ne pourrait mieux expliquer le décès (tabagisme, consommation d'alcool, manque de soutien social ou non-observance du traitement) (Ayerbe et al., 2014a). De plus, la dépression post-AVC a un effet négatif sur la récupération fonctionnelle et la qualité de vie des patients (Kutlubaev and Hackett, 2014), surtout dans les domaines affectif et social. Elle augmente le risque d'institutionnalisation du patient et également le risque de dépression de la famille et des soignants (Ayerbe et al., 2013b). En outre la dépression post-AVC observée à 3 mois est associée à un risque accru d'anxiété, par contre elle n'est pas reliée à une déficience cognitive dans les 5 ans qui suivent (Ayerbe et al., 2013b).

Les pensées récurrentes de mort, idées suicidaires ou les tentatives de suicide font partie de l'évolution possible de la dépression post-AVC (Ferro et al., 2016; Fuller-Thomson et al., 2012; Nishida et al., 2015; Pompili et al., 2012; Santos et al., 2012; Yamauchi et al., 2014). Cependant, bien que le taux de suicide soit plus élevé chez les patients ayant subi un AVC que dans la population générale (Fuller-Thomson et al., 2012; Yamauchi et al., 2014), le suicide post-AVC reste rare (Santos et al., 2012). Les pensées suicidaires, qui peuvent se développer peu de temps après un AVC, mais sont plus souvent observées en phase chronique (Pompili et al., 2012), sont les plus fréquentes chez les patients ayant un faible niveau d'éducation et des troubles de l'humeur pré-AVC (Santos et al., 2012). Le suicide post-AVC est également associé à un plus jeune âge, à des limitations fonctionnelles (Fuller-Thomson et al., 2012), à de l'insomnie, à de la douleur et à la présence de microbleeds lobaires (Tang et al., 2011a, 2012a).

d. Facteurs de risque

Les principaux facteurs prédictifs de la survenue d'une dépression post-AVC sont la dépression pré-AVC, l'anxiété, le sexe féminin, les déficits cognitifs post-AVC, la sévérité du déficit neurologique et le handicap physique post-AVC (Ayerbe et al., 2013a; Kutlubaev and Hackett, 2014; Mazure et al., 2014). Concernant l'impact de la localisation de l'AVC, il est sujet à débat. Il a longtemps été admis que la dépression post-AVC était associée principalement à des lésions de l'hémisphère gauche et notamment du pôle cortico-sous-cortical antérieur gauche (Starkstein et al., 1987). Cependant, des études récentes sur de larges populations de patients ont montré qu'aucune localisation ne pouvait

être considérée comme pertinente pour l'apparition de la dépression post-AVC (Carson et al., 2000; Wei et al., 2015). Selon les connaissances actuelles, les seuls facteurs anatomiques associés à un risque accru de dépression post-AVC seraient la taille de la lésion vasculaire et l'existence d'AVC asymptomatiques antérieurs associés à la maladie des petits vaisseaux sous-corticaux caractérisée par la présence de lacunes, de lésions de la substance blanche (Pavlovic et al., 2016; Yasuno et al., 2014) et de microbleeds (Tang et al., 2011a, 2011b, 2014a, 2014b). Contrairement aux premières hypothèses la dépression post-AVC n'aurait donc pas de lien direct avec la localisation de la lésion vasculaire mais serait plutôt liée avec l'altération, induite par la lésion, de la connectivité anatomique et/ou fonctionnelle de différents réseaux neuronaux (Lassalle-Lagadec et al., 2012).

Enfin, outre la gravité de l'atteinte neurologique et du handicap associé à l'AVC, la personnalité du patient, son expérience subjective de l'AVC, ses stratégies pour y faire face, son style de vie et le soutien social dont il va bénéficier contribuent également à majorer ou minorer le risque de dépression (Hinojosa et al., 2011; van Mierlo et al., 2015; Ouimet et al., 2001; Villain et al., 2016b; Visser et al., 2015).

e. Physiopathologie et biomarqueurs

Au niveau du système nerveux central, les patients souffrant de dépression post-AVC auraient une augmentation du taux de glutamate dans leur lobe frontal (Glodzik-Sobanska et al., 2006; Wang et al., 2012). Ils seraient également sujets à des perturbations de la connectivité fonctionnelle dans le Default Mode Network (DMN) au niveau du cortex temporal moyen et du precuneus (Lassalle-Lagadec et al., 2012), de la connectivité fonctionnelle dans le gyrus orbito-frontal gauche qui semblent corrélés avec l'intensité de ces symptômes dépressifs (Zhang et al., 2014), et à une altération des fibres reliant les différentes zones du réseau « affectif » (cortex préfrontal, amygdale, insula, striatum ventral, hippocampe et gyrus cingulaire antérieur) (Ferro et al., 2016). L'association de facteurs de stress environnementaux à ces vulnérabilités physiologiques pourraient d'autant plus précipiter la survenue d'une dépression post-AVC (Yasuno et al., 2014).

De nombreux marqueurs périphériques ont également été rapportés. Notamment, les patients qui développent une dépression post-AVC semblent montrer un taux plus haut d'homocystéine et de bilirubine (Pascoe et al., 2012; Tang et al., 2013a) qui serait le signe d'un métabolisme lipidique perturbé et d'une immunorégulation altérée (Zhan et al., 2014). Ils présentent également des niveaux accrus de leptine dans leur sérum et de glutamate dans leur plasma (Cheng et al., 2014; Li et al., 2014). Or certains de ces facteurs, et notamment le taux élevé de bilirubine, sont déjà connus comme des marqueurs potentiels de la dépression classique (Ferro et al., 2016) ce qui appuie l'intérêt de ces premiers résultats concernant la dépression post-AVC. Ils devront cependant être répliqués.

Enfin il semblerait qu'il existe également des biomarqueurs génétiques de la dépression post-AVC. L'étude du polymorphisme du gène transporteur de la sérotonine (SLC6A4) a montré que les patients qui présentent deux «courtes» variations de la région 5-HTTLPR avaient un risque deux fois plus important de développer une dépression post-AVC (Mak et al., 2013). D'autre part, l'expression du gène SLC6A4 est influencée par la méthylation de l'ADN, en effet l'augmentation de la méthylation dans la région du promoteur de SLC6A4 peut inhiber son expression et semble donc liée à la dépression post-AVC (Kim et al., 2013). Enfin, le polymorphisme du gène codant pour le Facteur Neurotrophique Dérivé du Cerveau (BDNF) et son niveau de méthylation affectent aussi la susceptibilité des patients à développer une dépression post-AVC (Kim et al., 2013).

f. Prise en charge et traitement

En général, la prise en charge de la dépression fait appel à la psychothérapie (Royal College of Physicians, 2012), aux antidépresseurs et à la neurostimulation (Bueno et al., 2011; Harmandayan et al., 2012). Chez les patients post-AVC cependant l'utilisation de la neurostimulation, que ce soit l'Electroconvulsivothérapie (ECT) ou la Stimulation Magnétique Transcranienne (TMS), est très strictement limitée car malgré quelques résultats encourageant (Harmandayan et al., 2012) elle génère un risque trop important de déclencher des crises d'épilepsie (Ferro et al., 2016; Reyes-Molón et al., 2012). Concernant la psychothérapie, un léger effet préventif pour la dépression post-AVC a été mis en évidence (Anderson et al., 2004), mais il n'y a pas de preuve suffisamment robuste pour soutenir son utilisation en routine (Hackett et al., 2014).

Selon l'Organisation Européenne des AVC, la prise en charge recommandée pour la dépression post-AVC est donc le traitement médicamenteux. Les antidépresseurs ont en effet montré la meilleure efficacité pour réduire le nombre et la gravité des symptômes des épisodes dépressifs (European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and ESO Writing Committee, 2008), et ce malgré la présence d'effets indésirables pouvant être liés au traitement (Hackett et al., 2013). Ce sont les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) qui sont les meilleurs candidats pour le traitement de la dépression post-AVC. En effet les ISRS réduisent la dépendance, le handicap, les troubles neurologiques, l'anxiété et la dépression, tout en n'ayant que peu d'effets délétères sur la mortalité et les fonctions cognitives ou motrices (Mead et al., 2012). Aucune augmentation des effets indésirables graves, comme les convulsions ou les saignements gastro-intestinaux, n'a été signalée. De plus, le délai temporel entre l'AVC et la prise du traitement ou même la gravité de l'AVC n'ont pas plus influencé l'effet bénéfique des ISRS. Cependant comme aucun ISRS n'a démontré de supériorité sur un autre ISRS (Mead et al., 2012), la sélection de l'antidépresseur le mieux approprié pour chaque patient doit prendre en compte au cas par cas non seulement l'efficacité du traitement, mais aussi ses comorbidités et effets indésirables (Cleare et al., 2015).

L'efficacité des thérapies alternatives dans la dépression post-AVC a également été étudiée (Peng et al., 2014). L'acide folique et les vitamines B1, B6 et B12 semblent avoir des effets bénéfiques sur la dépression post-AVC (Almeida et al., 2010). En Asie, l'utilisation de l'acupuncture (Zhang et al., 2012), de l'électroacupuncture (Man et al., 2014) et de la thérapie musicale (Kim et al., 2011) a eu des effets bénéfiques encourageants.

Malgré la forte prévalence de la dépression post-AVC et la disponibilité de traitements abordables et efficaces ce trouble reste sous-traité (Herrmann et al., 2011; Luijendijk et al., 2011), et parmi tous les patients souffrant d'une dépression post-AVC, près de deux tiers ne reçoivent pas de traitement antidépresseur adapté (Ferro et al., 2016).

2. Apathie post-AVC

a. Caractéristiques cliniques et diagnostiques

L'apathie post-AVC se décrit comme une perte ou une diminution de la motivation, c'est-à-dire des processus qui permettent d'organiser le comportement et les activités dirigées vers un but, en fonction à la fois de l'expérience passée, de la situation actuelle et du résultat attendu (Marin, 1991). Elle se caractérise par une activité mentale et physique spontanée diminuée et une indifférence émotionnelle (Habib, 2000; Starkstein and Leentjens, 2008). La définition de l'apathie a longtemps été sujette à débat car sa situation entre syndrome et symptôme est subtile. Le diagnostic de syndrome apathique ne peut être porté que si le défaut de motivation n'est attribuable à aucun autre syndrome tels que par exemple un syndrome démentiel suffisamment sévère pour que le patient soit incapable d'organiser ses comportements, un syndrome confusionnel avec trouble de la vigilance ou enfin une détresse émotionnelle comme celles observées dans les états dépressifs ou après un stress intense. Si l'apathie s'inscrit dans l'un de ces tableaux, elle n'est pas un syndrome mais n'est qu'un symptôme parmi d'autres (Ollat and Bottéro, 2000).

Il existe trois sous catégories d'apathie : l'apathie motrice ou d'auto-activation, l'apathie cognitive et l'apathie émotionnelle (Mayo et al., 2009; van Reekum et al., 2005; Robert et al., 2009). L'apathie d'auto-activation se traduit par un manque de productivité, une absence d'effort, d'initiative et de persévérance, une complaisance comportementale ou une dépendance envers les autres pour organiser l'activité et un retrait social (Ollat and Bottéro, 2000). Les patients présentant ce type d'apathie post-AVC ne commencent pas de nouvelles activités par eux-mêmes même s'ils seraient capables d'accomplir parfaitement ces mêmes activités en suivant les consignes d'autres personnes. L'apathie cognitive se manifeste par une perte des intérêts pour apprendre de nouvelles choses ou faire de nouvelles expériences, une absence de préoccupations quant aux problèmes personnels et une diminution de l'importance attribuée aux loisirs et à la curiosité (Ollat and Bottéro, 2000). Les patients qui développent ce type d'apathie post-AVC manquent d'intérêt pour leurs activités et hobbies

pré-AVC et préfèrent les activités passives. Enfin l'apathie émotionnelle s'observe au travers d'une indifférence affective et de l'absence de réaction émotionnelle aux événements positifs et négatifs (Marin, 1991). Comme ces patients sont émotionnellement indifférents, même à leurs symptômes, ils peuvent sembler déprimés mais ne sont en fait pas tristes et nient l'altération de leur humeur.

Le diagnostic de l'apathie post-AVC nécessite l'expertise d'un clinicien qualifié capable de dissocier les symptômes somatiques (tel que la fatigue) liés à l'AVC des symptômes propre à l'apathie elle-même. Là encore, cette distinction n'est pas toujours aisée et c'est pour cette raison que les échelles ne suffisent pas à diagnostiquer une apathie post-AVC. Elles sont utilisées en routine clinique pour repérer les patients qu'il faudra orienter vers un entretien neuropsychologique et en complément d'évaluations en vue de quantifier la sévérité des symptômes apathiques (Ferro et al., 2016). Des exemples d'échelles classiquement utilisées sont l'Apathy Scale (AS) (côtée sur 42 points avec un seuil pathologique à 14) (Starkstein et al., 1992), adaptée de l'Apathy Evaluation Scale (AES) (Marin et al., 1991), la Lille Apathy Rating Scale (LARS) (côtée de -36 à 36 avec un premier seuil « tendance à l'apathie » situé à -21, un second « apathie modérée » situé à -16 et un dernier « apathie sévère » situé à -9) (Sockeel et al., 2006) ou l'Apathy Inventory (AI) (côtée sur 36 avec un seuil pathologique à 2) (Robert et al., 2002). Ces échelles psychométriques sont des hétéroquestionnaires et leur temps de passation varie d'environ 5 min pour l'AI à 15 min pour la LARS. Un problème majeur concernant les données actuellement disponibles en termes de prévalence et d'évolution de l'apathie post-AVC est que la plupart des études n'emploient que les échelles pour étudier la population, à la fois pour évaluer le degré de gravité des symptômes mais aussi préalablement pour poser le diagnostic d'apathie post-AVC, ce qui en soi peut être un biais très important.

Un autre problème clinique important pour le diagnostic de l'apathie post-AVC, et des troubles psychiatriques post-AVC en général, est le délai d'apparition des troubles qui n'est pas immédiat (Hackett et al., 2014). De ce fait, comme pour la dépression post-AVC, une part importante des patients qui vont potentiellement développer le trouble sera déjà sortie d'institution à ce moment-là et ne sera donc pas répertoriée puis suivie dans les études épidémiologiques, d'où l'intérêt majeur de proposer un suivi à vie aux personnes victimes d'AVC. Ce problème considérable pour la prise en charge des patients justifie les recherches de plus en plus nombreuses ayant pour but d'identifier des facteurs de risque de la survenue de l'apathie post-AVC (Cosin et al., 2015; Sagen et al., 2010; Yang et al., 2013).

b. Prévalence

Il n'existe pas de données précises concernant la prévalence de l'apathie post-AVC. Elle est parfois présentée sous forme de fourchette, considérant qu'entre 19% et 55% des patients peuvent présenter une apathie post-AVC (Mayo et al., 2009), ou estimée en moyenne, auquel cas la valeur la plus citée est de 34,6% dans les 120 jours qui suivent l'AVC (van Dalen et al., 2013; Ferro et al., 2016). Une analyse

récente semble estimer que la prévalence de l'apathie post-AVC est plus forte chez les femmes et chez les patients avec des récives d'AVC (van Dalen et al., 2013).

Certains patients souffrant d'apathie post-AVC peuvent être simultanément déprimés (Caeiro et al., 2012) et la dépression post-AVC est généralement plus fréquente et plus sévère chez les patients présentant déjà une apathie post-AVC (van Dalen et al., 2013; Withall et al., 2011). Cependant, la cooccurrence de l'apathie et la dépression pourrait être plus faible que rapportée car l'apathie post-AVC peut être faussement étiquetée comme de l'anhédonie ou de l'inhibition ce qui conduit à un diagnostic erroné de dépression post-AVC (Starkstein and Leentjens, 2008). En effet, des données contradictoires estiment que l'apathie serait au contraire le plus généralement dissociée de la dépression post-AVC : l'apathie sans dépression serait rapportée chez 28% des patients post-AVC tandis qu'un trouble mixte d'apathie et dépression post-AVC serait rapporté chez 15% des sujets et que la dépression sans apathie le serait chez seulement 12% des patients (Hama et al., 2011).

c. Facteurs de risque

L'apathie post-AVC semble associée à un niveau plus faible d'éducation, à des déficits cognitifs élevés (en particulier de l'attention, de la concentration, de la mémoire de travail et du raisonnement) (Ferro et al., 2009), à des troubles du sommeil (Cosin et al., 2015), et à la présence de symptômes dépressifs (van Dalen et al., 2013).

L'apathie est classiquement considérée comme résultant de dysfonctionnements des boucles entre le cortex préfrontal et les ganglions de la base (Levy and Dubois, 2006). Le détail des mécanismes neuronaux sous-jacents peut être divisé en trois sous-types correspondant aux trois sous-types d'apathie. L'apathie d'auto-activation serait liée à des lésions affectant bilatéralement les territoires associatifs et limbiques de la partie interne du globus pallidus. Ces lésions directes en sortie des noyaux gris centraux impliqueraient une perte d'amplification du signal conduisant à une diminution de celui-ci dans le cortex frontal. La capacité du cortex frontal pour sélectionner, initier, maintenir et déplacer des programmes d'actions serait alors altérée. L'apathie cognitive serait plutôt liée à des lésions du cortex préfrontal-dorsolatéral, ou de ses sous-régions connexes dont le territoire associatif, et des noyaux gris centraux avec notamment le noyau dorsal caudé. Enfin l'apathie émotionnelle serait une conséquence des lésions entre le cortex préfrontal orbital interne, ou de ses sous-régions associées incluant le territoire limbique, et les noyaux gris centraux avec notamment le striatum ventral et le pallidum (Levy and Dubois, 2006). Cependant, malgré ce consensus neuroanatomique traditionnellement admis, aucun lien direct entre la localisation de la lésion cérébrale et la survenue de l'apathie post-AVC n'a pu être validé (van Dalen et al., 2013). Certaines études suggèrent l'implication des lésions vasculaires dans le lobe frontal (Yang et al., 2013) ou des lésions vasculaires dans le pont (Tang et al., 2013b) comme facteur de risque de survenue de l'apathie post-AVC,

cependant ces études nécessiteraient d'être répliquées à grande échelle pour être validées. Aucun lien n'a non plus été établi entre la survenue de l'apathie post-AVC et l'atrophie cérébrale ou les lésions de la matière blanche (Ferro, 2013).

d. Prise en charge et traitement

En général, la prise en charge de l'apathie fait appel à la psychothérapie. Bien qu'il n'y ait pas de traitement validé, le Néfiracétam, de la classe des nootropes, a montré des résultats relativement encourageants (Robinson et al., 2009). Le Ropinirole, un agoniste des récepteurs à la dopamine, a également montré des effets positifs (Kohno et al., 2010). Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (Martinowich et al., 2012) et les ISRS (Zahodne et al., 2012) ont eux aussi amélioré les symptômes. Ces données suggèrent que l'apathie serait associée à une atteinte de nombreux systèmes de neurotransmetteurs.

3. Anxiété post-AVC

a. Caractéristiques cliniques et diagnostiques

Les troubles anxieux sont fréquents après un AVC mais sont moins bien étudiés que les troubles dépressifs. Le TAG est le trouble le plus couramment associé à l'AVC (Vataja and Kaste, 2013) et seuls quelques rapports isolés font part d'attaques de panique post-AVC ou de phobies post-AVC (Ferro et al., 2016). De la même façon que pour la dépression post-AVC, l'anxiété post-AVC est définie pareillement à l'anxiété classique et les différences entre les deux vont essentiellement se retrouver concernant la survenue et l'évolution du trouble.

L'HADS et l'HDRS sont couramment utilisées pour évaluer l'intensité des symptômes anxieux chez les patients post-AVC (Hamilton, 1960). Comme pour les troubles présentés précédemment le diagnostic demande l'avis d'un expert et une échelle psychométrique seule ne peut suffire qu'à décrire une symptomatologie anxieuse ou à évaluer le degré de sévérité de celle-ci. Le fait que beaucoup d'études emploient uniquement l'HADS ou l'HDRS également pour diagnostiquer le TAG est un important biais et une limitation certaine.

b. Prévalence

Pour la raison précisée ci-dessus les évaluations de la prévalence de l'anxiété post-AVC sont peu fiables. On estime à près de 18% sa prévalence lorsqu'elle est évaluée par un expert lors d'un entretien clinique et à près de 25% lorsqu'elle est évaluée par une échelle psychométrique (Campbell Burton et al., 2013). Les différentes études semblent par contre s'accorder sur le point que la prévalence de

l'anxiété post-AVC serait stable dans le temps : 20% des patients éprouvent l'anxiété dans le premier mois après un AVC, comparativement à 23% dans les 1 à 5 mois après l'AVC et 24% dans les 6 mois après l'AVC (Ayerbe et al., 2014b; Campbell Burton et al., 2013; Schramke et al., 1998).

c. Evolution clinique et conséquences

On considère que 25 à 50% des patients souffrant d'anxiété aiguë après un AVC développent une anxiété chronique permanente. De plus, la cooccurrence de la dépression avec l'anxiété post-AVC augmente le risque que l'anxiété persiste à long terme, voire devienne permanente (Morrison et al., 2005). D'autre part, même si l'anxiété sans dépression n'influence pas la récupération fonctionnelle après un AVC, elle est associée à un plus mauvais fonctionnement social et à une plus mauvaise qualité de vie (Ayerbe et al., 2014b; Tang et al., 2013c).

d. Facteurs de risque

Les prédicteurs les plus fiables de l'anxiété post-AVC sont la dépression ante-AVC, l'anxiété ante-AVC et l'abus d'alcool. Les prédicteurs démographiques également connus pour l'anxiété post-AVC comprennent le fait d'être une femme et d'être plus jeune (Ferro et al., 2016; Hackett et al., 2014). Certaines études ont également rapporté que l'aphasie, la survenue de troubles cognitifs et l'insomnie ante-AVC pouvaient également être prédictifs d'une anxiété post-AVC. D'un point de vue fonctionnel et social, l'anxiété post-AVC semble avoir comme prédicteur une insuffisance des activités quotidiennes, une diminution des interactions sociales, une incapacité à travailler, le fait d'être célibataire, le fait de vivre seul et enfin le fait de ne pas avoir de contacts sociaux en dehors de la famille (Ayerbe et al., 2014b; Morrison et al., 2005).

e. Physiopathologie

Bien qu'aucun lien direct entre la localisation de la lésion vasculaire et la survenue d'une anxiété post-AVC n'ait pu être clairement identifié l'anxiété post-AVC pourrait être plus particulièrement fréquente après les AVC affectant la circulation antérieure : une étude a suggéré une association entre l'anxiété et les infarctus frontaux droits (Tang et al., 2012b).

D'autre part une autre étude a émis l'hypothèse d'une association génétique entre l'anxiété post-AVC et le polymorphisme du gène de la tryptophane hydroxylase 2 (TPH2) (Chi et al., 2013).

f. Prise en charge et traitement

La prise en charge du TAG peut inclure une rééducation des patients concernant leur mode de vie quotidien, une psychothérapie et/ou une pharmacothérapie avec notamment des antidépresseurs tels que les ISRS, des benzodiazépines, de la buspirone ou de la prégabaline (Stein and Sareen, 2015). La paroxétine, la buspirone et les ISRS semblent réduire particulièrement le niveau d'anxiété (Campbell Burton et al., 2011; Mead et al., 2012). L'utilisation de benzodiazépines ou de prégabaline chez les patients souffrant d'anxiété post-AVC n'a pas encore été évaluée en Essai Randomisé Contrôlé (ERC) (Ferro et al., 2016). Cependant à l'heure actuelle la plupart des études de pharmacothérapies concernent des patients atteints d'anxiété et de dépression comorbides, ce qui n'est pas un modèle optimal (Campbell Burton et al., 2011).

En parallèle certaines études semblent également mettre en évidence que des thérapies de relaxation pourraient réduire l'anxiété post-AVC (Golding et al., 2016; Kneebone et al., 2014).

PARTIE 3 : OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

I. Problématique

Comme nous venons de le décrire, les THpA constituent un problème clinique majeur de part leur forte prévalence, leur prise en charge complexe et leur impact extrêmement délétère sur la rééducation des patients et sur leur retour à la vie ante-AVC. Malgré ce problème clinique et sociétal, ils demeurent peu étudiés et donc insuffisamment traités. Leur caractérisation est souvent imprécise et leur détection trop tardive.

La problématique centrale concerne donc la caractérisation des THpA, leur physiopathologie et les facteurs de risque de leur survenue.

II. Objectifs

L'objectif de ce travail de thèse a donc été de mieux décrire les THpA et de mettre en évidence, grâce à des outils de mesure objectifs et adaptés aux évaluations cliniques, l'existence de facteurs de risques de leur survenue. Cette approche novatrice a pour but de contourner les problèmes diagnostiques évoqués précédemment, liés aux évaluations psychométriques employées actuellement.

Dans cette optique nous nous focaliserons sur l'étude du sommeil (Mulin et al., 2011; Wallace et al., 2012), du comportement en vie quotidienne (Sibon et al., 2012) et de la prosodie affective (Guranski and Podemski, 2015; Schlipf et al., 2013).

CHAPITRE 2 : PARTIE EXPERIMENTALE

PARTIE 1 : CARACTERISATION DE LA POPULATION POST-AVC DE L'ETUDE

Dans cette partie nous présenterons tous les résultats descriptifs de la cohorte, pour toutes les méthodologies utilisées, dans le but de caractériser au mieux cette population de patients post-AVC. Les résultats présentés ci-après n'ont pas encore donné lieu à des publications.

I. Recrutement des patients

Les patients ont été recrutés dans l'UNV du C.H.U de Bordeaux, Hôpital Pellegrin, dirigée par le Pr. Igor Sibon. Cette UNV, avec 12 lits en soins intensifs et 24 en soins de jour, est le centre référent pour l'ensemble de l'Aquitaine et accueille près de 2000 patients par an.

Dans le but d'avoir une population d'étude la plus adaptée possible pour étudier les émotions post-AVC nous avons décidé de ne nous intéresser qu'aux patients présentant des séquelles mineures dans la phase aiguë de l'AVC, nous n'avons donc pas inclus les patients présentant un déficit moteur, un déficit de langage, une paralysie ou une ataxie ($\text{NIHSS} \geq 4$, $\text{Rankin} > 1$) et nous avons exclu les patients avec des antécédents neurologiques et/ou psychiatriques ainsi que ceux présentant des symptômes dépressifs, anxieux ou apathiques dans la phase aiguë de l'AVC ($\text{HADS}_D \geq 8$, $\text{HADS}_A \geq 8$, $\text{IA} \geq 2$)(Annexes 1 et Annexes 2), qui peuvent constituer des facteurs de confusion. Nous émettons l'hypothèse que de cette façon les éventuels troubles de l'humeur que nous pourrions observer dans la phase chronique des AVC seraient exclusivement dus à l'accident vasculaire directement et non au(x) handicap(s) provoqué(s) par l'AVC ou tout simplement déjà présents avant celui-ci.

Suite à cette stricte sélection, entre juin 2014 et Septembre 2015, 109 patients victimes d'un AVC ischémique ont été inclus consécutivement le jour de leur sortie d'hospitalisation. Les AVC hémorragiques n'ont pas été exclus volontairement, mais leur faible prévalence dans la population générale, surtout pour les AVC mineurs, fait qu'aucun patient inclus n'en a présenté. Dans le but d'étudier les troubles du sommeil post-AVC nous avons exclus les patients présentant des troubles du sommeil ante-AVC (Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil (SAOS), insomnie, hypersomnie, $\text{Berlin} \geq 2$, $\text{Epworth} \geq 14$...)(Annexes 3), les patients consommant des somnifères au moins une fois par semaine et les patients qui ne rentraient pas directement à leur domicile après l'hospitalisation (maison de repos, centre de rééducation ...) de façon à ne pas biaiser l'analyse avec l'étude de leur sommeil en milieu inconnu et avec des horaires de coucher/lever imposées. Enfin, pour pouvoir employer la technique de l'Evaluation Ecologique en Vie Quotidienne (ou *Ecological Momentary Assessment*, EMA) nous avons aussi exclus les patients avec des troubles cognitifs trop importants

(MoCA < 20) (Annexes 4). Les enregistrements de voix n'ont pas nécessité de critères d'exclusion supplémentaires.

II. Procédure

Notre approche est à la fois transversale et longitudinale. Tous les patients ont été vus une première fois à l'hôpital Pellegrin, le jour de leur retour à domicile. Lors de ce premier entretien ils ont répondu aux évaluations cognitives de la MoCA et aux évaluations psychométriques de l'HADS et de l'IA. Ils ont également été enregistrés en train de parler pour évaluer leur prosodie affective et ils ont reçu un actimètre à porter durant une semaine.

Les patients ont été convoqués pour une première consultation de suivi trois mois après l'AVC. Lors de cet entretien ils ont été soumis exactement aux mêmes évaluations cognitives, psychométriques, actimétriques et prosodiques que lors de leur inclusion. Ils ont également reçu un smartphone à garder avec eux durant la semaine d'actimétrie et qui avait pour but de les évaluer durant leur journée pour mesurer leur comportement en vie quotidienne (méthode EMA).

Neuf mois plus tard, soit un an après l'AVC, les patients ont été reconvoqués pour une seconde consultation de suivi. La procédure était exactement la même qu'à trois mois, excepté pour l'évaluation de la prosodie (Figure 1).

L'ensemble des méthodes auquel il est fait référence ici sera décrit en détails dans les parties qui suivent.

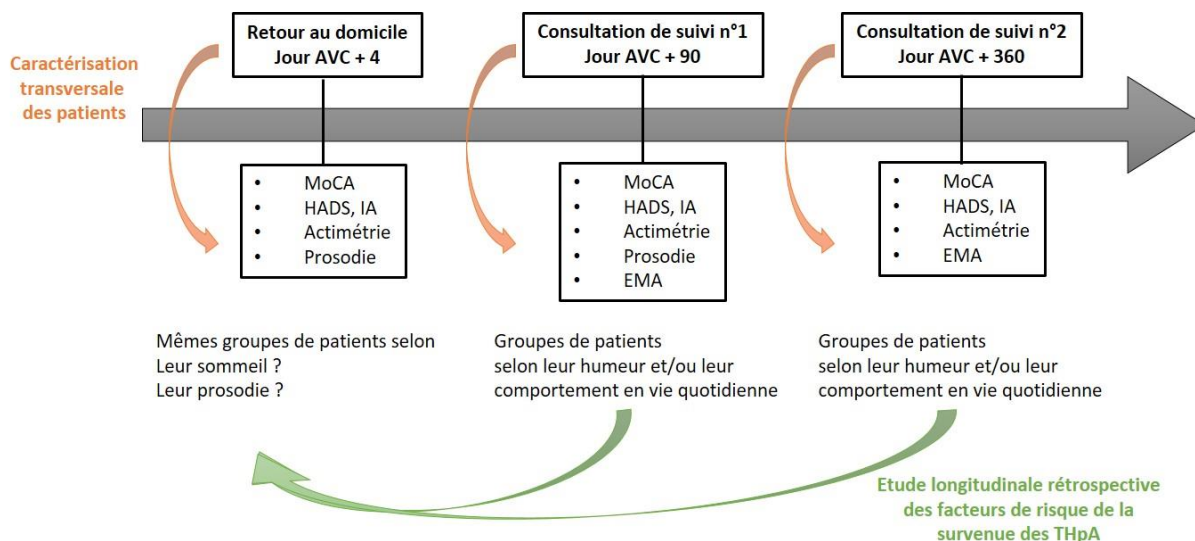


Figure 1. Procédure de l'étude

III. Groupe d'étude

1. Données démographiques

a. A l'inclusion

Après exclusion des patients inclus à tort (méningite, dissection artérielle ou AIT) ($n = 10$) et des patients ayant quitté l'étude dès les premiers jours de sortie d'hospitalisation ($n = 8$), les données de 91 patients ont été analysées. Le groupe de 91 patients est composé à 68% d'hommes ($n = 62$) et à 32% de femmes ($n = 29$) et l'âge moyen des patients est de 59 ans (min = 21 ans ; max = 86 ans) (Figure 2). Les scores à la MoCA varient entre 20 et 30 avec une moyenne à $26,2 \pm 0,29$.

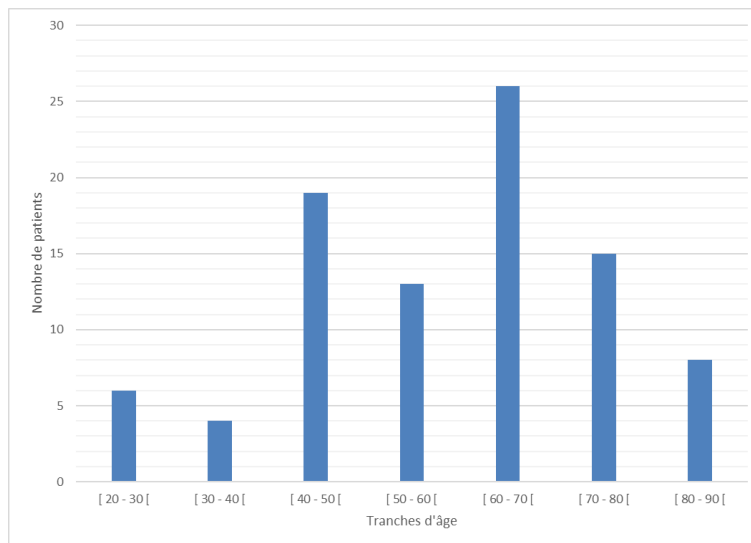


Figure 2. Répartition des patients par tranche d'âge ($n = 91$)

b. Trois mois après l'AVC

Les 91 patients ont bénéficié d'une évaluation cognitive trois mois après leur AVC. A ce moment-là les scores de MoCA variaient de 11 à 30 avec une moyenne à $26,5 \pm 0,37$.

c. Un an après l'AVC

Un an après l'AVC 6 patients ont refusé de continuer le suivi et au moment de rédiger ce manuscrit 13 patients n'avaient pas encore eu leur rendez-vous, seulement 72 d'entre eux ont donc pour l'instant pu bénéficier d'un suivi cognitif. A ce moment-là les scores à la MoCA variaient de 19 à 30 avec une moyenne à $26,9 \pm 0,32$.

2. Données IRM

Tous les 91 patients ont bénéficié d'une IRM clinique dès leur entrée aux urgences de l'hôpital. Dans la phase précoce de l'AVC, l'imagerie en séquence pondérée en diffusion (DWI) permet de visualiser les lésions ischémiques récentes, évoluant depuis 20 min. Elle se base sur les micromouvements des molécules d'eau dont la diffusion peut être libre, comme dans le liquide céphalo-rachidien, ou restreinte, comme dans le parenchyme cérébral où elles sont sous l'influence des membranes cellulaires, des macromolécules environnantes et des fibres nerveuses. L'étendue des lésions ischémiques correspondra alors à un hypersignal, un mouvement restreint des molécules d'eau. L'imagerie en séquence FLAIR pondérée en T2 (FLAIR/T2) permet de s'affranchir du signal de l'eau libre, ainsi, le liquide céphalo-rachidien apparaît en hyposignal et la substance grise en hypersignal par rapport à la substance blanche, on peut donc repérer les anomalies parenchymateuses telles que des lésions ischémiques évoluant depuis plus de 4 heures 30. Grâce à cette modalité d'imagerie, outre les séquelles d'AVC antérieurs, il est possible d'observer des anomalies de la substance blanche telles que la leucoencéphalopathie ou la présence de lacunes. Enfin les séquences pondérées en T2* permettent de mettre en évidence d'éventuels remaniements hémorragiques ou la présence de microbleeds qui seront alors visibles en hyposignal grâce aux propriétés paramagnétiques du fer. L'exemple d'un des patients de l'étude est présenté en Figure 3.

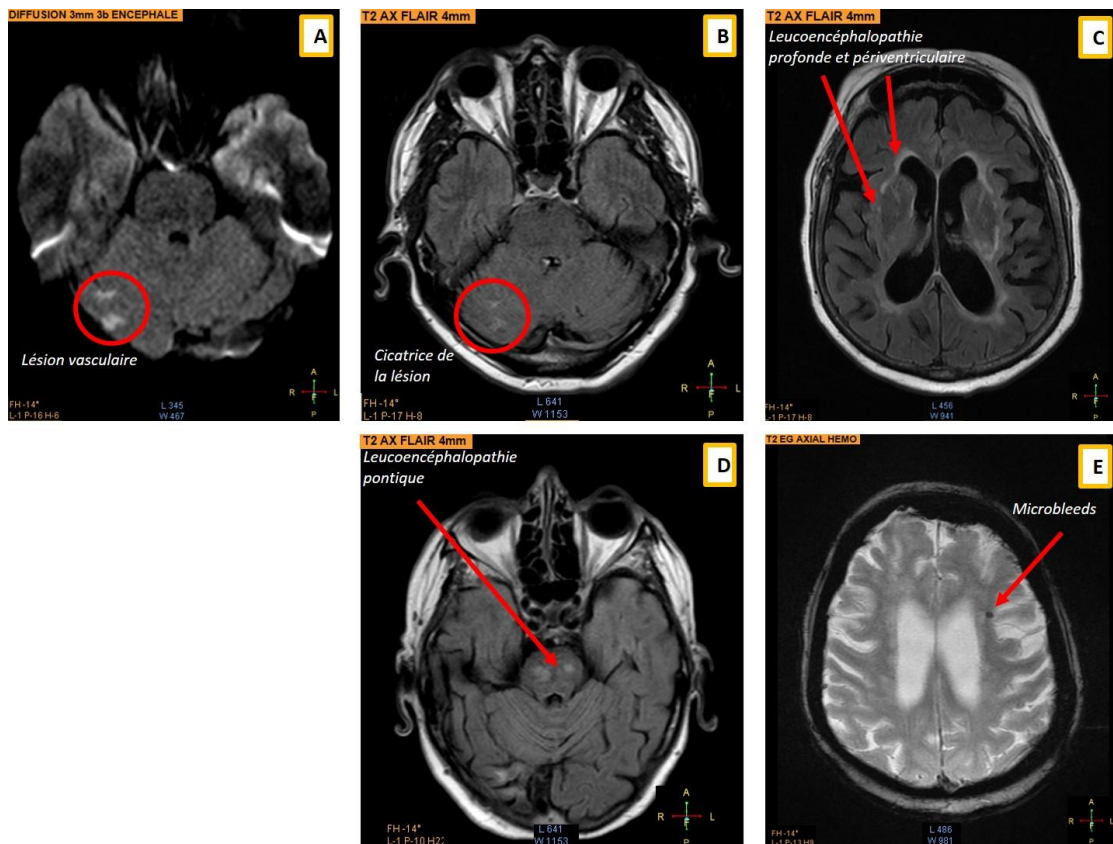


Figure 3. IRM clinique d'un patient AVC. A, séquence pondérée en diffusion (DWI). B, C & D, séquence FLAIR pondérée en T2 (FLAIR/T2). E, séquence pondérée en T2*.

Les données IRM de localisation anatomique des lésions vasculaires ischémiques des 91 patients inclus sont présentées dans la Tableau 1. Il est également important de préciser que 82,4% des patients de notre étude présentent de la leucoencéphalopathie périventriculaire, 57,1% présentent de la leucoencéphalopathie profonde et 6,6% présentent de la leucoencéphalopathie pontique. On peut également observer la présence de lacunes chez 11,0% d'entre eux et des microbleeds chez 3,3% des patients. Enfin, un seul remaniement hémorragique a pu être observé (1,1%).

Localisation anatomique de la lésion vasculaire	
Substance blanche	19,8%
Cortex Frontal	8,8%
Cortex temporal	6,6%
Cortex Pariétal	31,9%
Cortex Occipital	13,2%
Thalamus	13,2%
Ganglions de la base	1,1%
Pont	8,8%
Cervelet	12,1%
Insula	1,1%

Tableau 1. Données d'imagerie cérébrale à l'inclusion (n = 91)

3. Données psychométriques

a. A l'inclusion

Les scores aux échelles de dépression, d'anxiété et d'apathie était un critère d'exclusion. Aucun des 109 patients ne présentait une symptomatologie associée à un l'un de ces trois troubles de l'humeur.

b. Trois mois après l'AVC

Les résultats pour les 91 patients ayant bénéficié d'une évaluation psychométrique trois mois après leur AVC sont présentés dans le Tableau 2.

THpA	n	%
Pas de trouble	36	39,6%
Apathique	8	8,8%
Dépressif	5	5,5%
Anxieux	24	26,4%
Apathique Anxieux	6	6,6%
Dépressif Anxieux	0	0,0%
Apathique Dépressif	4	4,4%
Apathique Dépressif Anxieux	8	8,8%

Tableau 2. Données psychométriques trois mois après l'AVC (n = 91)

c. Un an après l'AVC

Les résultats pour les 72 patients ayant bénéficié d'une évaluation psychométrique un an après leur AVC sont présentés dans le Tableau 3.

THpA	n	%
Pas de trouble	30	41,7%
Apathique	9	12,5%
Dépressif	0	0,0%
Anxieux	16	22,2%
Apathique Anxieux	9	12,5%
Dépressif Anxieux	1	1,4%
Apathique Dépressif	2	2,8%
Apathique Dépressif Anxieux	5	6,9%

Tableau 3. Données psychométriques un an après l'AVC (n = 72)

La comparaison des scores à trois mois versus ceux à un an pour les 72 patients revus aux deux temps montre que parmi les 24 patients présentant une symptomatologie apathique à 3 mois, 11 voient leurs symptômes disparaître à un an (46 %), tandis que parmi les 25 patients présentant une symptomatologie apathique à un an, 12 ne l'étaient pas à trois mois (48%) (Figure 4. A). De la même façon on peut aussi observer que parmi les 15 patients présentant une symptomatologie dépressive à 3 mois, 9 voient leurs symptômes disparaître à un an (60 %), tandis que parmi les 8 patients présentant une symptomatologie dépressive à un an, 2 seulement ne l'étaient pas à trois mois (25%) (Figure 4. B). Enfin, parmi les 32 patients présentant une symptomatologie anxieuse à 3 mois 12 voient leurs symptômes disparaître à un an (38 %), tandis que parmi les 31 patients présentant une symptomatologie anxieuse à un an 11 ne l'étaient pas à trois mois (35%) (Figure 4. C).

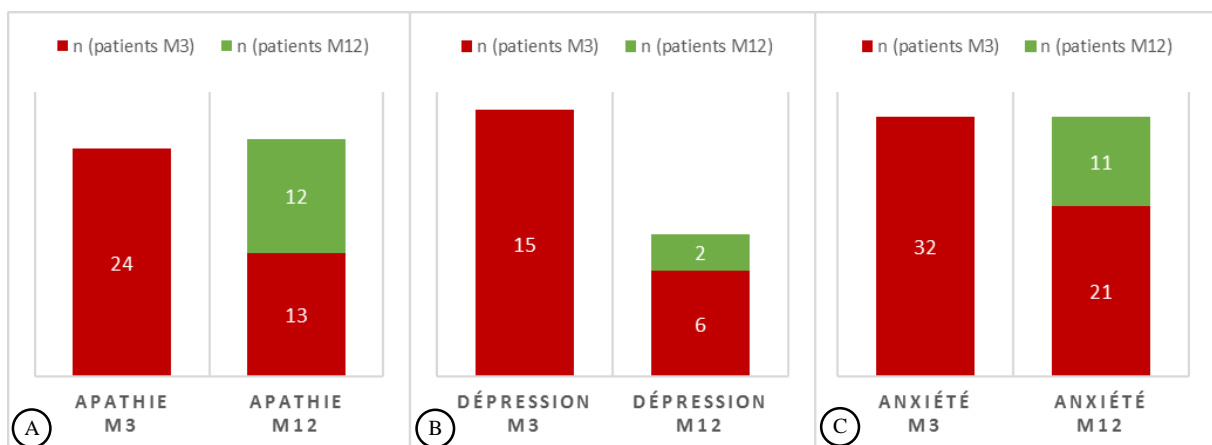


Figure 4. Evolution des THpA durant l'année après l'AVC, A. Apathie post-AVC, B. Dépression post-AVC, C. Anxiété post-AVC

Contrairement au cas de l'apathie, où il y a autant de patients qui voient leurs symptômes disparaître que de patients sans trouble à trois mois qui les voient survenir à un an, la dépression elle semble réellement diminuer. En effet 60% des patients ont une régression des symptômes après trois mois et l'on n'observe que deux nouveaux cas après trois mois. Que ce soit pour l'apathie, la dépression ou l'anxiété les patients présentant le trouble pendant douze mois ne sont significativement pas différents de ceux ne présentant le trouble que trois mois après l'AVC ni pour l'âge, ni pour le sexe. Cependant les effectifs étudiés ici sont relativement faibles et ces derniers résultats seraient à confirmer sur des effectifs plus importants.

4. Données de sommeil

a. Acquisition des données

Les données de sommeil sont acquises objectivement grâce à la méthode de l'actimétrie, avec des actimètres MotionWatch 8© (cam'n'tech, UK). Les patients se voient remettre le jour de leur sortie d'hospitalisation un appareil à l'aspect semblable à une montre qu'ils devront porter nuit et jour pendant une semaine, puis à nouveau trois mois plus tard et un an plus tard. Cet appareil est équipé d'un capteur de lumière et d'un accéléromètre triaxial très sensible, il va nous permettre de générer des actogrammes pour chaque patient et, grâce à eux, de distinguer les périodes d'éveil, caractérisées par une activité dense, des périodes de sommeil, caractérisées par une activité moindre. Dans un second temps il va également nous permettre d'analyser dans quelle mesure une activité nocturne résiduelle peut potentiellement parasiter la qualité du sommeil et comment est-ce que ces perturbations du sommeil pourraient avoir un impact sur la rythmicité de l'activité le lendemain. Nous avons donc pu analyser l'ensemble des rythmes circadien de veille/sommeil de nos patients (Figure 5).

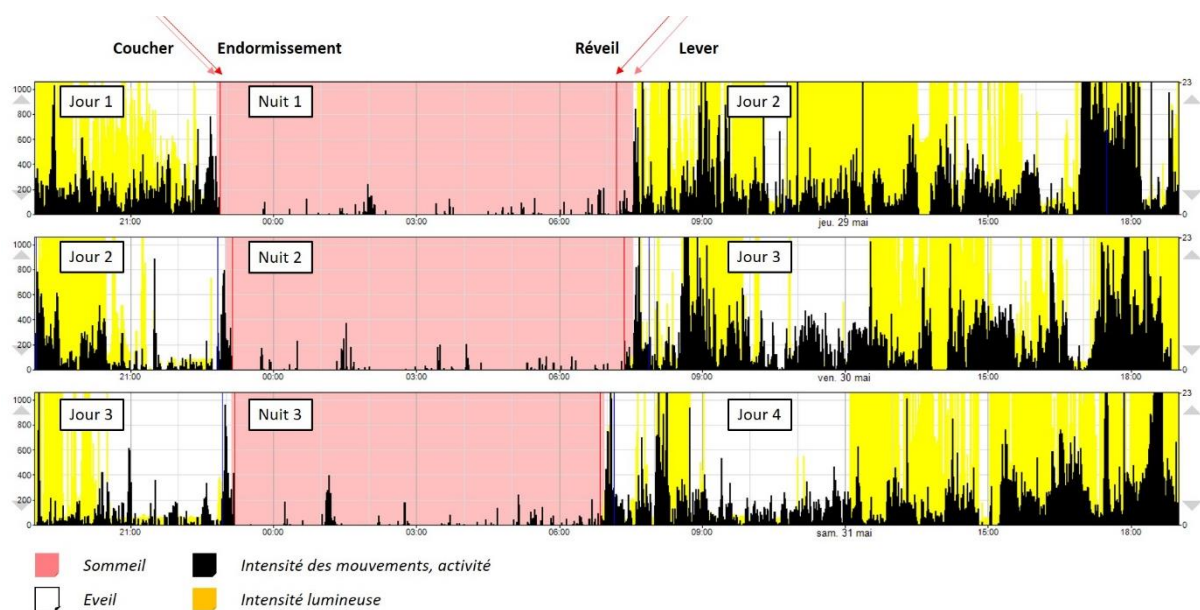


Figure 5. Extrait d'un actogramme

Plusieurs catégories de paramètres d'intérêt peuvent donc être établies : l'activité brute, les paramètres de rythmicité circadienne (incluant l'éveil et le sommeil), et les paramètres de sommeil. Pour chacune de ces catégories nous nous sommes concentrés sur différentes variables :

Activité brute

Les MotionWatch 8© enregistrent l'activité en la codant avec une unité arbitraire, les *counts*. Chaque *count* vaut 1 d'intensité d'activité. Dans toute notre étude nous avons fixé la période d'analyse à 1 min, c'est-à-dire que seule la valeur de *count* la plus élevée de la minute est enregistrée. L'activité brute est alors la moyenne de ces *counts* par minute pour une période donnée.

- Activité totale (AT) : Moyenne de l'activité de minuit à minuit, exprimée en *count*/min.
- Activité diurne (AD) : Moyenne de l'activité durant la période entre le réveil et l'endormissement, exprimée en *count*/min.
- Activité nocturne (AN) : Moyenne de l'activité durant la période entre l'endormissement et le réveil, exprimée en *count*/min.

Paramètres de rythmicité circadienne (Figure 6)

- Amplitude relative (RA) : Cette variable quantifie la différence entre le degré d'activité et d'inactivité. L'amplitude est calculée comme la différence entre la séquence des 5 heures les moins actives (L5) et la séquence des 10 heures les plus actives (M10). L'amplitude relative est une correction qui divise l'amplitude par (L5 + M10).
- Stabilité inter-jours (IS) : Cette variable traduit le degré de ressemblance du profil d'activité entre les différents jours. Un individu qui aura des horaires « rigides », qui se lève par exemple toujours à peu près à la même heure, et se couche tous les jours à peu près à la même heure, aura une IS élevé. Théoriquement IS varie entre 0 et 1. La norme est définie à 0,6 (Hatfield et al., 2004).
- Variabilité intra-jour (IV) : Cette variable quantifie le degré de morcèlement d'un cycle complet sur 24h, de minuit à minuit. Un individu sain présente au cours des 24 heures d'une journée une période d'activité stable (éveil) suivie d'une période d'inactivité stable (sommeil). Dans certaines conditions il peut y avoir des variations importantes d'intensité au sein de la période (sport dans la matinée et télévision durant l'après-midi) voire même des fractionnements de celle-ci (siestes durant le jour ou réveils durant la nuit). Théoriquement, IV varie entre 0 et 2. Selon les normes, une personne normale a une IV inférieure à 1 tandis que les fortes valeurs indiquent un morcèlement trop élevé (Hatfield et al., 2004).

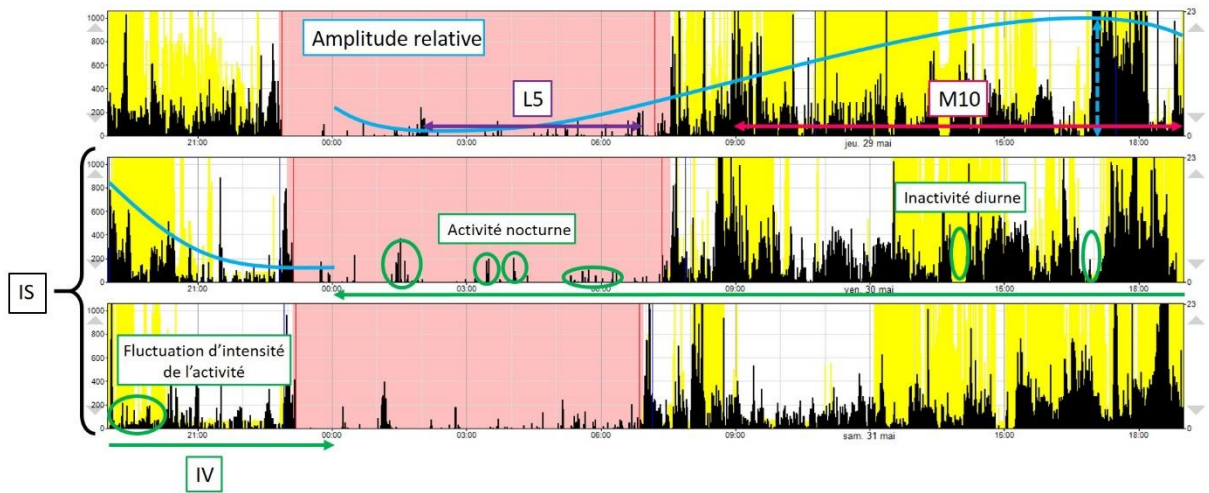


Figure 6. Paramètres de rythmicité circadienne

Paramètres de sommeil (Figure 7)

- Temps passé au lit (min) (TPL) : Durée du coucher au lever.
- Durée de sommeil (min) (DS) : Durée de l'endormissement au réveil.
- Index de Fragmentation (%) (IF) : Somme du pourcentage du temps passé en mouvement durant le sommeil et du pourcentage de phase immobile de moins d'une minute durant le sommeil.
- Micro-réveils (%) (MR) : Somme des durées des épisodes de plus d'une minute passés en mouvements durant la période de sommeil divisée par la durée du sommeil.
- Efficacité de sommeil (u.a) (ES) : Rapport de la durée de sommeil sur le temps passé au lit corrigé par les micro-réveils et la fragmentation nocturne.

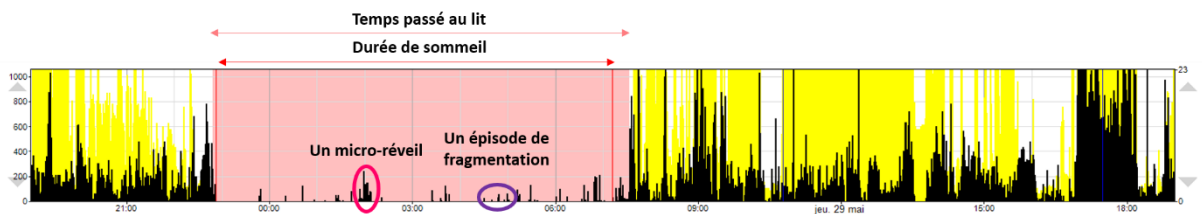


Figure 7. Paramètres de sommeil

b. A l'inclusion

Sur les 91 actimètres remis aux patient inclus 6 n'ont pas pu être traités (problèmes techniques). Les résultats concernent donc 85 patients. Les données descriptives de rythmicité circadienne de veille/sommeil à l'inclusion sont présentées dans le Tableau 4.

	AT	AD	AN	RA	IS	IV	TPL	DS	MR	ES	IF
Minimum	36,36	31,33	2,12	0,59	0,37	0,53	297,00	291,00	2,20	61,10	9,50
Maximum	455,91	436,80	39,92	0,97	0,80	1,50	676,00	650,00	25,50	95,70	68,80
Moyenne	191,09	181,64	9,44	0,88	0,61	0,90	521,09	490,66	8,45	86,34	29,66
Ecart-standard	9,89	9,65	0,69	0,01	0,01	0,02	7,05	7,18	0,51	0,82	1,32

Tableau 4. Données actimétriques à l'inclusion

c. Trois mois après l'AVC

Sur les 85 patients analysés à l'inclusion 19 ont renvoyé un actimètre non exploitable suite à la semaine de port trois mois après l'AVC. Les résultats qui suivent concernent donc 66 patients. Les données descriptives de rythmicité circadienne de veille/sommeil trois mois après l'AVC sont présentées dans le Tableau 5.

	AT	AD	AN	RA	IS	IV	TPL	DS	MR	ES	IF
Minimum	78,02	70,99	1,53	0,50	0,21	0,37	239,00	230,00	1,30	56,60	6,10
Maximum	672,09	663,32	22,07	0,99	0,81	1,40	696,00	689,00	20,20	96,30	62,20
Moyenne	263,24	254,49	8,76	0,89	0,59	0,81	489,33	459,68	8,25	86,03	29,60
Ecart-standard	14,02	13,87	0,52	0,01	0,02	0,03	8,92	10,13	0,48	0,91	1,48

Tableau 5. Données actimétriques trois mois après l'AVC

d. Un an après l'AVC

Sur les 66 patients analysés trois mois après l'AVC, 12 n'avaient pas encore eu leur rdv de suivi à 1 an au moment de rédiger ce manuscrit et 9 ont, suite à la dernière semaine de port de l'actimètre à leur domicile, renvoyé un actimètre non exploitable. Les résultats qui suivent concernent donc 45 patients. Les données descriptives de rythmicité circadienne de veille/sommeil sont présentées dans le Tableau 6.

	AT	AD	AN	RA	IS	IV	TPL	DS	MR	ES	IF
Minimum	66,02	52,20	2,89	0,50	0,24	0,30	171,00	169,00	2,30	68,20	7,50
Maximum	571,05	559,99	22,65	0,98	0,81	1,29	644,00	634,00	18,40	95,80	70,80
Moyenne	302,66	293,15	9,52	0,86	0,56	0,78	468,69	452,20	8,80	87,94	33,55
Ecart-standard	20,42	20,31	0,60	0,02	0,02	0,03	13,18	13,32	0,56	0,79	1,97

Tableau 6. Données actimétriques un an après l'AVC

e. Evolution des paramètres au cours du temps

Nous avons comparé les données actimétriques à J0 des 45 patients suivis pendant un an aux données actimétriques à J0 des 40 patients non revus à un an, les résultats du test t de Student pour échantillons indépendants nous montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour aucun des paramètres actimétriques.

A partir des 45 patients dont nous avons les données d'actimétrie au trois temps (Tableau 7) nous avons étudié le profil d'évolution de ces paramètres au cours du temps.

Moyennes	AT	AD	AN	RA	IS	IV	TPL	DS	MR	ES	IF
J0	184,85	175,75	9,10	0,88	0,60	0,91	519,16	487,89	8,40	86,20	31,20
M3	274,06	265,52	8,54	0,89	0,58	0,80	484,80	454,78	8,14	86,15	30,26
M12	302,66	293,15	9,52	0,86	0,56	0,78	468,69	452,20	8,80	87,94	33,55

Tableau 7. Moyennes des différents paramètres actimétriques au cours du temps

La comparaison de ces moyennes par une analyse ANOVA nous permet d'obtenir les résultats présentés en Tableau 8, Tableau 9 et Tableau 10.

		F	ddl	Signification	Post-hoc Bonferroni	Signification
AT	Inter-groupes	11,314	2	,000	J0 vs M3	,002
	Intra-groupes		127		J0 vs M12	,000
					M3 vs M12	,800
AD	Inter-groupes	11,506	2	,000	J0 vs M3	,002
	Intra-groupes		127		J0 vs M12	,000
					M3 vs M12	,837
AN	Inter-groupes	,632	2	,533		
	Intra-groupes		127			

Tableau 8. Effet temps sur les paramètres d'activité brute acquis par actimétrie

Ces résultats montrent que l'activité brute totale est significativement plus importante trois mois ou un an après l'AVC qu'à la sortie d'hospitalisation. Il n'y a pas de différence significative pour ce même paramètre entre trois mois et douze mois. Les mêmes observations peuvent être faites pour l'activité diurne mais pas pour l'activité nocturne.

		F	ddl	Signification	Post-hoc Bonferroni	Signification
RA	Inter-groupes	1,548	2	,217		
	Intra-groupes		127			
IS	Inter-groupes	,985	2	,376		
	Intra-groupes		127			
IV	Inter-groupes	3,976	2	,021	J0 vs M3	,081
	Intra-groupes		127		J0 vs M12	,031
					M3 vs M12	1,000

Tableau 9. Effet temps sur les paramètres de rythmicité circadienne acquis par actimétrie

Ces résultats montrent que, concernant le rythme circadien des patients, la variabilité intra-jour diminue significativement entre leur sortie d'hospitalisation et la fin de l'année suivante. Leur rythme est donc de moins en moins fragmenté. Ces résultats ne sont pas retrouvés pour l'amplitude relative ni pour la stabilité inter-jour.

		F	ddl	Signification	Post-hoc Bonferroni	Signification
TPL	Inter-groupes	4,874	2	,009	J0 vs M3	,118
	Intra-groupes		132		J0 vs M12	,008
					M3 vs M12	,993
DS	Inter-groupes	2,670	2	,073		
	Intra-groupes		132			
MR	Inter-groupes	,331	2	,719		
	Intra-groupes		132			
ES	Inter-groupes	1,030	2	,360		
	Intra-groupes		132			
IF	Inter-groupes	,837	2	,435		
	Intra-groupes		132			

Tableau 10. Effet temps sur les paramètres de sommeil acquis par actimétrie

Ces résultats, concernant le sommeil des patients, montrent que le temps passé au lit (à dormir ou à juste se reposer, immobile) diminue significativement entre les premiers jours post-AVC et un an après. Les patients semblent donc présenter une moins grande fatigabilité au cours du temps. Aucune autre modification significative du sommeil n'est observée ni pour la durée de sommeil, les micro-réveils, l'efficacité de sommeil ou l'index de fragmentation.

Nous avons également vérifié que la présence chez 36 de nos patients (80%) de troubles de l'humeur au cours de l'année (soit M3, soit M12, soit aux deux points de mesure) n'influçait pas ces résultats. Pour cela nous avons relancé l'analyse en y ajoutant en second facteur la présence ou l'absence de THpA. Les résultats montrent qu'il n'existe aucun effet des THpA sur cette évolution des paramètres d'activité et de rythmicité circadienne de veille/sommeil au cours de l'années qui suit l'AVC, ni d'interaction entre les THpA et l'effet Temps (Tableau 11).

Variables dépendantes	Source	D	ddl	Signification
AT	Time	6,010	2	,003
	THpA	,714	1	,400
	Time * THpA	,277	2	,758
AD	Time	6,155	2	,003
	THpA	,756	1	,386
	Time * THpA	,273	2	,761
IV	Time	4,527	2	,013
	THpA	,157	1	,692
	Time * THpA	1,649	2	,196
TPL	Time	3,232	2	,043
	THpA	2,606	1	,109
	Time * THpA	,387	2	,680

Tableau 11. Effet temps et THpA sur les paramètres d'intérêt acquis par actimétrie

En résumé nous avons donc mis en évidence une augmentation de l'activité diurne associée à une diminution du temps passer à se reposer au lit et à une diminution de morcellement de la rythmicité (moins de siestes par exemple) au cours de l'année qui suit l'AVC et cela indépendamment de l'atteinte de l'humeur du patient durant cette même année.

5. Données EMA

a. Présentation de la méthode et acquisition des données

Comme indiqué précédemment seul un médecin spécialisé peut donner le diagnostic d'un THpA. En complément, il existe de nombreux outils psychométriques accessibles à tous les intervenants hospitaliers qui permettent de déceler une symptomatologie associée à un trouble et d'évaluer son degré de gravité. Ces évaluations sont habituellement réalisées grâce à des échelles psychométriques sur papier, un jour donné, et ne reflètent souvent pas la réalité quotidienne de l'état des patients. Ces échelles traditionnelles produisent un seul score qui peut masquer une hétérogénéité considérable dans le profil des symptômes, et sont menées dans un environnement unique non-familier, ainsi que durant un point donné dans le temps, ce qui empêche l'évaluation des symptômes comme ils s'expriment dans des contextes naturels. En effet, ces symptômes existent sur un continuum de sévérité qui peut varier de façon considérable, selon des environnements spécifiques ou des états momentanés de l'individu. Comme précisé dans la CIM-10 concernant la dépression par exemple, « *l'humeur dépressive peut présenter des variations caractéristiques au cours du nyctémère* ». De plus, l'utilisation des échelles traditionnelles par les patients atteints d'AVC est problématique en raison des troubles de la mémoire courants chez ceux-ci et pouvant biaiser leur évaluation subjective des événements et des expériences passés. Ce biais important pourrait être considérablement réduit en utilisant le suivi informatisé continu au long d'une journée. Ainsi l'application des méthodes ambulatoires écologiques pour la collecte de ces données d'humeur pourrait être susceptible d'apporter des informations complémentaires à celles obtenues au cours d'un simple entretien.

La technique optimale pour collecter ces données est la méthode EMA, qui utilise des micro-ordinateurs pour administrer des entretiens électroniques brefs aux patients plusieurs fois par jour. Cette approche a déjà été appliquée à l'étude de diverses pathologies, tels que les troubles de la personnalité (Loewenstein et al., 1987), les syndromes anxieux et dépressifs (Dijkman and DeVries, 1987; Husky et al., 2008; Sibon et al., 2012; Swendsen et al., 1998; Villain et al., 2016b) les psychoses (deVries and Delespaul, 1989; Verdoux et al., 2003), et les troubles liés à l'utilisation des substances (Serre et al., 2012). La validité concurrente de cette méthode a été démontrée par des corrélations allant de 0,70 à 0,90 dans le cas d'observations externes utilisées comme référence (deVries and Delespaul, 1989). La compliance des sujets semble être particulièrement bonne (on observe théoriquement moins de 10% de données manquantes chez les patients ou sujets sains) et sans effets

de fatigue (Rullier et al., 2014). L'utilisation de l'EMA permet l'étude des symptômes tels qu'ils sont vécus par le patient en vie quotidienne, ce qui permet l'étude de leurs sentiments, symptômes ou expériences sans biais lié à leurs mémoires rétrospectives. De plus ce type d'évaluation écologique permet une identification des facteurs environnementaux pouvant moduler ou contribuer à l'émergence des symptômes anxieux, dépressifs et apathiques.

Pour obtenir ces données de description et d'évaluation de la sévérité des symptômes associées aux THpA sous forme de variables continues exploitables statistiquement, les patients sont invités à participer à l'étude ambulatoire 5 fois par jour pendant 7 jours, permettant ainsi d'évaluer des variations au quotidien de l'humeur et du comportement. Les questions sont posées à intervalle régulier afin d'explorer les activités effectuées par le patient, son environnement et son état psychologique. A chaque fois ils sont invités à évaluer leur humeur sur une échelle de Likert en 7 points. Le matériel utilisé pour ce suivi est une tablette tactile (Samsung Galaxy S 4.2) programmée spécifiquement et exclusivement pour cet usage, qui pose des questions aux patients sur leurs activités, le lieu où ils se trouvent et avec qui, leur humeur, leurs pensées, leur vision de l'avenir, leur appétit et leur aisance de langage (Annexes 5).

Pour des raisons de confort des patients cet appareil ne leur est pas remis lors de leur sortie d'hospitalisation où ils sont le plus fatigués. Ils ne sont soumis à ces interrogations que trois mois puis un an après l'AVC.

b. Trois mois après l'AVC

Sur les 91 patients vus en consultation trois mois après l'AVC 16 patients (17%) avaient un niveau cognitif et/ou éducatif trop bas pour comprendre et compléter l'évaluation et 21 (23%) ont refusé de prendre le smartphone avec eux pour la semaine à cause d'une trop grande pénibilité de l'évaluation. Ces 21 patients étaient significativement plus âgés que ceux ayant réalisé l'évaluation ($p=0,032$), leur score à la MoCA, l'HADS_D, l'HADS_A et l'IA étaient par contre significativement similaires. Sur les 55 smartphones distribués, ceux dont la compliance de réponse était inférieure à 33% (12 questionnaires complétés entièrement sur les 35 demandés dans la semaine) ont été exclus (Delespaul et al., 2002; Tennen et al., 2006), cela représente 7 autres patients (8%). Les résultats présentés ci-dessous concernent donc 47 patients ou 1394 observations, chaque patient ayant répondu au questionnaire entre 12 et 35 fois (Tableau 12).

Variabes EMA	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-standard	Ecart-type
Heureux	1	7	4,92	0,20	1,29
Triste	1	7	1,60	0,19	1,19
Anxieux	1	7	1,82	0,21	1,37
Intéressé	1	7	4,50	0,24	1,56
Concentré	1	7	3,53	0,28	1,82
En forme	1	7	4,55	0,25	1,57
Adaptable	0	7	3,59	0,23	1,44
Plein d'espoir	1	7	4,30	0,20	1,27
Pensées positives	1	5	2,10	0,17	1,08
Pensées négatives	1	5	1,44	0,13	0,81
Changeant d'appétit	0	7	0,65	0,26	1,68
Endolori	1	10	1,95	0,24	1,55

Tableau 12. Données EMA trois mois après l'AVC (n = 47)

Ces données devraient nous aider à mieux comprendre les fluctuations d'humeur des patients au cours de leur journée et de leur semaine. Nous avons donc réalisé une analyse en composantes principales avec les 1394 observations acquises de façon à mettre en évidence un axe particulièrement représentatif de l'humeur et des émotions des patients grâce auquel nous pourrions définir un index à partir duquel étudier leurs variations. Cet index prendra en compte les variables « Heureux », « Intéressé », « En forme », « Changeant d'appétit », « Pensées négatives », « Anxieux » et « Triste » (Figure 8). De façon à ce que toutes les variables aillent dans le même sens, c'est-à-dire qu'une valeur forte soit significative d'une bonne humeur et qu'une valeur faible soit significative d'une mauvaise humeur nous avons inversé la cotation des variables « Pensées négatives », « Anxieux » et « Triste » et nous avons refait le score de la variable « Changeant d'appétit » en tenant compte du fait que c'est la modification du comportement alimentaire en tant que tel, que ce soit une diminution ou une augmentation, qui est signe d'une modification de l'humeur (American Psychiatric Association, 2013). Les réponses indiquant qu'il n'y avait pas de modification valait donc la note la plus forte et plus la modification était importante, quel que soit son sens, plus la note était faible. Enfin pour ne pas masquer la variabilité possible des différentes réponses de chaque patient nous avons fait la somme, et non la moyenne, de ces différentes variables pour avoir l'index que nous appellerons « HUM ».

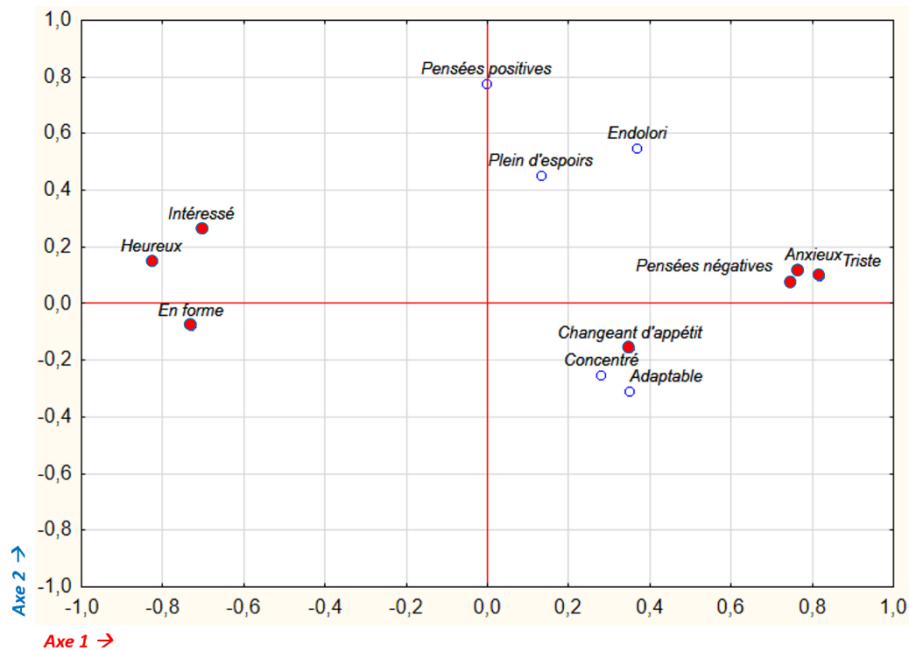


Figure 8. Résultat de l'analyse en composantes principales des variables d'humeur EMA (n = 1394)

Afin de valider l'utilisation de cet index nous l'avons comparé, grâce à la méthode statistique HLM, aux différents scores de dépression, d'apathie et d'anxiété déjà acquis pour les patients avec les méthodes psychométriques classiques. Cette méthode statistique nous permet de prendre en considération les 1394 observations et de tenir compte de la variabilité intra-sujets et inter-sujets concernant toutes ces valeurs. Pour les scores d'HADS_A et HADS_D les résultats étaient significativement similaires (respectivement $p < 0,005$ et $p < 0,05$), par contre concernant les score d'IA les résultats étaient significativement différent ($p > 0,05$) (Annexes 6, A.).

Nous avons donc mis en place un index EMA spécifique pour l'apathie qui prenait en considération non pas l'humeur des sujets, puisque l'apathie est finalement une perte de la motivation et pas une baisse du moral, mais leurs envies. Pour cela nous avons travaillé avec les questions « Avec qui souhaiteriez-vous être ? » et « Que voudriez-vous faire ? », ces deux questions au conditionnel demandant aux patients de se projeter dans un avenir hypothétique avec des choix à faire. Les deux questions ont d'abord été traitées indépendamment, « Avec qui souhaiteriez-vous être ? » étant considéré comme un indice d'apathie émotionnelle tandis que « Que voudriez-vous faire ? » est considéré comme un indice d'apathie motrice et cognitive. Chacune des 25 réponses possibles (respectivement 8 pour l'apathie émotionnelle et 17 pour les apathies motrice et cognitive) ont été recodées pour avoir soit une valeur « Non Apathique », c'est-à-dire que le choix de ces réponses seules obligeait un score de 0 à sa sous-catégorie d'apathie, soit un score de 4, soit un score de 7. L'index d'apathie, appelé « APA », est la somme des deux sous-index eux même calculés en réalisant la somme de leurs différentes réponses. Après analyse avec la technique HLM les scores obtenus pour chaque patient à l'IA et l'APA étaient significativement similaires ($p < 0,001$) (Annexes 6, B.).

Un second type d'analyse plus classique consistait à comparer les index EMA à leur équivalent en échelle psychométrique papier. Nous avons donc moyenné la valeur des différents index par patients de façon à pouvoir réaliser pour chacun une corrélation de Pearson (Figure 9, Figure 10, Tableau 13 et Tableau 14).

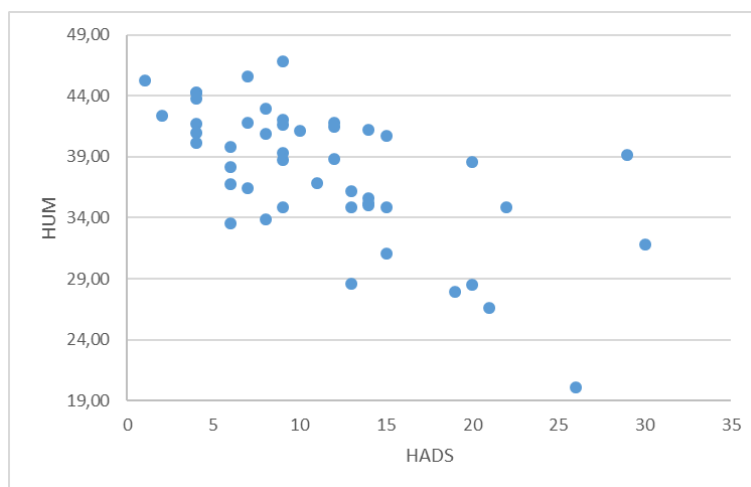


Figure 9. Corrélation de Pearson entre les valeurs de l'index HUM et les scores à l'HADS

Corrélation de Pearson		HADS
HUM	Corrélation	-,639**
	Signification (bilatérale)	,000
	N	47

Tableau 13. Corrélation de Pearson entre les valeurs de l'index HUM et les scores à l'HADS

Les données HUM sont extrêmement corrélées aux scores d'HADS confirmant ainsi la validité de ce paramètre et de l'emploi de l'EMA. La corrélation n'étant cependant pas de 1 il reste une partie des patients présentant des scores en désaccord et on peut proposer l'hypothèse que, l'EMA avec ses valeurs répétées par sujet permet d'introduire dans son score plus de finesse, tenant compte des fluctuations extrêmes, positives comme négatives, susceptibles de survenir durant la semaine d'analyse et permettant alors l'obtention d'un score capable d'une meilleure discrimination des patients faussement négatifs ou faussement positifs en HADS.

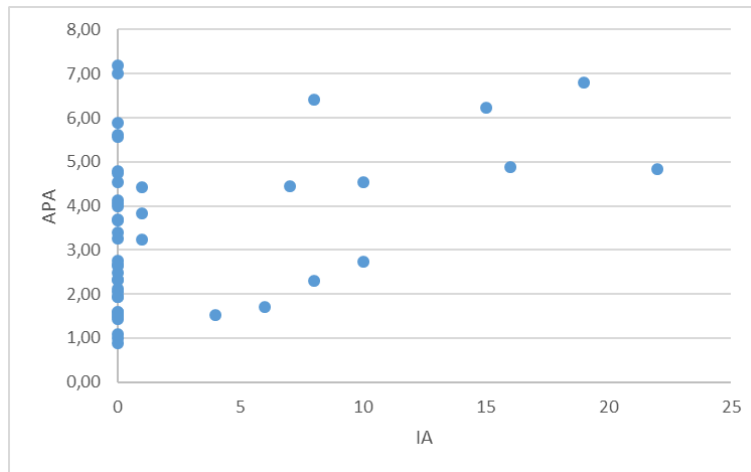


Figure 10. Corrélation de Pearson entre les valeurs de l'index APA et les scores à l'IA

Corrélation de Pearson		IA
APA	Corrélation	,368*
	Signification (bilatérale)	,011
	N	47

Tableau 14. Corrélation de Pearson entre les valeurs de l'index APA et les scores à l'IA

Les données APA se répartissent de façon assez peu conventionnelle et la corrélation avec les scores d'IA n'est que partielle. Cet effet plancher pour cette échelle d'apathie est un problème qui a déjà été observé (Goldfine et al., 2016) et sans doute responsable pour de nombreux patients de la non-détection de symptômes apathiques, générant alors des faux négatifs. Nous émettons donc ici l'hypothèse que l'index APA obtenu avec la méthode EMA nous permettrait une meilleure détection des patients présentant une symptomatologie apathique. Or, nous avons également déjà mis en évidence dans une étude publiée précédemment que les patients à haut risque de développer ces symptômes apathiques trois mois après l'AVC avaient initialement un index de fragmentation mesuré par actimétrie plus élevé (Cosin et al., 2015). Nous avons donc sélectionné les 29 patients avec un score négatif à l'IA (0 ou 1) et nous avons regardé si l'index de fragmentation de ces patients durant leur premier enregistrement en sorti d'hospitalisation était significativement différent selon qu'ils présentaient également une symptomatologie apathique avec le score EMA ($APA > 3,5$) ou pas ($APA \leq 3,5$). La valeur seuil pour l'index APA a été définie de façon expérimentale en prenant la médiane de cette variable.

Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative mais qu'il y avait une vraie tendance ($p = 0,055$) ce qui peut laisser penser que l'indice APA permet bien de détecter des patients présentant une symptomatologie apathique, même ceux pour lesquels l'IA n'est pas assez sensible, soit parce que les items très directs poussent le patient à minimiser ses troubles soit parce qu'elle ne tient pas compte des fluctuations du comportement au cours du temps.

c. Un an après l'AVC

Sur les 47 patients dont l'analyse EMA a pu être analysée trois mois après l'AVC, 6 n'avaient pas encore eu leur consultation de suivi à un an au moment de présenter ces résultats, les données suivantes concernent donc 42 patients. Sur ces 42 patients 16 (38%) ont refusé de reprendre le smartphone avec eux pour la semaine à cause de la pénibilité de l'évaluation et de son déroulement trop invasif. Sur les 26 smartphones distribués ceux dont la compliance de réponse était inférieure à 33% ont à nouveau été exclus, c'est-à-dire 2 autres patients (5%). Les résultats présentés ci-dessous concernent donc 24 patients (Tableau 15).

Variabes EMA	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-standard	Ecart-type
Heureux	1	7	4,67	0,27	1,31
Triste	1	7	1,71	0,25	1,25
Anxieux	1	7	1,81	0,27	1,32
Intéressé	1	7	4,53	0,32	1,59
Concentré	1	7	3,55	0,37	1,82
En forme	1	7	4,20	0,28	1,39
Adaptable	1	7	3,99	0,13	0,65
Plein d'espoir	1	7	4,34	0,29	1,44
Pensées positives	1	5	2,23	0,24	1,16
Pensées négatives	1	4	1,54	0,18	0,86
Changement d'appétit	0	7	1,12	0,44	2,17
Endolori	1	10	2,21	0,38	1,88

Tableau 15. Données EMA un an après l'AVC (n(patients) = 24 ; n(observations) = 682)

A partir des ces données nous avons à nouveau calculé les index HUM et APA. Concernant les 24 patients pour lesquels nous avons les données au deux temps, l'évolution des données des index est présentée en Tableau 16.

Moyenne	Trois mois après l'AVC	Un an après l'AVC	ddl	p Value
HUM	35,990	30,952	608	0,000
APA	3,956	3,402	614	0,004

Tableau 16. Effet temps sur les index EMA moyens (n(patients) = 24 ; n(observations) = 682)

Ces résultats montrent que les patients post-AVC semblent d'une humeur significativement moins triste et moins apathique un an après l'AVC que trois mois après.

6. Données prosodiques

Les données de prosodie ont été acquises lors de l'inclusion des patients et lors de leur rendez-vous de suivi trois mois après l'AVC. Les enregistrements, un correspondant à la lecture d'un texte et l'autre

à un récit libre, ont par la suite été envoyés à une orthophoniste qualifiée (MV) qui a traité et analysé les données disponibles.

La prosodie est définie par un ensemble de paramètres objectifs incluant la fréquence fondamentale de la voix mesurée en hertz, l'intensité du son émis mesuré en décibels, la qualité de la voix et notamment le « shimmer », les variations d'amplitude de l'impulsion glottique et enfin le rythme de la parole qui est modulé par le débit et les pauses. La fréquence fondamentale de la voix, notée F_0 , est déterminée par la fréquence de vibration des cordes vocales, elle est perçue comme la hauteur de la voix, c'est-à-dire que l'on va entendre une voix plus ou moins aigue. Les différents paramètres que nous avons extraits de ces enregistrements et auxquels nous nous intéresserons par la suite pour caractériser la prosodie des patients sont la déviation standard de la fréquence fondamentale, l'étendue de la fréquence fondamentale (c'est à dire la différence entre les 5% des valeurs les plus basses et les 5% des valeurs les plus hautes de fréquence fondamentale de tous les enregistrements), le DVB (Degree of Voice Breaks, calculé en pourcentage), et le « shimmer » qui est défini comme les variations à court terme d'intensité de la voix.

Les paramètres prosodiques sont extraits et mesurés par le biais du logiciel PRAAT (Boersma, 2002).

a. A l'inclusion

Sur les 91 patients inclus seulement 58 (62 %) ont pu fournir des enregistrements vocaux exploitables. Pour les autres le bruit environnant (bip cardiaque, discussion entre des cliniciens, passage dans le couloir ...) ont compromis les données. Concernant ces 56 patients les données prosodiques descriptives sont présentées dans les Tableaux 17 et 18.

RECIT	Déviati on Standard F_0	Etendue de F_0	DVB	Shimmer
Minimum	9,61	34,49	27,41	7,08
Maximum	64,28	269,42	78,06	18,25
Moyenne	30,48	121,13	46,88	12,14
Ecart-standard	1,84	7,93	1,38	0,36

Tableau 17. Paramètres prosodiques en récit libre à l'inclusion

LECTURE	Déviati on Standard F_0	Etendue de F_0	DVB	Shimmer
Minimum	11,50	42,80	28,08	2,56
Maximum	61,27	256,16	63,58	21,29
Moyenne	27,14	107,18	41,43	11,95
Ecart-standard	1,58	6,16	0,88	0,67

Tableau 18. Paramètres prosodiques en lecture à l'inclusion

b. Trois mois après l'AVC

Sur les 56 patients ayant pu fournir des enregistrements prosodiques de qualité à l'inclusion 5 ont refusé de poursuivre le protocole et de revenir pour la consultation trois mois après l'AVC et 2 n'ont

pas voulu réaliser les enregistrements lors du rendez-vous. Les données prosodiques post-AVC présentées ci-dessous concernent donc seulement 49 patients (Tableau 19 et Tableau 20).

RECIT	Déviati on Standard F0	Etendue de F0	DVB	Shimmer
Minimum	12,01	35,50	20,60	7,19
Maximum	77,74	294,45	67,49	19,92
Moyenne	35,26	116,17	40,19	11,96
Ecart-standard	2,25	7,70	1,48	0,38

Tableau 19. Paramètres prosodiques en récit libre trois mois après l'AVC

LECTURE	Déviati on Standard F0	Etendue de F0	DVB	Shimmer
Minimum	14,52	35,64	25,62	6,32
Maximum	51,75	241,34	74,87	23,90
Moyenne	28,66	103,44	39,96	12,74
Ecart-standard	1,40	5,88	1,21	0,73

Tableau 20. Paramètres prosodiques en lecture trois mois après l'AVC

L'évolution de ces paramètres au cours du temps montre que durant un récit libre les patients présentent une déviation standard significativement plus élevée et un DVB significativement plus faible trois mois après l'AVC qu'à l'inclusion (Tableau 21). En revanche aucun changement significatif n'est observé durant la tâche de lecture (Tableau 22).

RECIT	A l'inclusion	Trois moi après l'AVC	ddl	p Value
Déviati on standard de F0	28,7928	35,5955	48	,005*
Etendue de F0	112,2436	117,8826	48	,246
DVB	45,7362	40,6100	48	,001*
Shimmer	12,3164	11,9183	48	,385

Tableau 21. Effet temps sur les paramètres prosodiques post-AVC durant un récit libre

LECTURE	A l'inclusion	Trois moi après l'AVC	ddl	p Value
Déviati on standard de F0	26,8567	28,6088	48	,296
Etendue de F0	100,2200	103,0312	48	,524
DVB	40,8626	39,7026	48	,421
Shimmer	12,1705	12,5449	48	,645

Tableau 22. Effet temps sur les paramètres prosodiques post-AVC durant une lecture

PARTIE 2 : DETECTION PRECOCE DES THPA

Cette partie présente les études menées dans le but de détecter précocement les THpA.

Dans un premier temps nous présenterons les données sur l'apathie post-AVC et le sommeil, avec une première étape qui a été de confirmer l'intérêt d'employer une méthode de mesure objective du sommeil plutôt qu'une méthode subjective, puis la deuxième étape qui est l'étude à proprement parler de la détection précoce de l'apathie post-AVC grâce aux mesures objectives du sommeil post-AVC.

Dans un second temps nous présenterons les données sur la dépression post-AVC et la prosodie affective.

Tous les résultats présentés ci-après ont donné lieu à des publications.

I. Détection précoce de l'apathie post-AVC

1. Mesure objective du sommeil

- Baillet M, Cosin C, Schweitzer P, Pérès K, Catheline G, Swendsen J, Mayo W. Mood Influences the Concordance of Subjective and Objective Measures of Sleep Duration in Older Adults. **Frontiers in Aging Neuroscience**. 2016, sous presse.

Le sommeil a un rôle central dans le maintien de la santé et de la cognition. A l'heure actuelle, la plupart des études épidémiologiques évaluent le sommeil avec des auto-questionnaires malgré le fait que plusieurs autres études rapportent que ces évaluations seraient bien moins précises que des mesures objectives telles que la polysomnographie ou l'actimétrie. Les causes de l'erreur entre les mesures objectives et subjectives restent cependant à déterminer et le but de cette étude pilote était d'examiner spécifiquement le rôle potentiel de l'humeur.

Nous avons enregistré, objectivement par actimétrie, la quantité et la qualité du sommeil d'un groupe de 45 sujets, durant au moins trois nuits consécutives par sujet. La durée subjective de sommeil, l'humeur et la mémoire ont été évalués à l'aide de l'EMA.

Une erreur significative d'estimation de la durée du sommeil a été retrouvée entre l'EMA et les mesures actimétriques ($p < 0,001$). L'amplitude de cette différence a été expliquée par l'humeur du patient ($p = 0,020$) et aucune autre association n'a été trouvée avec l'âge, le sexe, la qualité du sommeil ou les performances mnésiques. Il semble donc que l'erreur observée classiquement entre les mesures objectives et subjectives de la durée du sommeil puisse être expliquée par l'humeur du sujet au moment de son réveil. Ces résultats ont une implication potentielle pour les futures études épidémiologiques et cliniques étudiant le sommeil comme facteur de risque de la survenue d'autres troubles, notamment concernant la question que l'on se pose ci-après.



Mood Influences the Concordance of Subjective and Objective Measures of Sleep Duration in Older Adults

Marion Baillet^{1,2}, Charlotte Cosin^{2,3*}, Pierre Schweitzer^{2,3}, Karine Pérès^{4,5},
Gwenaëlle Catheline^{1,2,3}, Joel Swendsen^{1,2,3} and Willy Mayo²

¹ Université de Bordeaux, INCIA, UMR 5287 – Equipe Neuroimagerie et Cognition Humaine, Bordeaux, France, ² CNRS, INCIA, UMR 5287 – Equipe Neuroimagerie et Cognition Humaine, Bordeaux, France, ³ EPHE, Laboratoire Neurobiologie et Vie Quotidienne, Bordeaux, France, ⁴ Université de Bordeaux, ISPED, Centre INSERM U1219 – Bordeaux Population Health Research Center, Bordeaux, France, ⁵ INSERM, ISPED, Centre INSERM U1219 – Bordeaux Population Health Research Center, Bordeaux, France

Objective/Background: Sleep plays a central role in maintaining health and cognition. In most epidemiologic studies, sleep is evaluated by self-report questionnaires but several reports suggest that these evaluations might be less accurate than objective measures such as polysomnography or actigraphy. Determinants of the discrepancy between objective and subjective measures remain to be investigated. The aim of this pilot-study was to examine the role of mood states in determining the discrepancy observed between objective and subjective measures of sleep duration in older adults.

Patients/Methods: Objective sleep quantity and quality were recorded by actigraphy in a sample of 45 elderly subjects over at least three consecutive nights. Subjective sleep duration and supplementary data, such as mood status and memory, were evaluated using ecological momentary assessment (EMA).

Results: A significant discrepancy was observed between EMA and actigraphic measures of sleep duration ($p < 0.001$). The magnitude of this difference was explained by the patient's mood status ($p = 0.020$). No association was found between the magnitude of this discrepancy and age, sex, sleep quality or memory performance.

Conclusion: The discrepancy classically observed between objective and subjective measures of sleep duration can be explained by mood status at the time of awakening. These results have potential implications for epidemiologic and clinical studies examining sleep as a risk factor for morbidity or mortality.

Keywords: aging, actigraphy, ecological momentary assessment, sleep duration, mood

OPEN ACCESS

Edited by:

Orly Lazarov,
University of Illinois at Chicago, USA

Reviewed by:

Gary N. Garcia-Molina,
Philips Research North America, USA
Timo Partonen,
National Institute for Health
and Welfare, Finland

*Correspondence:

Charlotte Cosin
charlotte.cosin@ephe.sorbonne.fr

Received: 26 April 2016

Accepted: 13 July 2016

Published: 26 July 2016

Citation:

Baillet M, Cosin C, Schweitzer P,
Pérès K, Catheline G, Swendsen J
and Mayo W (2016) Mood Influences
the Concordance of Subjective
and Objective Measures of Sleep
Duration in Older Adults.
Front. Aging Neurosci. 8:181.
doi: 10.3389/fnagi.2016.00181

INTRODUCTION

Sleep has been proposed to serve as the biological “housekeeper,” helping to restore and repair the brain ranging from metabolite clearance (Xie et al., 2013) to cognitive functioning (Bonnet, 2011). Across normal aging, changes of sleep patterns and particularly sleep duration, have been extensively studied in the literature (Ohayon et al., 2004). Recent epidemiologic findings suggest that sleep duration plays an important role in cognitive functions and influences the risk of dementia mortality in older adults (Benito-León et al., 2014; Lo et al., 2016). Beyond cognition, sleep duration has important effects on a variety of medical conditions, including

obesity, diabetes and hypertension (Knutson, 2012). For these reasons, the inclusion of sleep measures is increasingly used in elderly populations.

From a methodological perspective, polysomnography (PSG) is considered as the gold standard for assessing sleep parameters including electrical activity of the brain, eye movements, muscle contraction, and heartbeat (Sadeh et al., 1995). Despite its use in clinical studies, however, PSG may be difficult to apply in large epidemiologic or cohort-based investigations due to the possible constraint of requiring one or two nights of hospitalization (Camargos et al., 2013). Actigraphy is an alternative method of sleep assessment that overcomes several of these constraints associated with PSG (Sadeh, 2011). It involves the use of a wristband with accelerometers that detect and record movements with high sensitivity and it can be used in the patient's home environment while permitting the sleep/wake cycle to be recorded over long time periods. Nonetheless, its use may also be costly when applied in large cohorts.

Faced with these methodological and economic issues, most investigations of sleep have used subjective self-report questionnaires (Ellis et al., 1981; Buysse et al., 1989; Johns, 1991; Netzer et al., 1999), presenting several advantages compared to objective techniques (e.g., inexpensive, brief and easy to use in large samples). They assess the patient's own estimates of sleep duration as well as other factors that may impact sleep duration such as comorbid conditions and medications. Despite their importance in clinical and epidemiologic research, however, these instruments are more heavily influenced by self-perception and retrospective memory biases, in particular in older adults. Numerous studies have illustrated the relative inaccuracy of these evaluations compared to objective measures in middle age and older individuals and have suggested that this discrepancy increased with male gender, poor cognitive functioning, and behavioral disability (Regestein et al., 2004; Silva et al., 2007; Lauderdale et al., 2008; Van Den Berg et al., 2008; Kline et al., 2010; Cespedes et al., 2016).

Although extensive comparisons have documented the discrepancy between objective and subjective sleep measures, the identification of their underlying causes remain to be investigated. Existing evidence in the literature suggest that sleep and mood states are closely linked and that this relationship is complex and bidirectional (Kahn et al., 2013). The aim of this pilot-study is to examine the role of mood states in determining the discrepancy observed between objective and subjective measures of sleep duration in older adults. Considering the rapid daily fluctuations of mood (Golder and Macy, 2011), we assessed mood each morning over 7 days and collected both objective and subjective estimations of sleep duration over this same period.

MATERIALS AND METHODS

Participants

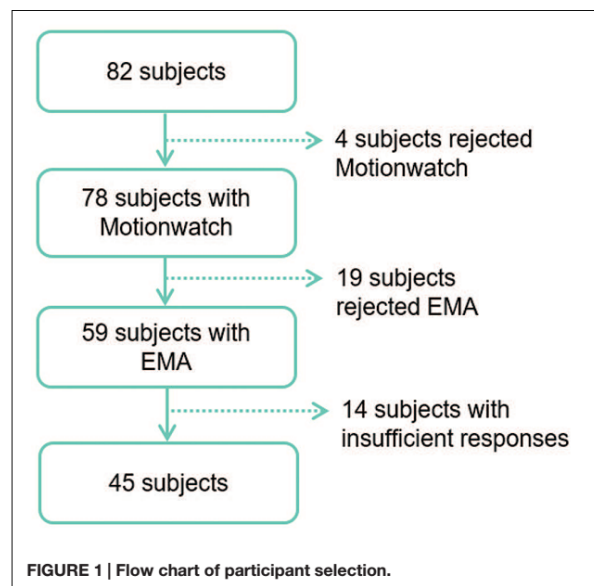
This study is a part of the AMImage2 research program started in 2012 and has included 200 participants as an ancillary study of the AMI cohort, an epidemiologic prospective

study of health and aging. A more detailed description of the AMI cohort is provided elsewhere (Pérès et al., 2012). Study procedures were approved by the regional human research review board and all participants provided written informed consent. A subsample of participants was invited in the current study. After exclusion of failed recordings due to technical problems, participants were included if they were not using sleep medications, had no sleep complaints that had led to a diagnosis of sleep disorders and did not demonstrate significant depressive symptomatology (CESD < 16). From the 82 participants who meet these criteria, a total of 45 participants were included in the present study (Figure 1).

Sleep Assessment Objective Measures

Sleep parameters were recorded by a MotionWatch 8[®] actigraph (Cambridge Neurotechnology, Cambridge, UK), equipped with a tri-axial accelerometer. The actigraph was placed on the non-dominant wrist during a period of 7 days and 8 nights. Participants were asked to press the event marker button in the center of the watch, when they started trying to sleep and when they woke up every day. Each participant could also complete a sleep diary indicating bedtime and waketime in order to facilitate interpretation of recordings. Activity was measured in 60 s epoch and the sensitivity threshold was set to the value of 40 counts (Cosin et al., 2015). Data were analyzed with MotionWare[®], version 1.0.3.

Actigraphy allowed for the objective estimate of Total Sleep Time (TST), defined as the period between the onset and the offset of sleep. Sleep Efficiency (SE) was also calculated as the time spent asleep divided by the time in bed (given that influence sleep perception).



Subjective Measures

We used ecological momentary assessment (EMA), consisting of a structured electronic diary technique using a Samsung Galaxy S assessing current context, psychological phenomena and their interactions in daily life (Allard et al., 2014). Participants used EMA five times per day over a 1-week period. EMA assessments started the day following the hospital visit, and for each day, starting and ending hours of assessment were adapted to the individual's typical daily schedule in order to limit sleep inertia even if this phenomenon cannot be totally excluded (Jewett et al., 1999). EMA was previously used and validated in community-dwelling elderly individuals (Bouisson and Swendsen, 2003; Allard et al., 2014). On average, each interview required less than 5 min to complete, and responses were saved in a time-stamped database.

For this study, we evaluated self-reported TST based on the question "How many hours did you sleep last night?" presented at the first assessment each morning. Participants were able to answer using a scale ranging from 0 h (no sleep at all) to 10 h or more. At least 3 nights of complete objective and subjective evaluations were required to include the participant's data in the analyses. The great majority of EMA observations were within the hours proposed, with only 1,15% endorsing "10 h or more" of sleep time.

Behavioral Assessment

Mood

Depressive symptoms were assessed using the Center for Epidemiologic Studies Depression scale (CESD) for the French population (Radloff, 1977). This scale consists of a self-report questionnaire containing 20 items which evaluate the frequency of symptoms or behaviors associated with depression. A score greater than 16 is suggestive of clinically significant depression and was applied as an exclusion criterion. In order to collect information about the inter-daily fluctuations of participant's mood, we used EMA through the question: "To what degree do you feel happy now?" with responses recorded on a Likert scale of 1 (not at all) to 7 (extremely). This evaluation followed the self-reported TST questionnaire each morning at the first assessment.

Cognition

Global cognitive functions were controlled using the Mini Mental State Examination (Folstein et al., 1975). It includes 30 questions evaluating different cognitive dimensions such as time and space orientation, working memory, learning, attention, and language. A score inferior to 24 indicates poor cognitive functioning (Oosterman et al., 2008). As it might influence sleep perception, we assessed inter-daily fluctuations of episodic memory through EMA. This test consisted of the presentation of a list of 10 words followed by an immediate recall task and it occurred randomly over the course of the day.

Statistical Analysis

Simultaneous utilization of actigraphy and EMA allowed us to obtain several measurement points per participant. Each night was then associated with an objective TST, SE, subjective TST

as well as mood and episodic memory evaluations measured the following day. The agreement between subjective and objective TST was explored using a paired *t*-test. Considering that most of participants in the current study under and overestimated their TST over the week, an absolute difference between subjective and objective TST was calculated in order to obtain the magnitude of the discrepancy for each pair of observations.

To study the relationship between the magnitude of the discrepancy and SE, mood state and memory level, we used a multiple linear regression analysis using the magnitude of the discrepancy as outcome variable. We investigated possible confounds in our analyses; in that mood state assessed by EMA can be influenced by sleep duration and quality evaluated by actigraphy and memory level. For this, linear regression analysis was replicated by defining mood state as outcome variable. All analyses were performed with the IBM SPSS Statistics v.20 software (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Finally, we used hierarchical linear modeling which is analogous to standard regression analyses but adjusted for dependencies among observations generated by each individual. The γ coefficients from these models represent the pooled within-person association between the predictor and the occurring outcome, *t*-ratios are the test statistic values for the null hypotheses that corresponding parameters are equal to zero. The outcome variable was defined as the magnitude of the discrepancy and age, gender, SE, mood state, and memory level as predictors. We also replicated our model by defining mood state as outcome variable. These analyses were conducted using HLM, version 6.03 (Scientific Software International, Inc., Skokie, IL, USA).

RESULTS

A flow-chart of participant selection is provided in **Figure 1**. From the initial cohort of 82 subjects, 45 participants (19 women and 26 men, mean age 75) were studied. Together, participants included in the study contributed to 175 valid nights for evaluation.

Subjects who visited the research center but refused to participate in the study were significantly similar in age ($p = 0.180$, *t*-test), sex ($p = 0.892$, Chi square test), MMSE ($p = 0.275$, *t*-test) and CESD ($p = 0.569$, *t*-test). Demographic, sleep and behavioral data of the studied sample and the comparison between objective and subjective evaluations are presented in **Table 1**. On average, the magnitude of the difference between objective and subjective TST was 1 h and 29 min ($p < 0.001$).

Multiple regression analysis indicated that this magnitude was negatively associated with positive mood ($\beta = -0.281$; 95% CI: $-0.509, -0.161$; $p < 0.001$) but was not significantly associated with SE ($\beta = -0.004$; 95% CI: $-0.024, 0.023$; $p = 0.962$) or memory performance ($\beta = 0.005$; 95% CI: $-0.105, 0.113$; $p = 0.947$). In the second model, no association was found between mood states and actigraphic TST ($\beta = 0.032$; 95% CI: $-0.116, 0.176$; $p = 0.687$), SE ($\beta = -0.085$; 95% CI: $-0.032,$

TABLE 1 | Demographic, sleep and behavioral data.

Variables	Mean	±SEM	Minimum	Maximum
Demographic data				
¹ Age	75.39	±0.62	64	88
¹ Gender (female)	42 %			
Sleep data				
¹ Underestimation (%subjects)	62 %			
¹ Overestimation (%subjects)	02 %			
¹ Mixed (%subjects)	36 %			
² Actigraphic total sleep time	08:09***	±00:05	04:39	10:55
² Self-report total sleep time	06:40***	±00:06	02:00	10:00
² Sleep Efficiency	87.25	±00.60	52.8	97.5
Behavioral data				
¹ CESD	03.4	±0.52	0	12
² Happiness	05.5	±0.08	1	7
¹ MMSE	27.7	±0.25	24	30
² Episodic memory	05.0	±0.13	1	10

*** $p < 0.001$ paired t -test; ¹ $n = 45$ subjects; ² $n = 175$ nights; SEM, standard error of the mean.

0.009; $p = 0.280$) or memory level ($\beta = -0.057$; 95% CI: -0.130 , 0.059 ; $p = 0.454$).

In order to account for within-subject dependence of observations, we also used multilevel modeling (Table 2). We observed a significant association between the magnitude of the discrepancy and mood states in that the more negative the state of mood was, the greater the discrepancy between the subjective and objective sleep durations was ($p = 0.020$). No association was found with the magnitude of the discrepancy and age ($p = 0.247$), gender ($p = 0.100$), SE ($p = 0.883$) and memory performance ($p = 0.438$).

This within-person association of the magnitude of the discrepancy and mood was not affected by age ($\Upsilon = -0.015$, $SE = 0.021$; t ratio = -0.742 ; $p = 0.462$) or gender ($\Upsilon = -0.040$, $SE = 0.243$; t ratio = -0.165 ; $p = 0.870$). Moreover, we did not find an association between mood state and age ($\Upsilon = -0.023$, $SE = 0.043$; t ratio = -0.532 ; $p = 0.597$), gender ($\Upsilon = -0.327$, $SE = 0.301$; t ratio = -1.084 ; $p = 0.284$), actigraphic TST ($\Upsilon = 0.081$, $SE = 0.071$; t ratio = 1.141 ; $p = 0.260$), SE ($\Upsilon = -0.006$, $SE = 0.010$; t ratio = -0.611 ; $p = 0.544$), or memory level ($\Upsilon = -0.007$, $SE = 0.029$; t ratio = -0.244 ; $p = 0.809$).

TABLE 2 | Demographic, sleep quality, mood, and cognition as predictor of the magnitude of the discrepancy.

Assessment variable	Υ coefficient	SE	df	t ratio
Magnitude of the discrepancy				
Age	0.052	0.044	42	1.174
Gender	0.487	0.288	42	1.689
Sleep efficiency	-0.003	0.019	44	-0.148
Happiness	-0.271	0.112	44	-2.420*
Episodic memory	0.050	0.064	44	0.782

* $p < 0.05$.

DISCUSSION

The principal aim of this pilot study was to identify determinants of the discrepancy between objective and subjective measures of TST in older adults. In our sample of 45 community-dwelling elderly persons, we observed a significant discrepancy between sleep quantity evaluated by actigraphy and EMA. We found that 61% of participants' nights had a magnitude of discrepancy superior to 1 h in estimation of sleep when compared to the actigraphy-based objective measure of TST. Importantly, the magnitude of this discrepancy was negatively associated with the subjective degree of positive mood at the time of awakening. There was no association between the magnitude of this discrepancy with age, gender, SE, or memory performance.

The current findings concur with previous reports indicating a discrepancy between objective and subjective measures of TST (Regestein et al., 2004; Silva et al., 2007; Lauderdale et al., 2008; Van Den Berg et al., 2008; Kline et al., 2010). As suggested by the literature, we did not use Pearson correlations to describe the concordance between subjective and objective measures because such coefficients assess only the linear relationship which may exist between two variables and not the extent of their agreement. All studies to date that have compared actigraphy and self-report measures have also averaged their results by individual, over a period of days. Such averaging of daily life variables ignores the fluctuations existing within individuals (Swendsen et al., 2000, 2011) and therefore provides less accurate indications of day-to-day phenomena.

Based on analyses of both between and within-person variance, several variables suspected to explain sleep misestimation were examined. Concerning the possibility that sleep duration estimates can be mediated by global cognitive functioning (Van Den Berg et al., 2008), we evaluated episodic memory capacity in light of evidence that this cognitive function shows a linear life-long decline (Hedden and Gabrieli, 2004). However, by assessing episodic memory performances each day through EMA, we observed that short term memory was not significantly implicated as an explanation for the difference between subjective and objective measures of sleep in older adults. This suggests that sleep duration misestimation may not be related simply to an inability to remember the number of hours slept. Sleep quality might represent another possible factor of the misestimation of sleep duration (Van Den Berg et al., 2008). In the current study we evaluated SE, an actigraphic indicator of sleep quality, and we did not observe any association between sleep misestimation and SE. It is important to note, however, that our sample was free of sleep complaints that had led to a diagnosis of sleep disorders, sleep medication and depressive symptoms. Considering the high comorbidity between these conditions with cognitive impairment, neuropsychological performances and SE, this result may be considered as consistent with previous findings (Dawson et al., 2008; Yaffe et al., 2011).

In the current study, we report an influence of mood states on the discrepancy between objective and subjective measures. This result is consistent with previous investigations suggesting associations between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), which is the most widely used self-report scale to assess subjective

sleep parameters, and depressive symptoms, stress and anxiety (Grandner et al., 2006; Buysse et al., 2008). Although these studies showed a link between subjective sleep and mood, none of them evaluated the association of objective sleep duration and quality with mood. Our supplemental analyses showed that mood states were not influenced by sleep quantity or sleep quality evaluated by actigraphy the previous night. However, actigraphy cannot give insights into sleep architecture and it is possible that, for example, slow wave sleep adversely affects mood leading to the underestimation of total sleep duration (Bonnet, 1985; Finan et al., 2015). In addition, in our study mood was not associated with demographic variables and episodic memory. These results strengthen our primary hypothesis that a subjective feeling of insufficient sleep duration may be due to negative mood at the moment of sleep estimation. Considering that aging is associated with more positive overall emotional well-being and with greater emotional stability (Carstensen et al., 2011), any bias introduced by emotional instability is likely to have been small.

Actigraphy is being used increasingly in clinical and research studies as it has the advantage of providing objective information on sleep habits for several days consecutively in the patient's natural sleep environment. Despite the fact that actigraphy has been validated in healthy subjects (Sadeh et al., 1995; Ancoli-Israel et al., 2003), it is not an exact sleep-wake indicator. It may slightly overestimate sleep in the case of participants resting quietly in their bed but who are actually awake, but this potential overestimation is probably limited to a matter of minutes (Sadeh and Acebo, 2002). Considering that the majority of our data reflects underestimation of sleep for a period longer than 1 h, bias introduced by the actigraphy device is likely to have been minor.

Concerning EMA, the feasibility of electronic ambulatory assessments has been previously demonstrated in healthy geriatric samples, as well as in elderly patients with neurological disorders (Cain et al., 2009; Johnson et al., 2009a,b). The benefits of EMA include the ability to provide momentary assessments of memory performance that may influence subjective evaluations, and the assessments provided in real-time reduce retrospective biases that may characterize other research methods. To our knowledge, the current study is the first to use computerized methods capable of confirming the temporal nature of associations between the magnitude of the discrepancy and its possible determinants in daily life.

REFERENCES

- Allard, M., Husky, M., Catheline, G., Pelletier, A., Dilharreguy, B., Amieva, H., et al. (2014). Mobile technologies in the early detection of cognitive decline. *PLoS ONE* 9:e112197. doi: 10.1371/journal.pone.0112197
- Ancoli-Israel, S., Cole, R., Alessi, C., Chambers, M., Moorcroft, W., and Pollak, C. P. (2003). The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *Sleep* 26, 342–392.
- Benito-León, J., Louis, E. D., Villarejo-Galende, A., Romero, J. P., and Bermejo-Pareja, F. (2014). Long sleep duration in elders without dementia increases risk of dementia mortality (NEDICES). *Neurology* 83, 1530–1537. doi: 10.1212/WNL.0000000000000915

Despite its increasing relevance to elderly populations, sleep remains a complex phenomenon to measure. Recent reviews suggest that health outcomes associated with sleep duration, in particular cognitive impairments, depend on how sleep duration is evaluated (Devore et al., 2016; Lauderdale et al., 2016). Considering the high prevalence of health outcomes associated with self-reported sleep duration, it may measure an important aspect of health that is not captured by objective techniques. It is important to note that this pilot-study utilized a sample of moderate size and we believe that further studies are needed to confirm our results in a larger cohort of elderly people. In addition, extending research of the discrepancy between both subjective and objective sleep evaluations throughout the lifespan would allow a better comprehension of this phenomenon. This research completes previous studies showing a discrepancy between both methods of sleep duration but also those reporting that perceived sleep quality is also different from what is objectively measured (Grandner et al., 2006; Buysse et al., 2008; Landry et al., 2015). These results could have important implications for epidemiologic studies examining sleep as a risk factor for morbidity and mortality.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MB, CC, WM, GC, and KP designed research. MB performed statistical analyses. PS and JS developed Ecological Momentary Assessment devices. MB, CC, WM, and JS wrote the paper.

FUNDING

The AMI project was funded by AGRICA (CAMARCA, CRCCA, CCPMA PREVOYANCE, CPCEA, AGRI PREVOYANCE), Mutualité Sociale Agricole (MSA) de Gironde, Caisse Centrale de la Mutualité Sociale Agricole (CCMSA), and Caisse Nationale pour la Solidarité et l'Autonomie (CNSA). The AMImage2 project was supported by grants from DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soins) and the association France Alzheimer.

ACKNOWLEDGMENT

We are grateful to Caroline Buisson for her technical assistance.

- Bonnet, M. H. (1985). Effect of sleep disruption on sleep, performance, and mood. *Sleep* 8, 11–19.
- Bonnet, M. H. (2011). "Acute sleep deprivation," in *Principles and Practice of Sleep Medicine*, eds M. H. Kryger, T. Roth, and W. C. Dement (Philadelphia, PA: Saunders), 54–66.
- Bouisson, J., and Swendsen, J. (2003). Routinization and emotional well-being: an experience sampling investigation in an elderly French sample. *J. Gerontol. B Psychol. Sci. Soc. Sci.* 58, 280–282. doi: 10.1093/geronb/58.5.P280
- Buysse, D. J., Hall, M. L., Strollo, P. J., Kamarck, T. W., Owens, J., Lee, L., et al. (2008). Relationships between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and clinical/polysomnographic measures in a community sample. *J. Clin. Sleep Med.* 4, 563–571.

- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., and Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 28, 193–213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4
- Cain, A. E., Depp, C. A., and Jeste, D. V. (2009). Ecological momentary assessment in aging research: a critical review. *J. Psychiatr. Res.* 43, 987–996. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.01.014
- Camargos, E. F., Louzada, F. M., and Nóbrega, O. T. (2013). Wrist actigraphy for measuring sleep in intervention studies with Alzheimer's disease patients: application, usefulness, and challenges. *Sleep Med. Rev.* 17, 475–488. doi: 10.1016/j.smrv.2013.01.006
- Carstensen, L. L., Turan, B., Scheibe, S., Ram, N., Ersner-Hershfield, H., Samanez-Larkin, G. R., et al. (2011). Emotional experience improves with age: evidence based on over 10 years of experience sampling. *Psychol. Aging* 26, 21–33. doi: 10.1037/a0021285
- Cespedes, E. M., Hu, F. B., Redline, S., Rosner, B., Alcantara, C., Cai, J., et al. (2016). Comparison of self-reported sleep duration with actigraphy: results from the hispanic community health study/study of Latinos Sueño Ancillary Study. *Am. J. Epidemiol.* 183, 561–573. doi: 10.1093/aje/kwv251
- Cosin, C., Sibon, I., Poli, M., Allard, M., Debruxelles, S., Renou, P., et al. (2015). Circadian sleep/wake rhythm abnormalities as a risk factor of a poststroke apathy. *Int. J. Stroke* 10, 710–715. doi: 10.1111/ijs.12433
- Dawson, J., Boyle, J., Stanley, N., Johnsen, S., Hindmarch, I., and Skene, D. J. (2008). Benzodiazepine-induced reduction in activity mirrors decrements in cognitive and psychomotor performance. *Hum. Psychopharmacol.* 23, 605–613. doi: 10.1002/hup.961
- Devore, E. E., Grodstein, F., and Schernhammer, E. S. (2016). Sleep duration in relation to cognitive function among older adults: a systematic review of observational studies. *Neuroepidemiology* 46, 57–78. doi: 10.1159/000442418
- Ellis, B. W., Johns, M. W., Lancaster, R., Raptopoulos, P., Angelopoulos, N., and Priest, R. G. (1981). The St. Mary's Hospital sleep questionnaire: a study of reliability. *Sleep* 4, 93–97.
- Finan, P. H., Quartana, P. J., and Smith, M. T. (2015). The effects of sleep continuity disruption on positive mood and sleep architecture in healthy adults. *Sleep* 38, 1735–1742. doi: 10.5665/sleep.5154
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., and McHugh, P. R. (1975). Mini-mental state*. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12, 189–198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Golder, S. A., and Macy, M. W. (2011). Diurnal and seasonal mood vary with work, sleep, and daylength across diverse cultures. *Science* 333, 1878–1881. doi: 10.1126/science.1202775
- Grandner, M. A., Kripke, D. F., Yoon, I.-Y., and Youngstedt, S. D. (2006). Criterion validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index: investigation in a non-clinical sample. *Sleep Biol. Rhythms* 4, 129–139. doi: 10.1111/j.1479-8425.2006.00207.x
- Hedden, T., and Gabrieli, J. D. E. (2004). Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 87–96. doi: 10.1038/nrn1323
- Jewett, M. E., Wyatt, J. K., Ritz-De Cecco, A., Khalsa, S. B., Dijk, D. J., and Czeisler, C. A. (1999). Time course of sleep inertia dissipation in human performance and alertness. *J. Sleep Res.* 8, 1–8. doi: 10.1111/j.1365-2869.1999.00128.x
- Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14, 540–545.
- Johnson, E. I., Grondin, O., Barrault, M., Faytout, M., Helbig, S., Husky, M., et al. (2009a). Computerized ambulatory monitoring in psychiatry: a multi-site collaborative study of acceptability, compliance, and reactivity. *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* 18, 48–57. doi: 10.1002/mpr.276
- Johnson, E. I., Sibon, I., Renou, P., Rouanet, F., Allard, M., and Swendsen, J. (2009b). Feasibility and validity of computerized ambulatory monitoring in stroke patients. *Neurology* 73, 1579–1583. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c0d466
- Kahn, M., Sheppes, G., and Sadeh, A. (2013). Sleep and emotions: bidirectional links and underlying mechanisms. *Int. J. Psychophysiol.* 89, 218–228. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2013.05.010
- Kline, C. E., Zielinski, M. R., Devlin, T. M., Kripke, D. F., Bogan, R. K., and Youngstedt, S. D. (2010). Self-reported long sleep in older adults is closely related to objective time in bed. *Sleep Biol. Rhythms* 8, 42–51. doi: 10.1111/j.1479-8425.2009.00422.x
- Knutson, K. L. (2012). Does inadequate sleep play a role in vulnerability to obesity? *Am. J. Hum. Biol.* 24, 361–371. doi: 10.1002/ajhb.22219
- Landry, G. J., Best, J. R., and Liu-Ambrose, T. (2015). Measuring sleep quality in older adults: a comparison using subjective and objective methods. *Front. Aging Neurosci.* 7:166. doi: 10.3389/fnagi.2015.00166
- Lauderdale, D. S., Chen, J.-H., Kurina, L. M., Waite, L. J., and Thisted, R. A. (2016). Sleep duration and health among older adults: associations vary by how sleep is measured. *J. Epidemiol. Community Health* 70, 361–366. doi: 10.1136/jech-2015-206109
- Lauderdale, D. S., Knutson, K. L., Yan, L. L., Liu, K., and Rathouz, P. J. (2008). Sleep duration: how well do self-reports reflect objective measures? The CARDIA Sleep Study. *Epidemiology* 19, 838–845. doi: 10.1097/EDE.0b013e318187a7b0
- Lo, J. C., Groeger, J. A., Cheng, G. H., Dijk, D.-J., and Chee, M. W. L. (2016). Self-reported sleep duration and cognitive performance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 17, 87–98. doi: 10.1016/j.sleep.2015.08.021
- Netzer, N. C., Stoohs, R. A., Netzer, C. M., Clark, K., and Strohl, K. P. (1999). Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann. Intern. Med.* 131, 485–491. doi: 10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00041
- Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C., and Vitiello, M. V. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* 27, 1255–1273.
- Oosterman, J., van Harten, B., Vogels, R., Gouw, A., Weinstein, H., Scheltens, P., et al. (2008). Distortions in rest-activity rhythm in aging relate to white matter hyperintensities. *Neurobiol. Aging* 29, 1265–1271. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.02.014
- Péres, K., Matharan, F., Allard, M., Amieva, H., Baldi, I., Barberger-Gateau, P., et al. (2012). Health and aging in elderly farmers: the AMI cohort. *BMC Public Health* 12:558. doi: 10.1186/1471-2458-12-558
- Radloff, L. S. (1977). The CES-D scale a self-report depression scale for research in the general population. *Appl. Psychol. Meas.* 1, 385–401. doi: 10.1177/014662167700100306
- Regestein, Q. R., Friebeley, J., Shifren, J. L., Scharf, M. B., Wiita, B., Carver, J., et al. (2004). Self-reported sleep in postmenopausal women. *Menopause* 11, 198–207. doi: 10.1097/01.GME.0000097741.18446.3E
- Sadeh, A. (2011). The role and validity of actigraphy in sleep medicine: an update. *Sleep Med. Rev.* 15, 259–267. doi: 10.1016/j.smrv.2010.10.001
- Sadeh, A., and Acebo, C. (2002). The role of actigraphy in sleep medicine. *Sleep Med. Rev.* 6, 113–124. doi: 10.1053/smrv.2001.0182
- Sadeh, A., Hauri, P. J., Kripke, D. F., and Lavie, P. (1995). The role of actigraphy in the evaluation of sleep disorders. *Sleep* 18, 288–302.
- Silva, G. E., Goodwin, J. L., Sherrill, D. L., Arnold, J. L., Bootzin, R. R., Smith, T., et al. (2007). Relationship between reported and measured sleep times: the sleep heart health study (SHHS). *J. Clin. Sleep Med.* 3, 622–630.
- Swendsen, J., Ben-Zeev, D., and Granholm, E. (2011). Real-time electronic ambulatory monitoring of substance use and symptom expression in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 168, 202–209. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10030463
- Swendsen, J. D., Tennen, H., Carney, M. A., Affleck, G., Willard, A., and Hromi, A. (2000). Mood and alcohol consumption: an experience sampling test of the self-medication hypothesis. *J. Abnorm. Psychol.* 109, 198–204. doi: 10.1037/0021-843X.109.2.198
- Van Den Berg, J. F., Van Rooij, F. J. A., Vos, H., Tulen, J. H. M., Hofman, A., Miedema, H. M. E., et al. (2008). Disagreement between subjective and actigraphic measures of sleep duration in a population-based study of elderly persons. *J. Sleep Res.* 17, 295–302. doi: 10.1111/j.1365-2869.2008.00638.x
- Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M. J., Liao, Y., Thiyagarajan, M., et al. (2013). Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* 342, 373–377. doi: 10.1126/science.1241224

Yaffe, K., Laffan, A. M., Harrison, S. L., Redline, S., Spira, A. P., Ensrud, K. E., et al. (2011). Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA* 306, 613–619. doi: 10.1001/jama.2011.1115

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2016 Baillet, Cosin, Schweitzer, Pérès, Catheline, Swendsen and Mayo. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

2. Troubles du rythme circadien de veille/sommeil comme facteur de risque de la survenue d'une apathie post-AVC.

- Cosin C, Sibon I, Poli M, Allard M, Debruxelles S, Renou P, Mayo W. Circadian Sleep/Wake Rhythm Abnormalities as a Risk Factor of a Poststroke Apathy. **International Journal of Stroke**. Vol 10, July 2015, pages 710–715

Ces résultats font suite à l'étude préliminaire que j'ai menée durant mon travail de Master 1 et Master 2 sur une première cohorte de patients post-AVC. La constitution de la cohorte décrite ci-après répond au même critère d'inclusion/exclusion que celle de ce travail de thèse.

L'apathie post-AVC est connue pour avoir un impact extrêmement négatif sur la récupération fonctionnelle, la santé générale et la qualité de vie des patients ainsi que pour être une charge importante pour les aidants. Un des problèmes cliniques majeurs la concernant est son diagnostic tardif et le but de cette étude était donc d'évaluer la relation potentielle entre les altérations post-AVC précoces de la rythmicité circadienne de veille/sommeil et l'apparition de l'apathie post-AVC trois mois plus tard.

46 patients avec un AVC confirmé par IRM ont été inclus. A leur sortie d'hospitalisation un actimètre leur a été remis pour 7 jours et a été utilisé pour mesurer leur activité globale, leurs paramètres de rythmicité circadienne et leur sommeil. L'apathie a été évaluée à la sortie de l'hôpital et à trois mois en utilisant l'IA et la LARS.

Sur les 46 patients évalués, 10 (22%) ont présenté une symptomatologie apathique trois mois après l'AVC. Avant inclusion, ces 10 sujets ne différaient pas significativement des autres patients concernant leur sommeil et, à l'inclusion, ils ne différaient pas non plus concernant l'apathie, l'anxiété, la dépression ou les capacités cognitives et fonctionnelles. Par contre, l'actimétrie mesurée à leur sortie d'hospitalisation montre des modifications précoces importantes de leur sommeil ($P < 0,005$). Les futurs patients apathiques présentaient dès les premiers jours post-AVC une diminution de l'efficacité du sommeil et une augmentation de l'index de fragmentation.

Ces mesures actimétriques du rythme circadien de veille/sommeil permettent donc de détecter précocement les personnes susceptibles de développer une apathie trois mois après l'AVC.

Circadian sleep/wake rhythm abnormalities as a risk factor of a poststroke apathy

Charlotte Cosin^{1*}, Igor Sibon², Mathilde Poli³, Michèle Allard¹, Sabrina Debruxelles³, Pauline Renou³, François Rouanet³, and Willy Mayo⁴

Background Poststroke apathy affects 19–55% of patients following stroke and has a negative impact on functional recovery, general health, and quality of life, as well as being a source of significant burden for caregivers.

Aims A major clinical issue is the delayed diagnosis of poststroke apathy, and so the aim of our study is to evaluate the relationship between early poststroke alterations of circadian rhythms of sleep/wake cycles and the occurrence of poststroke apathy.

Methods Forty-six patients with a recent magnetic resonance imaging confirmed stroke were included. Main exclusion criteria were a mild to severe disability impeding home discharge from the hospital and the presence of apathy or dementia before stroke. Cerebrovascular lesions were evaluated by magnetic resonance imaging. At hospital discharge, an actigraph was used to measure patient's global activity as well as parameters of circadian rhythmicity (relative amplitude, interdaily stability, intradaily variability) and sleep (sleep duration, sleep efficiency, fragmentation index) over seven-days. Apathy was assessed at hospital discharge as well as at three-months using the Apathy Inventory and the Lille Apathy Rating Scale.

Results Of the 46 patients evaluated, 10 (22%) showed apathy three-months after stroke (median Apathy Inventory = 4.5). Before inclusion, these 10 subjects did not differ significantly from other patients concerning their sleep and, at inclusion, they did not differ concerning apathy, anxiety, depression, or cognitive and functional abilities. However, actigraphy measured at discharged identified significant alterations of sleep ($P < 0.005$). Future poststroke apathy patients exhibited a decrease in sleep efficiency (actual sleep time expressed as a percentage of time in bed) and an increase in the fragmentation index (degree of fragmentation during the sleep period) at three-months. No association was observed between poststroke apathy and the characteristics of cerebrovascular lesions (stroke location, extent of leucoencephalopathy, number of lacunes and microbleeds).

Conclusion These results indicate that early poststroke alterations of sleep/wake circadian rhythms – easily evaluated by actigraphy – are associated with a higher risk of poststroke apathy at three-months. In terms of clinical outcomes, our results provide targets for very early identification of patients

at risk to develop apathy after stroke and for assessing when to start specific therapy to optimize rehabilitation efficiency.

Key words: actigraphy, apathy, circadian rhythms, sleep, stroke

Introduction

In addition to acute motor, sensory, and language impairment, subacute and chronic neuropsychiatric disturbances that occur after stroke can have major impact on activities of daily living (1,2). A genuine apathetic syndrome – not just a transient emotional reaction immediately following hospitalization – appears several months after stroke in 19–55% of cases (3). Apathy is a neurocognitive syndrome of reduced goal-directed behavior and is commonly defined as a lack of emotion, motivation, interest and concern, and as a state of general indifference (4). Poststroke apathy (PSA) has a very negative impact on functional recovery, general health, and quality of life, as well as being a source of significant burden for caregivers (1).

A major clinical issue is the delayed diagnosis of PSA, as this syndrome is generally diagnosed at least three-months after the acute stroke event (5). This delay impedes the psychosocial or pharmacological management of these patients (6), and particularly their participation in rehabilitation programs (7). For this reason, increasing attention has focused on the identification of early risk factors of future PSA, including alterations of sleep and circadian rhythms of activity. Stroke is linked to sleep disturbances, either as a risk factor, such as obstructive sleep apnea (OSA) (8), or as a poststroke consequence, such as the alteration of general sleep quality (9) or excessive daytime sleepiness perception (10). Furthermore, sleep disorders are often associated with the presence of apathy in numerous neurodegenerative conditions including Alzheimer's and Parkinson's disease (11), suggesting a connection between apathy and sleep disorders. Therefore, a possible link between early circadian/sleep alterations and PSA can be suspected.

The analysis of human sleep usually requires polysomnography, a procedure that is costly and time consuming. Recently, the recording of wrist movements with a solid-state recorder – i.e. actigraphy – has been considered an easy-to-apply, reasonably reliable, and valid alternative method to estimate sleep-wake patterns (12–14).

The aim of our study is to evaluate the prognostic value of circadian rhythms of activity and sleep parameters measured by actigraphy immediately following stroke, relative to the occurrence of PSA three-months later.

Methods

Patients

After application of stringent selection criteria, the study included 46 patients who were admitted to the stroke unit of Pellegrin

Correspondence: Charlotte Cosin*, Neuroimagerie et Cognition Humaine, INCIA CNRS UMR 5287, EPHE Bordeaux, Bât. 2A, 2ème étage, Case 22, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France. E-mail: charlotte.cosin@ephe.sorbonne.fr

¹Service de Neuroimagerie et Cognition Humaine, INCIA CNRS UMR 5287, EPHE Bordeaux, Bordeaux, France

²Unité Neurovasculaire, CHU Bordeaux, Université Bordeaux2, Bordeaux, France

³Unité Neurovasculaire, CHU Bordeaux, Bordeaux, France

⁴Service de Neuroimagerie et Cognition Humaine, INCIA CNRS UMR 5287, Bordeaux, France

Received: 4 July 2014; Accepted: 14 November 2014; Published online 25 December 2014

Conflict of interest: None declared.

DOI: 10.1111/j.12433

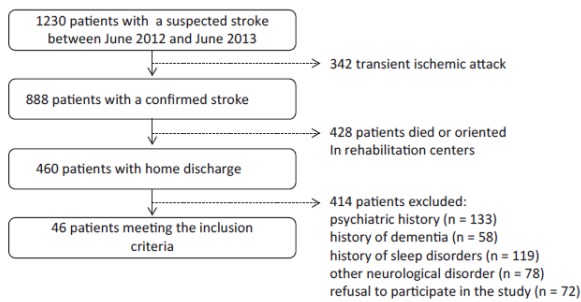


Fig. 1 Entry criteria of the patients in the study.

Hospital, CHU of Bordeaux (Fig. 1). This highly selected group represents a sample in which the degree of apathy could represent the major barrier to returning to normal life (15). The cohort consisted of 8 women and 38 men with a mean age of 58 years (31–83 years). The inclusion criteria were: 18 years or older; a well-documented first or recurrent acute stroke confirmed by magnetic resonance imaging (MRI; previous strokes had to be without physical, cognitive, or mood consequences); provision of written informed consent to participate; and for optimal actigraphic recordings, a direct return home within four-days of hospitalization. Indeed, longer hospitalization or durable stay in a nursing home do not permit optimal measurement of circadian rhythms, due to forced schedules for wake-up/meals/bedtime. The exclusion criteria included: hemiplegia (actigraphy not applicable), aphasia, severe ataxia, psychiatric history, dementia, a modified Rankin Scale other than 0 before stroke, a National Institutes of Health Stroke Scale (16) (NIHSS) of more than 10, an Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) (17) score of more than 3.5, a Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (18) score of less than 20, a Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (19) score of more than 8 in anxiety or/and 8 in depression, and an AI (Apathy Inventory) (20) score of 2 or more (to differentiate prestroke apathy from PSA). All of these evaluations were realized at the end of the hospitalization, and all patients provided informed written consent for participation. The study was approved by the local research ethics committee (DC2011/26 CHU Bordeaux).

Procedure

The study took place in two phases:

- at the end of the hospitalization (four-days after stroke) when patients return home, they began wearing an actigraph for six nights and seven-days. A sleep diary was also given to patients where they recorded the time they went to sleep, the time they woke up, and any comments on the events during the night (insomnia, awakenings, agitation.);
- neuropsychological status of patients was assessed three-months after stroke.

Neuropsychological assessment

Apathy

Apathy was evaluated using two validated apathy scales: AI and LARS (Lille Apathy Rating Scale). The AI is a short scale where patients rate themselves from 0 (min) to 12 (max) on three ques-

tions assessing the decline of affect, motivation, and interest (20). The LARS is a structured interview of 33 items divided into nine areas corresponding to different clinical manifestations of apathy (21). Patients were considered to be apathetic if they had a score greater than 2 or –21 for AI and LARS, respectively. According to their neuropsychiatric profiles, i.e. AI and LARS scales scores, two groups of patients were constituted (PSA and no-PSA).

Cognition and mood

Cognitive performance was evaluated using the MoCA. It was designed as a rapid screening instrument which assesses different cognitive domains: attention and concentration, executive functions, memory, language, visuoconstructional skills, conceptual thinking, calculations, and orientation (18).

Anxiety was evaluated using the HADS and depression using the HADS and the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS).

MRI study

Stroke location, extent of leukoencephalopathy, and number of lacunes and microbleeds were evaluated using MRI. BOMBS (Brain Observer MicroBleed Scale) criteria and the Fazekas scale were used to evaluate the number of microbleeds and the extent of leukoencephalopathy. The presence or absence of leukoencephalopathy was also assessed in the pons.

Circadian rhythms and sleep assessment

The actigraph used was a MotionWatch 8[®] (Cambridge Neurotechnology, Cambridge, UK), equipped with a tri-axial accelerometer. It is located at the nondominant wrist. The sensitivity threshold was set to the classical value of 40 counts, and activity was recorded for seven-days and six nights (13). Data were analyzed with MotionWare[®], version 1.0.19 (Cambridge Neurotechnology, Cambridge, UK). Three sets of data were studied: global activity, circadian rhythms of activity, and sleep. Circadian rhythms of activity were analyzed using nonparametric circadian rhythm analysis (13) (NPCRA), namely, the rhythm amplitude, the intradaily variability, and the interdaily stability. Sleep analysis included classical actigraphic parameters like sleep duration, sleep efficiency (which is the actual sleep time expressed as a percentage of time in bed), and fragmentation index (which indicated the degree of fragmentation during the sleep period) (22). Each patient must complete a sleep diary indicating bedtime, wake-time, and daytime sleepiness/naps. Additionally, Berlin and Epworth scales were used for evaluating prestroke sleep status.

Statistical analysis

Group comparisons were performed using Mann–Whitney's *U*-test and Fisher's exact test after testing the normality of the distribution of measured values using a Shapiro–Wilk test. A Bonferroni correction for multiple comparisons was applied. The treatment statistics were performed using the IBM[®] SPSS[®] Statistics v.20 software (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Results

Of the 46 patients evaluated, 10 (22%) became apathetic three-months after stroke. Future PSA and no-PSA patients were not different for age ($P = 0.782$) and gender ($P = 0.486$).

Table 1 Clinical and neuropsychiatric characteristics of future PSA and no-PSA patients in the first week after stroke

	Future PSA (median ± IQR)	Future no-PSA (median ± IQR)	P value
NIHSS	0.000 ± 1.75	0.500 ± 1.25	0.925*
MoCA	28.00 ± 1.00	27.00 ± 0.88	0.196*
AI	0.000 ± 0.00	0.000 ± 0.00	1.000*
HADS_A	6.000 ± 4.00	8.350 ± 2.00	0.566*
HADS_D	2.000 ± 1.50	2.000 ± 2.50	0.635*
Epworth	5.000 ± 0.63	4.000 ± 1.38	0.765*
Berlin positive	5 (37.50%)	8 (28.60%)	0.091†

*Mann-Whitney U-test.

†Fisher's exact test.

PSA, poststroke apathy; IQR, interquartile range; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; AI, Apathy Inventory; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale.

Table 2 Neuropsychiatric characteristics of PSA and no-PSA patients three-months after stroke

	PSA (median ± IQR)	No-PSA (median ± IQR)	P value ^a
MoCA	-26.00 ± 0.50	-28.00 ± 1.50	0.024*
AI	-4.500 ± 0.50	-0.000 ± 0.00	0.000***
LARS	-25.00 ± 5.50	-33.00 ± 1.13	0.004**
HADS_A	-4.500 ± 3.00	-5.000 ± 2.50	0.475
HADS_D	-3.500 ± 2.63	-1.000 ± 1.00	0.038*
HDRS	-8.000 ± 5.75	-2.000 ± 2.00	0.028*

*P < 0.05; **P < 0.005; ***P < 0.001.

^aMann-Whitney U-test.

PSA, poststroke apathy; IQR, interquartile range; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; AI, Apathy Inventory; LARS, Lille Apathy Rating Scale; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; HDRS, Hamilton Depression Rating Scale.

Neuropsychological assessment

The clinical and neuropsychiatric characteristics of patients at the inclusion and three-months after stroke are shown in Tables 1 and 2, respectively. At inclusion, future PSA and no-PSA patients did not differ for stroke severity (NIHSS), global cognition (MoCA), apathy (AI), anxiety (HADS_A), depression (HADS_D), and prestroke sleep profile (Berlin and Epworth scales).

Three-months after stroke, PSA patients were significantly different from no-PSA patients for global cognition (MoCA) and depression (HADS_D and HDRS). There were no differences for anxiety (HADS_A).

MRI study

The MRI characteristics are shown in Table 3. There were no significant differences between the PSA and no-PSA patients either for stroke location or concerning leukoencephalopathy.

Additionally, there were no significant differences between the two groups concerning either the number of lacunes (P = 0.411) or microbleeds (P = 0.130).

Table 3 Acute infarct location and leukoencephalopathy incidence in the first week after stroke of future PSA and no-PSA patients

	Future PSA n = 10	Future no-PSA n = 36	P value*
Acute infarct location (%)			
Frontal	2 (20)	07 (19.4)	0.640
Temporal	1 (10)	01 0(2.8)	0.391
Parietal	3 (30)	03 0(8.3)	0.107
Occipital	1 (10)	04 (11.1)	0.705
Insula	2 (20)	04 (11.1)	0.390
Subcortical white matter	3 (30)	06 (16.7)	0.299
Thalamus	1 (10)	02 0(5.5)	0.530
Basal ganglia	0 0(0)	03 0(8.3)	0.470
Pons	0 0(0)	03 0(8.3)	0.470
Cerebellum	1 (10)	10 (27.7)	0.236
Leukoencephalopathy incidence (%)			
Periventricular	8 (80)	17 (47)	0.089
Subcortical	5 (50)	17 (47)	0.578
Pontine	3 (30)	07 (20)	0.373

*Fisher's exact test.

Percentage corresponds to the frequency of occurrence of anatomical location separately for each subgroup.

PSA, poststroke apathy.

Circadian rhythms and sleep assessment

Global activity

At inclusion, PSA and no-PSA patients did not differ for total activity average (P = 0.684), for day activity average (P = 0.723), or for night activity average (P = 0.149) (Fig. 2).

Circadian rhythms of activity

NPCRA revealed that, at inclusion, PSA patients exhibited a decrease of relative amplitude compared with no-PSA patients (P = 0.040); however, this decrease fail to reach significance following a Bonferroni correction. PSA patients were not different from the non-PSA group for either interdaily stability (P = 0.990) or intradaily variability (P = 0.824) (Fig. 3).

Sleep

Sleep duration was similar between PSA and no-PSA patients (P = 0.969). A significant decrease of sleep efficiency (P = 0.002) and a significant increase of fragmentation index (P = 0.001) were present for PSA patients compared with no-PSA patients at inclusion (Fig. 4).

Discussion

In this longitudinal pilot study, 22% of patients developed PSA three-months after stroke, which is consistent with rates reported in the literature (3). Interestingly, in the first week after stroke, future PSA patients exhibited significant alterations of sleep for two of the three parameters studied. Compared with future no-PSA patients, they exhibited a decrease of sleep efficiency and an increase of fragmentation index. Conversely, both groups do not differ for circadian rhythmicity and general activity.

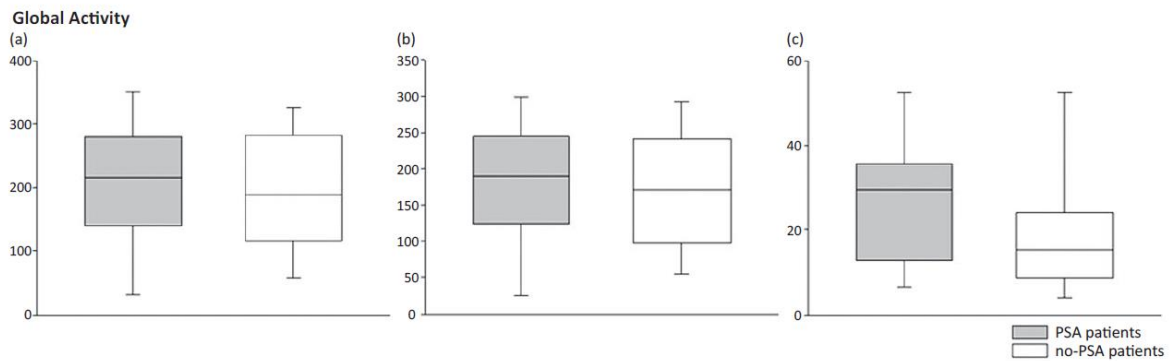


Fig. 2 Global activity for PSA and no-PSA patients: (a) Global activity for 24 h. (b) Global activity during the day. (c) Global activity during the night. PSA, poststroke apathy.

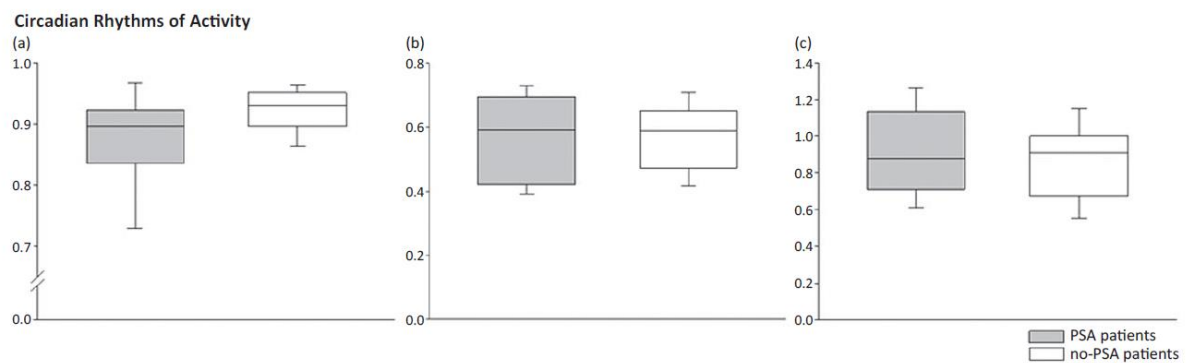


Fig. 3 NPCRA for PSA and no-PSA patients. (a) Relative amplitude. (b) Interdaily stability. (c) Intradaily variability. NPCRA, nonparametric circadian rhythm analysis; PSA, poststroke apathy.

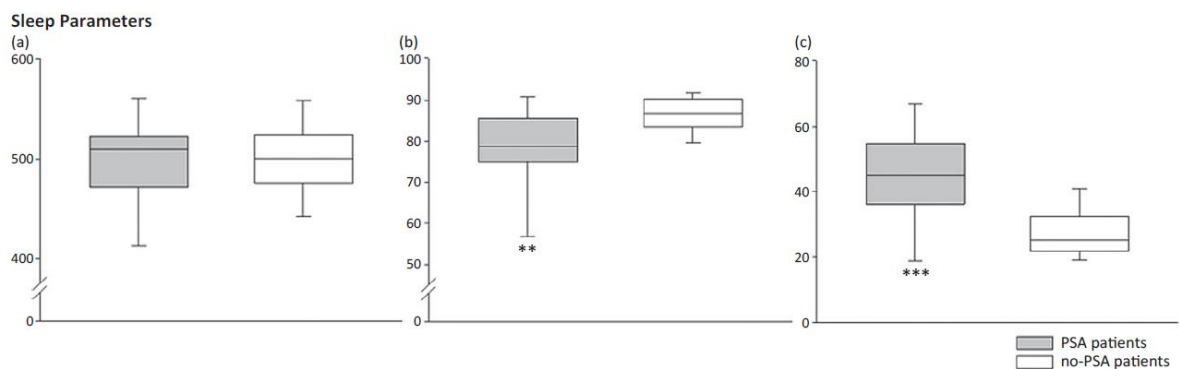


Fig. 4 Sleep parameters for PSA and no-PSA patients. (a) Sleep duration. (b) Sleep efficiency. (c) Fragmentation index. PSA, poststroke apathy.

The present results support the hypothesis that early alterations of sleep parameters could represent a risk factor of PSA. Indeed, following stroke, sleep architecture is severely disturbed (9), particularly sleep efficiency and fragmentation index (23,24). It must be mentioned that epidemiological studies have identified OSA as a risk factor for stroke (8); however, in our study, this risk has been taken into account using Epworth and Berlin scales, and future PSA and no-PSA patients did not differ for these scales.

Several sources of poststroke sleep disturbances have been reported. First, poststroke limitation in motor function and post-

stroke pain are well known to impair the quality of sleep. However, in this study, we have included patients with minor stroke (i.e. NIHSS <6) and with no significant poststroke physical symptoms, rendering this explanation unlikely. Second, depression has been widely associated with sleep alterations (25). In the present study, as in the general literature (26), a majority of PSA patients were also slightly depressed. Indeed, 60% of PSA patients had a score above 8 for HADS_D or HDRS, suggesting a slight predominance of apathy as a depressive symptom in the poststroke population. Nevertheless, the status of apathy as a specific

syndrome vs. a symptom of depression which still remains a matter of debate (27). Supporting the later assertion, PSA patients had a MoCA score significantly lower than no-PSA ones, which could be related to the occurrence of depressive symptoms in this group, given that cognitive impairment is considered as one of the core features of depressive disorders (28). However, stroke could also reveal preexisting asymptomatic neurodegenerative disorder (29) whose expression three-months later would be linked to an apathetic symptom. Indeed, relationships have been established between sleep disturbances and apathy in the early phase of neurodegenerative diseases. For example, in mild to moderate Alzheimer's disease patients, the presence of apathy was associated with more nocturnal wakes (11), suggesting both poor sleep efficiency and high fragmentation. Nevertheless, the score of the MoCA for the two groups was above the cutoff for cognitive impairment (18), and this hypothesis remains to be confirmed.

The role of cerebrovascular lesions in the risk of PSA is of further consideration. Although Tang *et al.* showed that acute pontine stroke was more often involved in the occurrence of apathy (30), we did not observe a preferential localization for vascular lesions in PSA vs. no-PSA patients. This apparent discrepancy could be explained by the small number of patients included in our cohort, compared with this previous investigation. However, albeit nonsignificant, pontine leukoencephalopathy was slightly more frequent in the PSA patient group (30% vs. 20%). From a physiopathological point of view, pontine alterations could possibly damage pedunculo-pontine and raphe nuclei that are known to be crucial in sleep regulation (31), an assertion consistent with a possible role of sleep alterations as risk factors of developing PSA.

In interpreting the present findings, it is important to consider that a main limitation of this pilot study is its small sample size. To use actigraphic recordings, we excluded patients with more severe stroke, as well as patients who could not give consent due to dementia or aphasia. For these reasons, the findings cannot be generalized to the full population of stroke patients.

In conclusion, these results indicate that early poststroke alterations of sleep/wake circadian rhythms – easily evaluated by actigraphy – are associated with a higher risk of PSA at three-months. Even if more investigations warranted clarifying PSA occurrence, these results allow for a better understanding of its physiopathology. In terms of clinical outcomes, our results provide targets for very early identification of patients at risk to develop apathy after stroke, and for assessing when to start specific therapy to optimize rehabilitation efficiency.

Acknowledgement

The authors are grateful to J. Swendsen for advices on the manuscript.

References

- 1 Van Dalen JW, Moll van Charante EP, Nederkoorn PJ, van Gool WA, Richard E. Poststroke apathy. *Stroke* 2013; 44:851–60.
- 2 Sibon I, Lassalle-Lagadec S, Renou P, Swendsen J. Evolution of depression symptoms following stroke: a prospective study using computerized ambulatory monitoring. *Cerebrovasc Dis* 2012; 33:280–5.
- 3 Mayo NE, Fellows LK, Scott SC, Cameron J, Wood-Dauphinee S. A longitudinal view of apathy and its impact after stroke. *Stroke* 2009; 40:3299–307.
- 4 Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991; 3:243–54.
- 5 Hackett ML, Köhler S, O'Brien JT, Mead GE. Neuropsychiatric outcomes of stroke. *Lancet Neurol* 2014; 13:525–34.
- 6 Mikami K, Jorge RE, Moser DJ *et al.* Prevention of poststroke apathy using escitalopram or problem-solving therapy. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21:855–62.
- 7 Chase TN. Apathy in neuropsychiatric disease: diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Neurotox Res* 2011; 19:266–78.
- 8 Barone DA, Krieger AC. Stroke and obstructive sleep apnea: a review. *Curr Atheroscler Rep* 2013; 15:334.
- 9 Wallace DM, Ramos AR, Rundek T. Sleep disorders and stroke. *Int J Stroke* 2012; 7:231–42.
- 10 Pihlaja R, Uimonen J, Mustanoja S, Tattisumak T, Poutiainen E. Post-stroke fatigue is associated with impaired processing speed and memory functions in first-ever stroke patients. *J Psychosom Res* 2014; 77:380–4.
- 11 Mullin E, Zeitzer JM, Friedman L *et al.* Relationship between apathy and sleep disturbance in mild and moderate Alzheimer's disease: an actigraphic study. *J Alzheimers Dis* 2011; 25:85–91.
- 12 Littner M, Kushida CA, Anderson WM *et al.* Practice parameters for the role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms: an update for 2002. *Sleep* 2003; 26:337–41.
- 13 Van Someren EJW. Improving actigraphic sleep estimates in insomnia and dementia: how many nights? *J Sleep Res* 2007; 16:269–75.
- 14 Sadeh A. The role and validity of actigraphy in sleep medicine: an update. *Sleep Med Rev* 2011; 15:259–67.
- 15 Tang W-K, Lau CG, Mok V, Ungvari GS, Wong K-S. Apathy and health-related quality of life in stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2014; 95:857–61.
- 16 Niclot P, Bousser MG. [Anti-platelet and anticoagulant therapy in acute cerebral ischemia]. *Rev Neurol (Paris)* 1999; 155:656–61.
- 17 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; 19:1015–22.
- 18 Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V *et al.* The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:695–9.
- 19 Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67:361–70.
- 20 Robert PH, Claret S, Benoit M *et al.* The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17:1099–105.
- 21 Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Denève C, Destée A, Defebvre L. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:579–84.
- 22 Camargos EF, Louzada FM, Nóbrega OT. Wrist actigraphy for measuring sleep in intervention studies with Alzheimer's disease patients: application, usefulness, and challenges. *Sleep Med Rev* 2013; 17:475–88.
- 23 Cavalcanti P, Campos T, Araujo J. Actigraphic analysis of the sleep-wake cycle and physical activity level in patients with stroke: implications for clinical practice. *Chronobiol Int* 2012; 29:1267–72.
- 24 Terzoudi A, Vorvolakos T, Heliopoulos I, Livaditis M, Vadikolias K, Piperidou H. Sleep architecture in stroke and relation to outcome. *Eur Neurol* 2009; 61:16–22.
- 25 Wichniak A, Wierzbicka A, Jernajczyk W. Sleep as a biomarker for depression. *Int Rev Psychiatry* 2013; 25:632–45.
- 26 Caeiro L, Ferro JM, Costa J. Apathy secondary to stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis* 2013; 35:23–39.

- 27 Hama S, Yamashita H, Yamawaki S, Kurisu K. Post-stroke depression and apathy: interactions between functional recovery, lesion location, and emotional response. *Psychogeriatrics* 2011; 11:68–76.
- 28 Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M *et al.* Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161:262–70.
- 29 Pendlebury ST, Wadling S, Silver LE, Mehta Z, Rothwell PM. Transient cognitive impairment in TIA and minor stroke. *Stroke* 2011; 42:3116–21.
- 30 Tang WK, Chen YK, Liang HJ *et al.* Location of infarcts and apathy in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2013; 35:566–71.
- 31 Benarroch EE. Pedunculopontine nucleus: functional organization and clinical implications. *Neurology* 2013; 80:1148–55.

II. Détection précoce de la dépression post-AVC

- Villain M, Cosin C, Glize B, Berthoz S, Swendsen J, Sibon I, Mayo W. *Affective Prosody and Depression After Stroke: a Pilot Study*. **Stroke**. 2016, sous presse.

La dépression est une complication fréquente de l'AVC, de survenue tardive, et a des conséquences néfastes en termes de qualité de vie et de récupération fonctionnelle. En parallèle, plusieurs études ont démontré l'existence d'une altération de la prosodie affective chez les personnes souffrant de dépression majeure. Le but de cette étude est alors d'identifier des marqueurs prosodiques qui pourraient être prédictifs de la survenue d'une dépression post-AVC.

La voix de 49 patients a été enregistrée à l'inclusion et 3 mois après l'AVC et nous en avons extrait les paramètres prosodiques tels que la fréquence fondamentale, le pourcentage de DVB et le Shimmer. Les symptômes dépressifs et anxieux ont été évalués à l'inclusion et trois mois plus tard avec l'HADS. 22,5% des patients ont développé une symptomatologie dépressive trois mois après l'AVC. Concernant ces patients, une diminution significative de la fréquence fondamentale a été observée. Une analyse discriminante a également démontré que le DVB initial couplé au Shimmer initial étaient fortement prédictifs de la survenue d'une symptomatologie dépressive à trois mois. Des modifications précoces de la prosodie affective sont donc associées à un risque plus élevé de dépression post-AVC.

Ces mesures prosodiques permettent donc de détecter précocement les personnes susceptibles de développer une dépression trois mois après l'AVC.

Affective Prosody and Depression After Stroke: A Pilot Study

Marie Villain, Charlotte Cosin, Bertrand Glize, Sylvie Berthoz, Joel Swendsen, Igor Sibon and Willy Mayo

Stroke. published online August 9, 2016;

Stroke is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2016 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0039-2499. Online ISSN: 1524-4628

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://stroke.ahajournals.org/content/early/2016/08/09/STROKEAHA.116.013852>

Permissions: Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Stroke* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the [Permissions and Rights Question and Answer](#) document.

Reprints: Information about reprints can be found online at:

<http://www.lww.com/reprints>

Subscriptions: Information about subscribing to *Stroke* is online at:

<http://stroke.ahajournals.org/subscriptions/>

Affective Prosody and Depression After Stroke A Pilot Study

Marie Villain, MS; Charlotte Cosin, MS; Bertrand Glize, MD; Sylvie Berthoz, PhD;
Joel Swendsen, PhD; Igor Sibon, MD, PhD; Willy Mayo, PhD

Background and Purpose—Poststroke depression (PSD) is a frequent complication of stroke with detrimental consequences in terms of quality of life and functional outcomes. In individuals with major depression, several studies have demonstrated an alteration of affective prosody. The aim of this study is to identify prosodic markers that may be predictive of PSD.

Methods—Patient voices were recorded at baseline and 3 months after stroke. We extracted prosodic parameters, including fundamental frequency, percentage of voice breaks, and shimmer. Depression and anxiety symptoms were assessed 3 months later.

Results—Among the 49 patients included in the study, 22.5% developed PSD 3 months after stroke. A significant decrease was observed concerning the fundamental frequency among patients who developed PSD. Discriminant analysis demonstrated that initial voice breaks coupled with shimmer are strongly predictive of subsequent PSD.

Conclusions—Early alterations of affective prosody are associated with a higher risk of PSD 3 months after a stroke. This new physiological approach overcomes traditional barriers associated with clinical instruments and contributes to the prediction of this disorder. (*Stroke*. 2016;47:00-00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013852.)

Key Words: anxiety ■ depression ■ discriminant analysis ■ quality of life ■ stroke

Neuropsychiatric disorders occur frequently after stroke and have a detrimental impact on functional outcomes and quality of life.¹ Poststroke depression (PSD) is considered the most frequent clinical expression of these disorders and is often diagnosed at least 3 months after stroke.² The identification of patients at risk for developing this disorder remains an important issue for clinicians because its early diagnosis is essential to improve therapeutic strategies. Although the need to identify new biomarkers³ associated with PSD is increasingly recognized, progress has been slow, despite considerable investment.⁴

The diagnosis of PSD is often complex because of the strong overlap between somatic symptoms related to stroke and those reported by patients during a depressive state. It is, therefore, essential that symptoms specific to PSD be identified. Impairment of affective prosody, defined as extraverbal information indicating the emotional state of the speaker, independent of verbal content,⁵ has been extensively reported in major depression. Prosody is defined as the set of objective parameters: the fundamental frequency of the voice signal (F_0), the intensity of the sound emission, the shimmer (small variations in glottal pulse amplitude), voice breaks, and the speech rate. Prosody is mediated by the right hemisphere, which is known to influence emotional communication.⁶ Although several studies have demonstrated that depressed

patients speak louder and at a slower rate than healthy controls,⁷ the findings regarding prosody have been less consistent with some studies observing reductions in F_0 range, averages, or variability,⁵ as well as alterations of shimmer.⁸

The aim of this pilot study is, therefore, to evaluate the role of affective prosody in the first days after stroke in the prediction of PSD measured 3 months (M3) later. Because changes in emotional states are often coupled with modifications in laryngeal tension and subglottal pressure,⁹ it is hypothesized that affective prosody would be a reliable biomarker of this disorder.

Methods

Sample

Participants were patients admitted to the stroke unit for minor ischemic stroke (National Institutes of Health stroke scale <4) and confirmed by magnetic resonance imaging. Main exclusion criteria were (1) having a history of dementia, major depression, or anxiety disorders; (2) depressive and anxious symptoms during hospitalization assessed by clinical interview and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)¹⁰; and (3) poststroke speech and language deficits (dysarthria and aphasia), pathological crying, or emotionalism.

Procedure and Materials

This study was approved by the institutional ethics review board, and all patients provided written consent to participate. Stroke

Received April 20, 2016; final revision received July 9, 2016; accepted July 12, 2016.

From the Université de Bordeaux, INCIA, CNRS UMR5287, Talence, France (M.V., C.C., J.S., I.S., W.M.); Ecole Pratique des Hautes Etudes, Paris, France (M.V., C.C., J.S.); CHU Bordeaux, Pôle de Neurosciences Cliniques, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France (B.G., I.S.); and CESP, Université Paris Sud, Institut Mutualiste Montsouris, Paris, France (S.B.).

The online-only Data Supplement is available with this article at <http://stroke.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/STROKEAHA.116.013852/-/DC1>.

Correspondence to Charlotte Cosin, MS, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, Cedex, France. E-mail charlotte.cosin@ephe.sorbonne.fr

© 2016 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at <http://stroke.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013852

Downloaded from <http://stroke.ahajournals.org/> by guest on August 10, 2016

severity was evaluated using the National Institutes of Health stroke scale. Three months after stroke, functional outcomes were assessed with the modified Rankin Scale, and the severity of clinical depression and anxiety symptoms were measured using HADS.

On the basis of HADS depression and anxiety cutoffs (≥ 8) and clinical symptoms based on DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [Fifth Edition]), we determined groups of patients experiencing depression or anxiety at 3 months.

Prosodic Evaluation

Patient voices were recorded within 4 days after stroke onset (baseline) and M3 after stroke using 2 separate tasks: a picture description (Boston Diagnostic Aphasia Examination; BDAE¹¹) and an oral reading story (Lion story, Barbizet). The PRAAT¹² software was used by a speech therapist to process recordings.

Several voice parameters were measured: the standard deviation of the fundamental frequency, fundamental frequency range, percentage of voice breaks, and shimmer. The difference between each voice parameter measured at baseline and M3 was calculated.

Statistical Analysis

The characteristics of the depressed and nondepressed patients were compared using Mann–Whitney *U* tests. Chi-square tests were used to compare sex and stroke laterality. We created a model to predict group assignment through a discriminant analysis. This model is composed of a discriminant function based on linear combinations of prosodic predictor variables. The functions are generated from a sample of observations for which the assignment group is known based on clinical criteria and the HADS at 3 months. We calculated sensitivity and specificity based on predicted group and observed group membership. All statistical analyses were performed using SPSS version 20.0.

Results

Among the 49 patients included in the study, 22.5% developed PSD M3 after stroke. The sociodemographic and clinical characteristics are presented in the Table. None of the patients received thrombolysis in the acute phase; 54% had a right brain lesion.

Affective Prosody

Among the prosodic variables assessed by both tasks, only fundamental frequency was associated with patient sex

($P < 0.001$) but not with lesion lateralization. Concerning the reading task, the analyses showed that baseline voice break percentages were significantly higher in patients with PSD ($P = 0.047$) and decreased significantly in this group between baseline and M3 ($P = 0.002$). Shimmer was significantly lower in the PSD group at baseline ($P = 0.002$) and at M3 ($P = 0.033$). Changes in F_0 standard deviation were significantly different between the PSD and the non-PSD groups for both the reading and the description tasks ($P = 0.020$ and $P = 0.012$; [online-only Data Supplement](#)). There was a significant inverse association between F_0 standard deviation and severity of depressive symptoms when adjusting for sex ($P = 0.015$). There was no difference concerning prosody for patients with or without anxiety.

Discriminant Analysis

Discriminant analysis of the baseline voice break percentages and baseline shimmer in the reading task demonstrated discrimination between PSD and non-PSD groups (Wilks $\lambda = 0.074$; $\chi^2 = 10.262$; $P = 0.002$). Patients with a higher discriminant baseline score based on the prosodic parameters were significantly more depressed at M3 ($P = 0.003$); 77.8% of the original observations were correctly classified (Figure). Sensitivity and specificity based on discriminant scores were, respectively, 0.88 and 0.75 ([online-only Data Supplement](#)).

Discussion

The main results of this pilot study are that a combination of prosodic markers measured early after stroke permits the identification of patients at risk of subsequent PSD. Furthermore, lower shimmer at M3 is observed in patients with PSD, and changes in prosodic characteristics between baseline and M3 are observed in individuals with this disorder.

The observation of modified prosodic parameters in patients with PSD is in line with previous reports in major depression,⁵ reinforcing the hypothesis that both disorders may share similar pathophysiological mechanisms. This result suggests that the investigation of affective prosody could help clinicians to improve assessments. In accordance with previous studies,

Table. Comparison of Demographic and Clinical Data

	Total (n=49)	PSD (n=11)	No PSD (n=38)	P Value
Baseline				
Age	59.26 (± 16.26)	60.27 (± 11.92)	59.14 (± 17.47)	0.883
% Women	22.00	44.44	18.42	<0.001*
NIHSS	0.81 (± 1.18)	0.55 (± 1.21)	0.89 (± 1.17)	0.288
Lesion laterality (% right)	54.00	36.36	52.63	0.237
M3				
Rankin	0.10 (± 0.37)	0.09 (± 0.30)	0.14 (± 0.42)	0.497
MOCA	27.20 (± 2.50)	26.45 (± 3.04)	27.42 (± 2.32)	0.506
HADS_A	5.24 (± 3.68)	9.82 (± 4.35)	6.81 (± 4.26)	0.046*
HADS_D	7.49 (± 4.42)	10.64 (± 2.46)	3.68 (± 2.19)	<0.001*

HADS indicates Hospital Anxiety and Depression Scale, M3, 3 months; MOCA, Montreal Cognitive Assessment; NIHSS, National Institutes of Health stroke scale; and PSD, poststroke depression.

* $P < 0.001$.

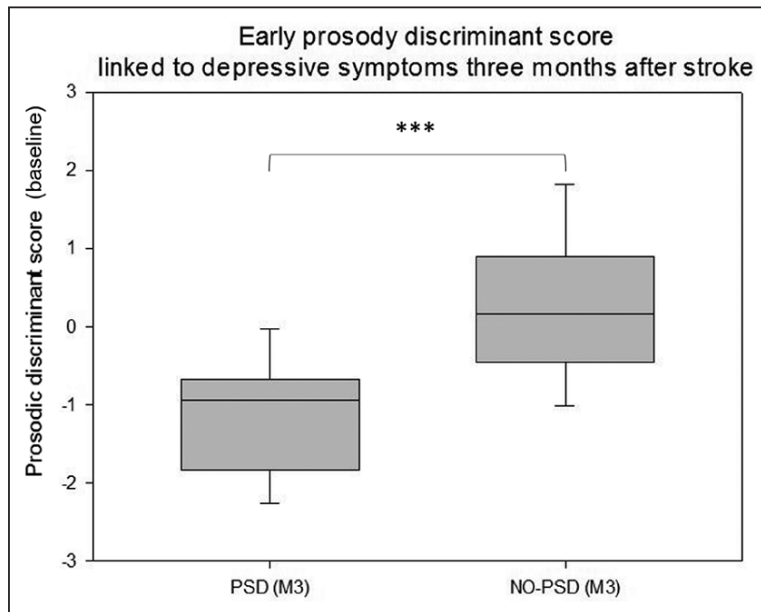


Figure. Baseline prosodic discriminant score linked to 3-month depressive symptoms. M3 indicates 3 months; and PSD, poststroke depression; *** $P < 0.001$.

we observed that fundamental frequency is influenced by sex.¹³ Because women were over-represented in our study, we adjusted our analysis by sex, and our results were replicated when examining men only. Furthermore, although several studies have suggested the potential influence of left brain lesions on the risk of PSD,¹⁴ recent reviews do not support this association,¹⁴ and there were no significant differences between PSD and non-PSD groups concerning stroke lateralization in our study. We observed significantly higher levels of anxiety symptoms among PSD patients, thus raising concerns about the potential influence of anxiety on prosodic parameters. However, we did not observe an association between prosodic parameters and the severity of anxiety.

The main result of this study is the strong discriminant ability of measurements of baseline prosodic parameters in the identification of patients at risk of PSD at M3. A recent study demonstrated that hearing one's own voice influences one's own mood,¹⁵ suggesting that early deterioration of affective prosody could, therefore, negatively influence patients' mood. Fundamental frequency variation is known to be more useful for tracking within-patient changes than interindividual differences.⁵ For this study, decreases in F_0 variability between baseline and M3 in PSD patients were observed, and although this marker is not a predictor at baseline, these findings suggest the potential interest for tracking within-patient changes.

Despite the well-known association between right hemispheric lesions and affective prosody,⁶ we did not observe differences for stroke location and PSD. Nonetheless, the results of this study should be interpreted cautiously because of several limitations. We applied strict exclusion criteria resulting in a small sample size of patients, and therefore, these results cannot be generalized. We also cannot exclude the potential role of subtle language deficits after stroke, although this risk was likely reduced by

the exclusion criteria applied. In conclusion, these results indicate that prosodic characteristics are modified in stroke patients with PSD M3 after stroke and that baseline evaluation of this new biomarker could improve our ability to detect patients at higher risk of PSD and, therefore, improving its management.

Disclosures

None.

References

- Hackett ML, Köhler S, O'Brien JT, Mead GE. Neuropsychiatric outcomes of stroke. *Lancet Neurol*. 2014;13:525–534. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70016-X.
- Hackett ML, Anderson CS. Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke*. 2005;36:2296–2301. doi: 10.1161/01.STR.0000183622.75135.a4.
- Cosin C, Sibon I, Poli M, Allard M, Debruxelles S, Renou P, et al. Circadian sleep/wake rhythm abnormalities as a risk factor of a post-stroke apathy. *Int J Stroke*. 2015;10:710–715. doi: 10.1111/ijss.12433.
- Ferro JM, Caeiro L, Figueira ML. Neuropsychiatric sequelae of stroke. *Nat Rev Neurol*. 2016;12:269–280. doi: 10.1038/nrneuro.2016.46.
- Cummins N, Scherer S, Krajewski J, Schnieder S, Epps J, Quatieri TF. A review of depression and suicide risk assessment using speech analysis. *Speech Commun*. 2015;71:10–49. doi: 10.1016/j.specom.2015.03.004.
- Heilman KM, Leon SA, Burtis DB, Ashizawa T, Subramony SH. Affective communication deficits associated with cerebellar degeneration. *Neurocase*. 2014;20:18–26. doi: 10.1080/13554794.2012.713496.
- Hardy P, Jouvent R, Widlöcher D. Speech pause time and the retardation rating scale for depression (ERD). Towards a reciprocal validation. *J Affect Disord*. 1984;6:123–127. doi: 10.1016/0165-0327(84)90014-4.
- Hönig F, Batliner A, Nöth E, Schnieder S, Krajewski J. Automatic modelling of depressed speech: relevant features and relevance of gender. Presented at the Fifteenth Annual Conference of the International Speech Communication Association, Singapore, September 14–18, 2014. <https://www5.informatik.uni-erlangen.de/Forschung/Publikationen/2014/Hoenig14-AMO.pdf>. Accessed February 2, 2016.
- Schirmer A, Kotz SA. Beyond the right hemisphere: brain mechanisms mediating vocal emotional processing. *Trends Cogn Sci*. 2006;10:24–30. doi: 10.1016/j.tics.2005.11.009.

10. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361–370.
11. Goodglass HK, Kaplan E. *Assessment of Aphasia and Related Disorders*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger; 1972.
12. Boersma P, Praat, a system for doing phonetics by computer. *Glottol Int*. 2002;5:341–345.
13. Titze IR. Physiologic and acoustic differences between male and female voices. *J Acoust Soc Am*. 1989;85:1699–1707. doi: 10.1121/1.397959.
14. Rajashekar P, Pai K, Thunga R, Unnikrishnan B. Post-stroke depression and lesion location: a hospital based cross-sectional study. *Indian J Psychiatry*. 2013;55:343–348. doi: 10.4103/0019-5545.120546.
15. Aucouturier JJ, Johansson P, Hall L, Segnini R, Mercadié L, Watanabe K. Covert digital manipulation of vocal emotion alter speakers' emotional states in a congruent direction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113:948–953. doi: 10.1073/pnas.1506552113.



Stroke

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Table I. Comparison of the prosodic parameters between the PSD and non-PSD groups.

<i>Prosodic parameters during the reading task</i>	<i>PSD</i>	<i>non-PSD</i>	<i>p-value</i>
During the acute state of stroke (Baseline)			
Baseline Fundamental frequency SD	30.03	25.46	0.255
Baseline Range fundamental frequency	118.12	93.83	0.476
Baseline Shimmer	8.12	12.80	0.002*
Baseline Voice Breaks	44.16	39.75	0.047*
Three months after stroke (M3)			
M3 Fundamental frequency SD	26.27	29.82	0.191
M3 Range fundamental frequency	107.88	102.38	0.856
M3 Shimmer	9.88	13.50	0.033*
M3 Voice Breaks	37.32	40.70	0.244
Evolution between the two states (Δ)			
Δ Fundamental frequency SD	-3.75	4.35	0.020*
Δ Range fundamental frequency	-10.24	8.56	0.131
Δ Shimmer	1.75	0.70	0.476
Δ Voice Breaks	-6.83	0.95	0.002*
<i>Prosodic parameters during the picture description task</i>			
During the acute state of stroke (Baseline)			
Baseline Fundamental frequency SD	30.77	27.76	0.666
Baseline Range fundamental frequency	128.99	106.38	0.157
Baseline Shimmer	12.81	12.02	0.402
Baseline Voice Breaks	47.79	44.67	0.388
Three months after stroke (M3)			
M3 Fundamental frequency SD	29.08	36.03	0.125

M3 Range fundamental frequency	118.62	113.91	0.811
M3 Shimmer	11.68	12.01	0.905
M3 Voice Breaks	39.43	40.07	0.820

Evolution between the two states (Δ)

Δ Fundamental frequency SD	-1.69	8.26	0.012*
Δ Range fundamental frequency	-10.37	7.53	0.137
Δ Shimmer	-1.13	-0.01	0.125
Δ Voice Breaks	-8.35	-4.60	0.415

Table II. Discriminant Analysis Components

Discriminant Function Coefficients		
	<i>PSD</i>	<i>no-PSD</i>
<i>Shimmer J0</i>	0.272	0.525
<i>Voice breaks J0</i>	0.524	0.595
<i>Constant</i>	-11.877	-17.471

Group Centroids	
<i>Group</i>	<i>Function</i>
<i>No-PSD</i>	0.257
<i>PSD</i>	-1.029

Discriminant score (D) has general form:

$$D = \text{Constant PSD} + (\text{Coefficient Shimmer PSD} \times \text{Shimmer J0}) + (\text{Coefficient Voice breaks PSD} \times \text{Voice breaks J0}) = -11.877 + (0.272 \times \text{Shimmer J0}) + (0.524 \times \text{Voice breaks J0})$$

or

$$D = \text{Constant no-PSD} + (\text{Coefficient Shimmer no-PSD} \times \text{Shimmer J0}) + (\text{Coefficient Voice breaks no-PSD} \times \text{Voice breaks J0}) = -17.471 + (0.525 \times \text{Shimmer J0}) + (0.595 \times \text{Voice breaks J0})$$

Discriminant scores obtained were then compared to group centroids values. The closer a score is to a group centroid, the greater the probability the case belongs to that group.

PARTIE 3 : CARACTERISATION ANATOMOPHYSIOLOGIQUE DES TROUBLES DE L'HUMEUR POST-AVC, IMPLICATION POSSIBLE DU CERVELET

Cette partie présente la réflexion que nous avons eu autour de l'implication possible du cervelet dans la survenue des THpA. Nous présenterons dans un premier temps le cas d'un patient et dans un second temps une revue de la littérature concernant les répercussions émotionnelles des AVC cérébelleux.

Tous les résultats présentés ci-après ont donné lieu à des articles publiés ou soumis.

- Tessier A, Cosin C, Mayo W, Pfeuty M, Misdrahi D, Sibon I. Impulsive aggressive obsessions following cerebellar strokes: a case study. **Journal of Neurology**. July 2015, Volume 262, pages 1775 - 1776

M. « M » est un homme de 56 ans, gaucher et ayant une activité professionnelle (boulangier). Son histoire médicale ne révélait ni antécédent médical important, ni trouble mental.

Il a été admis pour des vertiges soudains, une dysarthrie et une paresthésie gauche et son IRM cérébrale a montré un infarctus cérébelleux droit punctiforme (lobule VI). Une récurrence d'AVC est survenue quelques jours plus tard, avec des symptômes mineurs similaires. L'IRM cérébrale a montré une nouvelle lésion ischémique dans le territoire artériel supérieur gauche du cervelet (lobule VI), et dans une branche perforante droite du pont (des voies pyramidales).

Dans la phase aiguë de l'AVC, M. « M » a présenté un niveau modéré d'anxiété, sans apathie, ni dépression ni troubles cognitifs. Cinq mois après son AVC, le patient a commencé à éprouver des pensées obsessionnelles invasives conduisant à une détresse importante. Le contenu de ces obsessions se concentrait sur un même thème : poignarder un parent. L'intensité de ces obsessions était associée à une intense altération de la vie quotidienne, un fort comportement d'évitement et énormément d'anxiété.

Impulsive aggressive obsessions following cerebellar strokes: a case study

Arnaud Tessier^{1,2} · Charlotte Cosin² · Willy Mayo² · Micha Pfeuty² ·
David Misdrahi^{1,2} · Igor Sibon^{2,3}

Received: 7 May 2015 / Revised: 28 May 2015 / Accepted: 28 May 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Dear Sirs,

Out of the total ischemic stroke events, about 4 % of them affect the cerebellum [1]. Traditionally, studies on cerebellar function have focused on the motor functions. It is clear now that the cerebellum underlies numerous non-motor networks [2] and has a role not only in higher cognitive functions [3], but also in emotional and behavioral processing [4].

“Mr. M” is a 56-year-old left-handed man with 11 years of educational level and was professionally active (baker). His medical history reveals neither significant previous medical history nor any mental disorder.

He was admitted for a sudden vertigo and dysarthria and left paresthesia. Brain MRI showed a right cerebellar punctiform infarction (lobule VI). A stroke recurrence occurred few days later, with similar minor symptoms. Brain MRI demonstrated a new ischemic lesion in the left superior cerebellar artery territory (lobule VI), and in a right perforating branch of the pons (pyramidal tract) (Fig. 1).

In the acute phase of stroke, Mr. M presented a moderate level of anxiety, but he had no apathy, depression or cognitive disorders when assessed by reliable scales (data

available on request). Five months after stroke, the patient started to experience invasive obsessive thoughts leading to an important distress. The content of these obsessions focus on an unacceptable theme: stabbing a relative. The intensity of these obsessions was associated with daily life alteration, avoidance behavior and anxiety. In the distress to an immediate hetero-aggressive gesture by cold steel on his daughter, he committed impulsive suicide attempts by drowning. In this context, he was hospitalized in a psychiatric hospital with the final diagnosis of obsessive-compulsive disorder (OCD) complicated by a major depressive disorder (MDD). Following the recent guidelines for pharmacotherapy in OCD [5], first-line selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) (escitalopram, sertraline, paroxetine) then second-line antidepressant (venlafaxine) until the dosage of 225 mg/day with antipsychotic as adjunctive therapy (risperidone 2 mg/day) were tried but they failed. At last, the combination of diazepam (20 mg/day), paroxetine (40 mg/day) and quetiapine (100 mg/day) was efficient for MDD but failed to significantly improve the impulsive aggressive obsessions leading to recurrent hospitalizations. Cognitive behavioral therapy (CBT) was tried but was unfortunately poorly efficient on obsessions.

A meta-analysis in 2008 reported that lobule VI is involved in emotional processing by a cerebellar-limbic circuit [6]. Chronology and infarct localization suggest that the second cerebellar stroke, involving lobules VI and Crus I, was preferentially responsible of the onset of psychiatric disorder and fully supports our hypothesis. However, we cannot exclude the potential influence of the first stroke's stress, or the influence of bilateral lesions.

The cerebellum seems to be less activated in patients with OCD [7, 8], but there is a lack of studies exploring the clinical implications of this phenomenon. Several studies

✉ Arnaud Tessier
atessier@ch-perrens.fr

¹ Département de Psychiatrie Adulte, Centre Hospitalier Charles Perrens, 121 rue de la Béchade, CS81285, 33076 Bordeaux Cedex, France

² Service de Neuroimagerie et Cognition Humaine, INCIA CNRS UMR 5287, EPHE Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France

³ Unité Neurovasculaire, CHU Pellegrin, 33076 Bordeaux Cedex, France

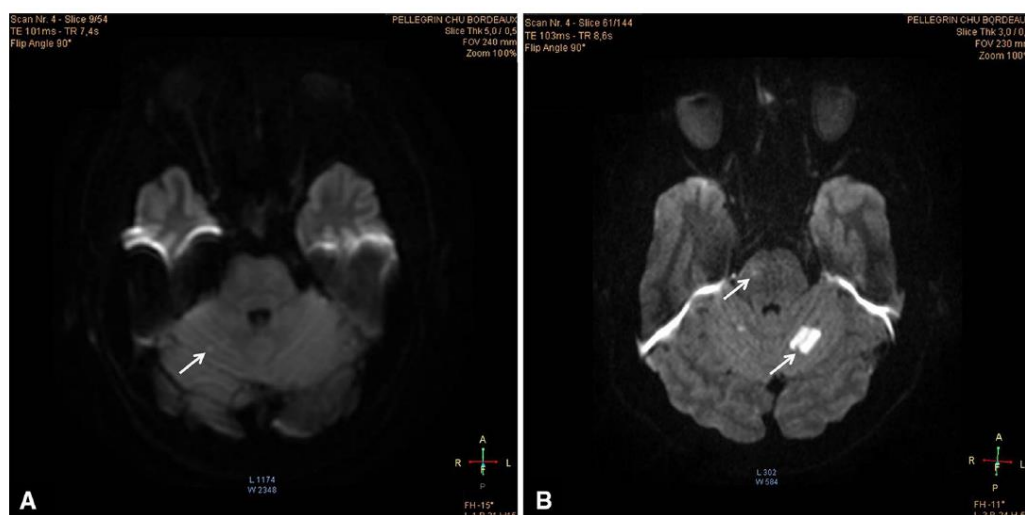


Fig. 1 MRI acquisition obtained on the day of infarction (hospitalization). **a** MRI1, first stroke event, right cerebellar stroke; **b** MRI2, second stroke event, left cerebellar stroke and right brainstem stroke

have investigated the potential role of cerebellar infarcts in the occurrence of post-stroke behavior changes [9, 10]. A case of late-onset OCD with impulsive aggressive obsessions has been reported in a patient with an arachnoid cyst in the posterior fossa of the cerebellum [4]. Indeed, authors have reported that impulsive behavior involves the cerebellar nuclei, possibly through a decreased selective attention caused by a disruption of the cerebello-thalamo-cortical pathways [11].

In the present case, the late-onset and treatment-refractory OCD after cerebellar infarctions would suggest the critical role of the stroke-related disruption in neural connections. A recent study has suggested that deep brain stimulation (DBS) might be a promising adjunctive therapy in patients with treatment-refractory OCD [12]. This case highlights the potential role of cerebellum in OCD pathophysiology.

Conflicts of interest None.

Ethical standards The manuscript submitted for publication has been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

References

- Vuillier F, Decavel P, Medeiros de Bustos E et al (2011) Les infarctus cerebelleux. *Rev Neurol (Paris)* 167:418–430
- Konarski JZ, McIntyre RS, Grupp LA, Kennedy SH (2005) Is the cerebellum relevant in the circuitry of neuropsychiatric disorders? *J Psychiatry Neurosci* 30:178–186
- Stoodley CJ (2012) The cerebellum and cognition: evidence from functional imaging studies. *Cerebellum Lond Engl* 11:352–365. doi:10.1007/s12311-011-0260-7
- Tonna M, Ottoni R, Ossola P et al (2014) Late-onset obsessive-compulsive disorder associated with left cerebellar lesion. *Cerebellum Lond Engl* 13:531–535. doi:10.1007/s12311-014-0561-8
- Katzman MA, Bleau P, Blier P et al (2014) Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry* 14(Suppl 1):S1. doi:10.1186/1471-244X-14-S1-S1
- Stoodley CJ, Schmahmann JD (2009) Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *NeuroImage* 44:489–501. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.08.039
- Milad MR, Furtak SC, Greenberg JL et al (2013) Deficits in conditioned fear extinction in obsessive-compulsive disorder and neurobiological changes in the fear circuit. *JAMA Psychiatry* 70:608–618 (quiz 554). doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.914
- Ping L, Su-Fang L, Hai-Ying H et al (2013) Abnormal spontaneous neural activity in obsessive-compulsive disorder: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *PLoS ONE* 8:e67262. doi:10.1371/journal.pone.0067262
- Hackett ML, Köhler S, O'Brien JT, Mead GE (2014) Neuropsychiatric outcomes of stroke. *Lancet Neurol* 13:525–534. doi:10.1016/S1474-4422(14)70016-X
- Lassalle-Lagadeç S, Catheline G, Mayo W et al (2013) Cerebellum involvement in post-stroke mood: a combined ecological and MRI study. *Psychiatry Res* 212:158–160. doi:10.1016/j.psychres.2013.01.003
- Moers-Hornikx VMP, Sesia T, Basar K et al (2009) Cerebellar nuclei are involved in impulsive behaviour. *Behav Brain Res* 203:256–263. doi:10.1016/j.bbr.2009.05.011
- Figeé M, de Koning P, Klaassen S et al (2014) Deep brain stimulation induces striatal dopamine release in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 75:647–652. doi:10.1016/j.biopsych.2013.06.021

- Cosin C, Mayo W, Sibon I. Cerebellar Stroke and Mood Disorders, **Behavioural Brain Research.** 2016, soumis.

La dépression, l'anxiété ou l'apathie sont observées chez environ un tiers des patients après un AVC. Des études récentes ont démontré leur association avec une plus grande incapacité fonctionnelle, une qualité de vie inférieure et une mortalité accrue. Au cours de la dernière décennie, plusieurs études ont cherché un rôle potentiel de l'emplacement de l'AVC comme un prédicteur précoce de la survenue de ces troubles cliniques. Bien que ces études se soient concentrées sur les lésions situées dans des zones supra-tentorielle, des études récentes ont au contraire commencé à mettre l'accent sur le rôle du cervelet dans la régulation de la cognition et de l'humeur.

Nous avons effectué une recherche exhaustive de la littérature sur les bases de données PubMed. Les mots-clés de l'AVC ont été recoupés à ceux du cervelet et de l'humeur et finalement 7 études et 12 rapport de cas ont été inclus. La dépression est le trouble de l'humeur le plus rapporté après un AVC impliquant le cervelet. Cependant, peu d'analyses ont volontairement examiné l'apathie, l'anxiété, la désinhibition et les symptômes liés limitant les conclusions à tirer de ces études. Une hétérogénéité considérable a également été observée dans les tests utilisés pour évaluer les troubles de l'humeur et dans la précision de la description de la localisation de l'AVC. D'autre part, l'influence des facteurs de confusion n'a été évaluée que dans une seule étude.

Bien que cette littérature ne permette pas de tirer de conclusions claires concernant les THpA, elle suggère fortement que le cervelet peut être considéré comme un point central dans les réseaux neuronaux de la régulation émotionnelle.

CEREBELLAR STROKE AND MOOD DISORDERS

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Charlotte Cosin, MS^a; Willy Mayo, PhD^b; Igor Sibon, MD-PhD^c

^a *INCIA CNRS UMR 5287, EPHE Bordeaux, service de Neuroimagerie et Cognition humaine*
Bât. 2A - 2ème étage - Case 22, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, FRANCE
charlotte.cosin@ephe.sorbonne.fr

^b *INCIA CNRS UMR 5287, service de Neuroimagerie et Cognition humaine.*
Bât. 2A - 2ème étage - Case 22, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, FRANCE
willy.mayo@inserm.fr

^c *Université Bordeaux2, CHU Bordeaux, Unité Neurovasculaire*
Bât. 2A - 2ème étage - Case 22, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, FRANCE
igor.sibon@chu-bordeaux.fr

Corresponding author: Charlotte Cosin

Address: Bât. 2A - 2ème étage - Case 22, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, FRANCE

Fax number: 05 56 90 14 21; Telephone number: 05 47 30 42 14

E-mail address: charlotte.cosin@ephe.sorbonne.fr

ABSTRACT:

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63

Background: Depression, anxiety or apathy occur in about one-third of the patients following stroke. Recent studies have demonstrated their association with worsened outcomes including increased mortality, greater functional disability and lower quality of life. During the last decade several studies have looked for a potential role of stroke location as an early predictor of clinical outcome. While these investigations have focused on lesions located in supra-tentorial areas, recent studies have emphasized the role of the cerebellum in both cognitive and mood regulation.

Summary: We conducted a comprehensive literature search of the PubMed databases. Key search terms for stroke were cross-referenced to cerebellum and mood. Eighteen papers were included (7 studies and 12 case reports). Depression was the principal mood disorder reported after stroke involving the cerebellum. Few analyses examined apathy, anxiety, disinhibition and related symptoms, preventing any conclusions from these studies beyond those concerning depression. Considerable heterogeneity was also observed in the tests used to evaluate mood disorders and regarding stroke location. The influence of confounding factors was evaluated in only one study.

Background: This literature nevertheless suggests that the cerebellum could be considered as a node in neural networks that may underlie the experience of emotion.

Keywords: Stroke, Cerebellum, Mood, Depression, Apathy, Anxiety

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63

1. INTRODUCTION:

Depression, anxiety or apathy occur in about one-third of the patients following stroke[1–3]. For several years, these manifestations have been neglected as explanations for the functional disability of patients. However, recent studies have demonstrated their association with a worsened outcomes, notably increased mortality, greater functional disability and lower quality of life of both patients and their caregivers[4]. Altogether, these data justify the need to identify patients at a high risk of neuropsychiatric complications in the early post-stroke phase, in order to develop targeted treatment strategies.

Clinical parameters such as the level of disability[5], a past history of psychiatric disorder[6], sleep disorders[7] and a poor social support[8] have been demonstrated to be independent risk factors for mood disorders. However, the sensitivity of these clinical parameters in the early identification of patients at risk of post stroke mood disorder (PSMD) remains low. During the last decade, several studies have looked for a potential role of stroke location as an early predictor of mood disorder risk[9]. Some studies have reported associations with lesions in the frontal sub-cortical loops, mainly in the left hemisphere, but others failed to demonstrate any association between stroke location and PSMD[10]. However, while these early studies have mainly considered the influence of lesions located in supra-tentorial areas [11–13], recent studies have emphasized the role of the cerebellum in general cognition and mood regulation[14–17]. Nonetheless, the impact of cerebellar stroke on mood disorders remains poorly understood in vascular neurology. The aim of this review is to focus on affective consequences of cerebellar stroke.

2. METHODS:

We conducted a comprehensive literature search of the Medline, Embase and PsycINFO databases in order to conduct a meta-analysis of the data (Figure 1). Key search terms for stroke were cross-referenced with the terms "cerebellum" and "mood". The search was last updated in July

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63

10, 2016. Titles, abstracts, and articles were reviewed by two independent observers (C.C and W.M.) to assess inclusion criteria. If necessary, full text copies of articles were obtained. Discrepancies of the two separate reviews were compared and were resolved by discussion. A third investigator (I.S.) was available for appeal if discrepancies were unresolved. In addition, references of all included articles and reviews as well as key publications were searched for studies that met inclusion criteria. Heighten papers were included (7 studies and 12 case reports).

----- FIGURE 1 -----

3. RESULTS:

The main characteristics of the results of the different studies and case reports previously published are summarized in Tables 1 and 2. Depression was the principal mood disorder reported after stroke involving the cerebellum, with two studies[18,19] and four case reports[20–23] reported its occurrence after cerebellar infarction. However, four studies that used depression scales failed to identify any depressive syndrome[24–27]. Apathy and anxiety or their associated symptoms were only partially examined, preventing any conclusion for these mood conditions. However, the existence of anxiety following cerebellar stroke was suggested by one study[25] and four case reports[22,23,28,29]. Apathy and emotional changes were reported in two studies[26,30] and four case reports using various terms such as “affective indifference”[31], “emotional lability and indifference”[32–34], “self-reported inability to experience emotion”[21] and finally “flattened and negative effects”[22]. Conversely, behavioral disinhibition was observed in two studies[31,32] , and “frequent spontaneous and intractable bouts of laughter and crying spells” were reported in one study[35]. Finally, one study observe that patients with a cerebellum stroke reported weaker of pleasant experiences to happiness-evoking stimuli, while the recognition of emotional valence was intact[27]. None of these studies evaluated the influence of known confounding factors for the occurrence of post-stroke mood disorders such as disability, history of mood disorder or gender.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63

Considerable heterogeneity was observed in the tests used to evaluate mood disorders, even for a similar entity such as depression which included height different scales: the Hospital Anxiety And Depression Scale[36], the Hamilton Depression Rating Scale[37], the Zung self-rating Depression Scale[38], the Modified Present State Examination[39], the Beck Depression Inventory[40], the Geriatric Depression Scale[41], the Carroll Depression Scale[42] and the Zerssen Rating Scale[43]. Furthermore, no specific evaluation scales were cited for other mood disorders.

Heterogeneity was also observed in stroke location across studies. Only three studies investigated patients with a pure cerebellar stroke, whereas the four others included lesions within the brain stem. Only two studies and one case-report considered the cerebellum as an entity composed of substructures[19,23,27], but the studies failed to demonstrate any association between specific cerebellar lesion location and the occurrence of mood disorder. One study evaluated the influence of potentially confounding factors on brain imaging such as the extent of leucoencephalopathy, the presence of previous cerebral infarcts and the presence of microbleeds[27]. Finally, the influence of confounding factors (disability, age, gender, extent of leucoencephalopathy, microbleeds...) was evaluated in only one study[27]. Taken together, the heterogeneity of existing data precludes any sort of meta-analysis or coherent summary.

4. DISCUSSION:

Clinical observations dating back to the 1800's reported intellectual, psychiatric, and social-emotional dysfunction in patients with cerebellar degeneration and agenesis[44]. Recent advances in understanding of the role of the cerebellum in mood regulation suggest the potential implication of this structure in the risk of depression and other mood disorders following acute cerebellar insult such as stroke. However, while cerebellar lesions have been extensively reported as determinants of the motor outcome in stroke patients, only few studies have investigated the possible association between vascular cerebellar lesions and post-stroke mood outcomes. In this review, the main clinical

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63

studies and case reports published in the literature were summarized in order to characterize the frequency and clinical spectrum of mood disorders occurring after intra-tentorial stroke. The relatively small number of studies available, the restricted sample sizes and their strong methodological heterogeneity constitutes a major limitation in the comparison of results.

However, a main difference between studies is related to the lesion location. Although some studies included patients with isolated cerebellar lesions[19,24,27] most of them considered patients with any infra-tentorial lesion[18,25,26,30], including those associated with the brainstem or supra-tentorial lesions[18] therefore impeding any conclusion about the association between stroke location and risk of post stroke mood disorder. Indeed, supra-tentorial lesions, mainly when located in the left hemisphere and interrupting the fronto-subcortical loops, have been extensively associated with the risk of post-stroke depression[9], while lesions located in the brainstem were associated to post-stroke apathetic mood[45].

When restricted to patients with cerebellar lesions, analyses were limited by the lack of clear identification of the lesion location in the cerebellum. Indeed only three studies used a cerebellar segmentation to characterize the stroke location[19,23,27]. Currently, it is generally accepted that the cerebellum is subdivided into several areas with only some of them involving mood regulation[46]. However post-stroke mood disorders following cerebellar stroke could also be the consequence of ataxia that can cause severe functional disability which is a major determinant of the risk of post-stroke mood disorder[47,48]. As a consequence, future studies will have to specifically evaluate cerebellar segmentation to investigate the association of cerebellar stroke and post-stroke mood disorders independently from the motor consequences of cerebellar lesions.

To limit this potential confounder, two studies compared the risk of PSMD in patients with cerebellar and supra-tentorial stroke[18,26]. The frequency of PSMD between these patients was significantly higher in the cerebellar group, but as no adjustment was performed on the modified Rankin scale, the interpretation of these results is limited. Unfortunately, the rate of PSMD was not

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63

provided in most of the case series presented, thus preventing any conclusion about the prevalence of these disorders in the specific subgroup of patients with a cerebellar infarct.

Together with stroke location, several recent studies have emphasized the role of the severity of the leucoencephalopathy, the number of lacunes and the number and location of microbleeds[49], which represent structural parameters that may have a considerable influence on the risk of post-stroke mood disorders than the stroke location itself. Unfortunately, none of the studies and case-reports analyzed in this review evaluated these factors. Beside the anatomical lesions of the brain, other major confounders were not reported in the different studies evaluated in this review. For example, none reported difference according to gender or to the social support received by patients, despite their role as consistent risk for developing PSMD[8,50]. Another critical determinant of these mood disorders is represented by a medical history of previous or ongoing depression and, to a lesser extent, to some personality traits (such as the neuroticism) which were not considered by any study[6].

Finally, in the different investigations analyzed in this review, mood disorders were diagnosed and evaluated using a large variety of scales, therefore preventing any direct comparison across studies. Nevertheless, it is interesting to note the heterogeneity of the mood and behavioral changes reported after a cerebellar stroke. These observations are in accordance with the Cerebellar Cognitive Affective Syndrome[14] recently described by Schmahmann in patients suffering from cerebellar lesions of various causes and where patients were found to exhibit a large panel of behavioral alterations such as anxiety, impulsiveness, disinhibition, irritability, dysphoria, depression, or apathy. These alterations were grouped in five major domains, characterized broadly as disorders of attentional control, emotional control, social skill set, autism spectrum disorders, and psychosis spectrum disorders[44].

In addition, the role of the cerebellum in the regulation of emotions is also supported by the description of the Posterior Fossa Syndrome which was mainly reported in children and adolescent

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63

with cerebellar lesions[15] and encompasses cognitive-affective disturbances [51]. Taken together, most of these studies suggest that acute vascular cerebellar lesions, similar to supra-tentorial lesions, are associated with an increased risk of post-stroke mood disorders but some uncertainty persists and more studies will be mandatory to confirm this link to understand its underlying pathophysiology.

Finally, cerebellar functional and structural changes in the absence of direct lesions of the cerebellum may also contribute to the risk of PSMD. Indeed, functional imaging studies investigating neural circuits involved in emotional processing frequently reported cerebellar activation[52–54], while morphological imaging studies have showed changes in cerebellar volume according to the mood status[55–57]. In the specific setting of stroke, our group previously demonstrated an association between post-stroke emotional cognition and cerebellar volume among patients having a stroke sparing the cerebellum[58]. This cerebellar alteration could be considered as a biomarker of personality traits that modulate the emotional response following a stressful event such as an acute stroke, a hypothesis that will require future investigation.

In conclusion, the observations summarized by this review strongly suggest that the cerebellum may be considered as a node in neural networks that underlie the experience of emotion. In order to better understand the role of this structure in emotional regulation, future analyses must take into account recent data about the functional anatomy of the cerebellum, and particularly its functional connectivity with various networks known to interfere with emotional processing[46].

ACKNOWLEDGMENT:

The authors are grateful to J. Swendsen for their advices on the manuscript.

CONFLICTS OF INTEREST:

None

SOURCES OF FUNDING:

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63

None

REFERENCES:

- 1 [1] P. Angelelli, S. Paolucci, U. Bivona, L. Piccardi, P. Ciurli, A. Cantagallo, G. Antonucci, L. Fasotti, A.
2 Di Santantonio, M.G. Grasso, L. Pizzamiglio, Development of neuropsychiatric symptoms in
3 poststroke patients: a cross-sectional study, *Acta Psychiatr. Scand.* 110 (2004) 55–63.
4 doi:10.1111/j.1600-0447.2004.00297.x.
- 5 [2] M.L. Hackett, S. Köhler, J.T. O'Brien, G.E. Mead, Neuropsychiatric outcomes of stroke, *Lancet*
6 *Neurol.* 13 (2014) 525–534. doi:10.1016/S1474-4422(14)70016-X.
- 7 [3] J.M. Ferro, L. Caeiro, M.L. Figueira, Neuropsychiatric sequelae of stroke, *Nat. Rev. Neurol.*
8 (2016). doi:10.1038/nrneurol.2016.46.
- 9 [4] A. Carota, J. Bogousslavsky, Mood disorders after stroke, *Front. Neurol. Neurosci.* 30 (2012) 70–
10 74. doi:10.1159/000333413.
- 11 [5] E. Burke, L. Dodakian, J. See, A. McKenzie, J.D. Riley, V. Le, S.C. Cramer, A multimodal approach
12 to understanding motor impairment and disability after stroke, *J. Neurol.* (2014).
13 doi:10.1007/s00415-014-7341-8.
- 14 [6] A. De Ryck, R. Brouns, M. Geurden, M. Elseviers, P.P. De Deyn, S. Engelborghs, Risk Factors for
15 Poststroke Depression: Identification of Inconsistencies Based on a Systematic Review, *J.*
16 *Geriatr. Psychiatry Neurol.* (2014). doi:10.1177/0891988714527514.
- 17 [7] C. Cosin, I. Sibon, M. Poli, M. Allard, S. Debruxelles, P. Renou, F. Rouanet, W. Mayo, Circadian
18 sleep/wake rhythm abnormalities as a risk factor of a poststroke apathy, *Int. J. Stroke Off. J. Int.*
19 *Stroke Soc.* (2014). doi:10.1111/ijvs.12433.
- 20 [8] A.A. Schmid, T. Damush, W. Tu, T. Bakas, K. Kroenke, H.C. Hendrie, L.S. Williams, Depression
21 improvement is related to social role functioning after stroke, *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 93
22 (2012) 978–982. doi:10.1016/j.apmr.2011.12.012.
- 23 [9] S. Hama, H. Yamashita, S. Yamawaki, K. Kurisu, Post-stroke depression and apathy: Interactions
24 between functional recovery, lesion location, and emotional response, *Psychogeriatr. Off. J.*
25 *Jpn. Psychogeriatr. Soc.* 11 (2011) 68–76. doi:10.1111/j.1479-8301.2011.00358.x.
- 26 [10] A. Carota, A. Berney, S. Aybek, G. Iaria, F. Staub, F. Ghika-Schmid, L. Annable, P. Guex, J.
27 Bogousslavsky, A prospective study of predictors of poststroke depression, *Neurology.* 64
28 (2005) 428–433. doi:10.1212/01.WNL.0000150935.05940.2D.
- 29 [11] S.M. MacHale, S.J. O'Rourke, J.M. Wardlaw, M.S. Dennis, Depression and its relation to lesion
30 location after stroke, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 64 (1998) 371–374.
- 31 [12] D. Sinyor, P. Jacques, D.G. Kaloupek, R. Becker, M. Goldenberg, H. Coopersmith, Poststroke
32 depression and lesion location. An attempted replication, *Brain J. Neurol.* 109 (Pt 3) (1986)
33 537–546.
- 34 [13] G. Gainotti, A. Azzoni, F. Gasparini, C. Marra, C. Razzano, Relation of lesion location to verbal
35 and nonverbal mood measures in stroke patients, *Stroke J. Cereb. Circ.* 28 (1997) 2145–2149.
- 36 [14] J.D. Schmahmann, J.C. Sherman, Cerebellar cognitive affective syndrome, *Int. Rev. Neurobiol.*
37 41 (1997) 433–440.
- 38 [15] I.F. Pollack, Posterior fossa syndrome, *Int. Rev. Neurobiol.* 41 (1997) 411–432.
- 39 [16] A. Minichino, F.S. Bersani, G. Trabucchi, G. Albano, M. Primavera, R. Delle Chiaie, M. Biondi, The
40 role of cerebellum in unipolar and bipolar depression: a review of the main neurobiological
41 findings, *Riv. Psichiatr.* 49 (2014) 124–131. doi:10.1708/1551.16907.
- 42 [17] R. Villanueva, The cerebellum and neuropsychiatric disorders, *Psychiatry Res.* 198 (2012) 527–
43 532. doi:10.1016/j.psychres.2012.02.023.
- 44 [18] S.E. Starkstein, R.G. Robinson, M.L. Berthier, T.R. Price, Depressive disorders following posterior
45 circulation as compared with middle cerebral artery infarcts, *Brain J. Neurol.* 111 (Pt 2) (1988)
46 375–387.
- 47 [19] B. Frank, K. Andrzejewski, S. Goricke, E. Wondzinski, M. Siebler, B. Wild, D. Timmann, Humor,
48 laughter, and the cerebellum: insights from patients with acute cerebellar stroke, *Cerebellum.*
49 12 (2013) 802–11. doi:10.1007/s12311-013-0488-5.
- 50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63

- [20] K.W. Greve, M.S. Stanford, C. Sutton, A.L. Foundas, Cognitive and emotional sequelae of cerebellar infarct: a case report, *Arch. Clin. Neuropsychol. Off. J. Natl. Acad. Neuropsychol.* 14 (1999) 455–469.
- [21] J.-M. Annoni, R. Ptak, A.-S. Caldara-Schnetzer, A. Khateb, B.Z. Pollermann, Decoupling of autonomic and cognitive emotional reactions after cerebellar stroke, *Ann. Neurol.* 53 (2003) 654–658. doi:10.1002/ana.10549.
- [22] M. Kossorotoff, C. Gonin-Flambois, C. Gitiaux, S. Quijano, N. Boddaert, N. Bahi-Buisson, C. Barnerias, O. Dulac, F. Brunelle, I. Desguerre, A cognitive and affective pattern in posterior fossa strokes in children: a case series, *Dev. Med. Child Neurol.* 52 (2010) 626–631. doi:10.1111/j.1469-8749.2010.03616.x.
- [23] A. Tessier, C. Cosin, W. Mayo, M. Pfeuty, D. Misdrahi, I. Sibon, Impulsive aggressive obsessions following cerebellar strokes: a case study, *J. Neurol.* (2015). doi:10.1007/s00415-015-7804-6.
- [24] J.P. Neau, E. Arroyo-Anllo, V. Bonnaud, P. Ingrand, R. Gil, Neuropsychological disturbances in cerebellar infarcts, *Acta Neurol. Scand.* 102 (2000) 363–370.
- [25] J. Malm, B. Kristensen, T. Karlsson, B. Carlberg, M. Fagerlund, T. Olsson, Cognitive impairment in young adults with infratentorial infarcts, *Neurology.* 51 (1998) 433–440.
- [26] M. Hoffmann, L.B. Cases, Etiology of frontal network syndromes in isolated subtentorial stroke, *Behav. Neurol.* 20 (2008) 101–105. doi:10.3233/BEN-2008-0220.
- [27] B.M. Turner, S. Paradiso, C.L. Marvel, R. Pierson, L.L. Boles Ponto, R.D. Hichwa, R.G. Robinson, The cerebellum and emotional experience, *Neuropsychologia.* 45 (2007) 1331–1341. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.09.023.
- [28] H. Baillieux, F. Weyns, P. Paquier, P.P. De Deyn, P. Mariën, Posterior fossa syndrome after a vermian stroke: a new case and review of the literature, *Pediatr. Neurosurg.* 43 (2007) 386–395. doi:10.1159/000106388.
- [29] M. Bielawski, H. Bondurant, Psychosis following a stroke to the cerebellum and midbrain: a case report, *Cerebellum Ataxias.* 2 (2015) 17. doi:10.1186/s40673-015-0037-8.
- [30] S.B. Turkel, L. Shu Chen, M.D. Nelson, D. Hyder, F.H. Gilles, L. Woodall, K. Braslow, C.J. Tavaré, Case series: acute mood symptoms associated with posterior fossa lesions in children, *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 16 (2004) 443–445. doi:10.1176/appi.neuropsych.16.4.443.
- [31] K.S. Paulus, I. Magnano, M. Conti, P. Galistu, M. D’Onofrio, W. Satta, I. Aiello, Pure post-stroke cerebellar cognitive affective syndrome: a case report, *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* 25 (2004) 220–224. doi:10.1007/s10072-004-0325-1.
- [32] P. Mariën, H. Baillieux, H.J. De Smet, S. Engelborghs, I. Wilssens, P. Paquier, P.P. De Deyn, Cognitive, linguistic and affective disturbances following a right superior cerebellar artery infarction: a case study, *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* 45 (2009) 527–536. doi:10.1016/j.cortex.2007.12.010.
- [33] W.M. Coplin, D.K. Kim, M. Kliot, T.D. Bird, Mutism in an adult following hypertensive cerebellar hemorrhage: nosological discussion and illustrative case, *Brain Lang.* 59 (1997) 473–493. doi:10.1006/brln.1997.1790.
- [34] C. Murith, F. Colombo, N. Ruffieux, A. Zappala, J. Teichler, M. Haller, S. Grunt, J.-M. Annoni, T. Bihl, Rôle non moteur du cervelet: «dysmétrie» comportementale induite par lésion cérébelleuse?, *Forum Med Suisse.* 46 (2012) 897–898.
- [35] A. Jawaid, M.A. Rauf, U. Usman, B.A. Khealani, Post-infarct cerebellar cognitive affective syndrome: a case report, *JPMA J. Pak. Med. Assoc.* 58 (2008) 415–417.
- [36] A.S. Zigmond, R.P. Snaith, The hospital anxiety and depression scale, *Acta Psychiatr. Scand.* 67 (1983) 361–370.
- [37] M. Hamilton, A rating scale for depression, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 23 (1960) 56–62.
- [38] W.W. Zung, A self-rating depression scale, *Arch. Gen. Psychiatry.* 12 (1965) 63–70.
- [39] J.K. Wing, J.E. Cooper, N. Sartorius, The Measurement and Classification of Psychiatric Symptoms, *Psychol. Med.* 5 (1974) 111–111. doi:10.1017/S0033291700007315.
- [40] A.T. Beck, C.H. Ward, M. Mendelson, J. Mock, J. Erbaugh, An inventory for measuring depression, *Arch. Gen. Psychiatry.* 4 (1961) 561–571.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63

[41] J.A. Yesavage, T.L. Brink, T.L. Rose, O. Lum, V. Huang, M. Adey, V.O. Leirer, Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report, *J. Psychiatr. Res.* 17 (1982) 37–49.

[42] B. Carroll, *Carroll Depression Scales*, Tor. MHS Heaton. (1998).

[43] H. Heimann, H. Bobon-Schrod, A.M. Schmocker, D.P. Bobon, [Self-rating of mood using a list of adjectives, Zersen's Befindlichkeits-Skala (BS)], *L'Encéphale.* 1 (1975) 165–183.

[44] J.D. Schmahmann, The role of the cerebellum in cognition and emotion: personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy, *Neuropsychol Rev.* 20 (2010) 236–60. doi:10.1007/s11065-010-9142-x.

[45] W.K. Tang, Y.K. Chen, H.J. Liang, W.C.W. Chu, V.C.T. Mok, G.S. Ungvari, K.S. Wong, Location of infarcts and apathy in ischemic stroke, *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.* 35 (2013) 566–571. doi:10.1159/000351152.

[46] R.L. Buckner, F.M. Krienen, A. Castellanos, J.C. Diaz, B.T.T. Yeo, The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity, *J. Neurophysiol.* 106 (2011) 2322–2345. doi:10.1152/jn.00339.2011.

[47] S. Maeshima, A. Osawa, Stroke rehabilitation in a patient with cerebellar cognitive affective syndrome, *Brain Inj. Bl.* 21 (2007) 877–883. doi:10.1080/02699050701504273.

[48] P.J. Kelly, J. Stein, S. Shafqat, C. Eskey, D. Doherty, Y. Chang, A. Kurina, K.L. Furie, Functional recovery after rehabilitation for cerebellar stroke, *Stroke J. Cereb. Circ.* 32 (2001) 530–534.

[49] K. Deguchi, S. Kono, S. Deguchi, N. Morimoto, T. Kurata, Y. Ikeda, K. Abe, A novel useful tool of computerized touch panel-type screening test for evaluating cognitive function of chronic ischemic stroke patients, *J. Stroke Cerebrovasc. Dis. Off. J. Natl. Stroke Assoc.* 22 (2013) e197–206. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.11.011.

[50] W.-N. Zhang, Y.-H. Pan, X.-Y. Wang, Y. Zhao, A prospective study of the incidence and correlated factors of post-stroke depression in China, *PloS One.* 8 (2013) e78981. doi:10.1371/journal.pone.0078981.

[51] A. Ozimek, S. Richter, C. Hein-Kropp, B. Schoch, B. Gorissen, O. Kaiser, E. Gizewski, W. Ziegler, D. Timmann, Cerebellar mutism--report of four cases, *J. Neurol.* 251 (2004) 963–972. doi:10.1007/s00415-004-0472-6.

[52] S. Paradiso, R.G. Robinson, L.L. Boles Ponto, G.L. Watkins, R.D. Hichwa, Regional cerebral blood flow changes during visually induced subjective sadness in healthy elderly persons, *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 15 (2003) 35–44.

[53] E.M. Reiman, R.D. Lane, G.L. Ahern, G.E. Schwartz, R.J. Davidson, K.J. Friston, L.S. Yun, K. Chen, Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion, *Am. J. Psychiatry.* 154 (1997) 918–925.

[54] M.S. George, T.A. Ketter, D.S. Gill, J.V. Haxby, L.G. Ungerleider, P. Herscovitch, R.M. Post, Brain regions involved in recognizing facial emotion or identity: an oxygen-15 PET study, *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 5 (1993) 384–394.

[55] J.-P. Hwang, T.-W. Lee, S.-J. Tsai, T.-J. Chen, C.-H. Yang, J.-F. Lirng, C.-F. Tsai, Cortical and subcortical abnormalities in late-onset depression with history of suicide attempts investigated with MRI and voxel-based morphometry, *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 23 (2010) 171–184. doi:10.1177/0891988710363713.

[56] J. Peng, J. Liu, B. Nie, Y. Li, B. Shan, G. Wang, K. Li, Cerebral and cerebellar gray matter reduction in first-episode patients with major depressive disorder: a voxel-based morphometry study, *Eur. J. Radiol.* 80 (2011) 395–399. doi:10.1016/j.ejrad.2010.04.006.

[57] K. Yucel, A. Nazarov, V.H. Taylor, K. Macdonald, G.B. Hall, G.M. Macqueen, Cerebellar vermis volume in major depressive disorder, *Brain Struct. Funct.* 218 (2013) 851–858. doi:10.1007/s00429-012-0433-2.

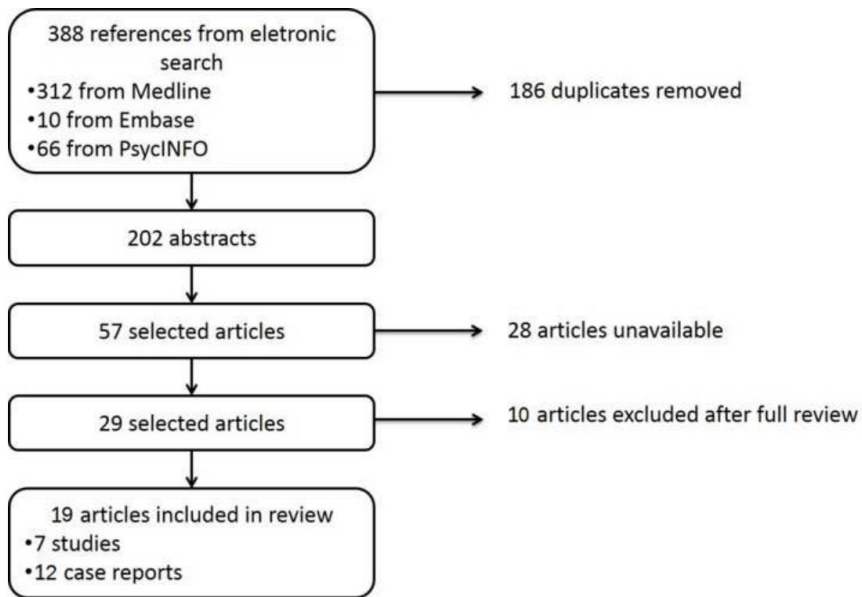
[58] S. Lassalle-Lagadec, G. Catheline, W. Mayo, B. Dilharreguy, P. Renou, O. Fleury, M. Allard, J. Swendsen, I. Sibon, Cerebellum involvement in post-stroke mood: a combined ecological and MRI study, *Psychiatry Res.* 212 (2013) 158–160. doi:10.1016/j.psychres.2013.01.003.

TABLES:

Table 1. Studies

Author	Date	Number of patients	Number of controls	Age (p)	Sex (p)	Stroke localization	Artery localization	NIHSS Rankin	Mood disorders	Neuropsychiatric tests	Time after stroke	Imagery	Statistics
Frank et al.	2013	21	21 (healthy subjects)	51.0 (± 11.5)	6 women 15 men	Cerebellum (48 à 60% lobules VI, Crus I and ventral dentate nucleus if BDI > 17)	PICA SCA		Depression Humor comprehension and appreciation no altered	Beck Depression Inventory 3WD Humor Test Cartoon Sequences Video Sketches Coping Humor Scale State-Trait Cheerfulness Inventory	1 month	IRM	ANCOVA (covariance) Student t test Subgroup analyses : subtraction of ROIs of patients with BDI > 17
Hoffman et al.	2008	16	10 (Parieto-occipital lobe infarcts)	50.2	7 women 9 men	10 Cerebellum 6 Pons	5 PICA 3 SCA 1 AICA	NIHSS ≤ 4 Rankin ≤ 2	Apathy Disinhibition Emotional intelligence	Emotional intelligence quotient Carroll Depression Scale	Within one month	IRM	Student t test ANOVA MANOVA
Turner et al.	2007	6	9 (healthy subjects)	67.3 (± 4.0)	6 men	Cerebellum (lateral anterior lobe, right vermis, Crus I,II, VIIa, VIIb and VIII and lobules VIII and IX)			Weaker pleasant experiences to happiness while recognition of emotional valence was intact	Hamilton-Depression Scale Hamilton-Anxiety Scale Toronto Alexithymia Scale International Affective Pictures System	14 to 180 days	IRM PET	Man and Whitney U test
Turkel et al.	2004	19	None	7.6	12 girls 7 boys	Cerebellar vermis			Flattening or blunting affect Inappropriate behavior Severe dysphoria Inattention Emotional distress	Medical examination	9 years period	-	Descriptive statistical analyses
Neau et al.	2000	15	15 (healthy subjects)	57.1 (± 12.8)	6 women 9 men	Cerebellum	SCA AICA PICA		Personality changed No depression	Zerssen Rating Scale	1 year	SCAN IRM SPECT	Man and Whitney U test Wilcoxon Bonferroni correction
Malm et al.	1998	24	14 (healthy subjects)	36.9 (± 6.5)	12 women 12 men	Cerebellum or Brainstem	PICA SCA AICA	4 months: m NIHSS = 0,5 ; m Rankin = 1,4 12 months: m NIHSS = 0,4 ; m Rankin = 1	Tiredness, emotional irritation, anxiety, NO depression	Medical examination	16 days, 4 months and 1 year	SCAN IRM	Student t test Pearson correlation
Starkstein et al.	1988	37 (Posterior circulation)	42 (Middle cerebral artery)	60.4 (± 13.5)	11 women 26 men	23 Cerebellum (C) or Brainstem (Bs) 6 right cerebellum hemisphere			Progressive decrease depression (for the 23 C or Bs)	HDRS Zung self-rating Depression Scale Modified Present State	Within 30 first days And : 6, 12 or 24	SCAN	Student t test Man and Whitney U test Pearson

Figure(s)
[Click here to download high resolution image](#)



CHAPITRE 3 : DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES

I. Discussion Générale

1. Epidémiologie

Les THpA sont une thématique d'intérêt plutôt récent mais d'importance clinique certaine (Ferro et al., 2016; Hackett et al., 2014). Dans notre cohorte nous observons que dans les trois mois suivant un AVC, 60% des patients développent une symptomatologie de troubles de l'humeur, c'est-à-dire soit une symptomatologie apathique, soit dépressive, soit anxieuse, soit cooccurrentes parmi lesquels seulement 8,8% présentent les trois profils symptomatologiques simultanément. Cette donnée nous informe non seulement sur la proportion extrêmement forte et alarmante de ces troubles, mais elle est également une donnée nouvelle car jusqu'à présent les études réalisées s'intéressaient aux différents troubles de l'humeur indépendamment les uns des autres et il semble désormais évident qu'il soit nécessaire de considérer ce problème dans son ensemble. Chaque trouble semblant toucher des populations majoritairement distinctes, la proportion de patients concernée par les THpA en général est bien plus importante que ce que l'on a pu nous décrire jusqu'à présent (Ayerbe et al., 2014b; Campbell Burton et al., 2013; Kennedy et al., 2015; Mayo et al., 2009; Robinson and Jorge, 2016).

Pour comparer nos résultats aux données de la littérature il est cependant nécessaire de considérer la survenue de chacun des troubles de façon indépendante. Dans un premier temps, concernant l'apathie, nous retrouvons que 28,6% des patients revus trois mois après l'AVC développent au moins une symptomatologie apathique, ce qui est tout à fait en accord avec la littérature (Ferro et al., 2016; Hackett et al., 2014). Concernant la dépression, nous observons que 18,7% des patients développent au moins une symptomatologie dépressive post-AVC, ce qui est inférieur aux données de la littérature (Ferro et al., 2016; Hackett et al., 2014). Cette plus faible prévalence de la dépression post-AVC dans notre cohorte pourrait résulter de la sélection très stricte de nos patients qui ne présentent aucun handicap moteur ou de langage, or la survenue de cette symptomatologie est souvent liée à l'intensité de ces handicaps (Ayerbe et al., 2013a; Kutlubaev and Hackett, 2014). De plus, nous avons prêté une attention particulière à la survenue de l'apathie, ce qui nous a sans doute permis d'éviter quelques confusions, notamment concernant des patients qui seraient suspectés d'avoir une symptomatologie anhédonique et donc dépressive alors qu'ils sont apathiques (Starkstein and Leentjens, 2008). Enfin, concernant l'anxiété, 41,8% de nos patients développent au moins une symptomatologie anxieuse post-AVC ce qui est supérieur aux données de la littérature (Ferro et al., 2016; Hackett et al., 2014). Cette proportion importante pourrait être la conséquence de la moyenne d'âge jeune de la cohorte ainsi que du niveau cognitif plus élevé que dans la majorité des études du fait de la stricte sélection des patients (Ayerbe et al., 2014b; Morrison et al., 2005). Ainsi, on peut supposer que nos patients sont plus à même de prendre conscience de la gravité de la survenue d'un évènement vasculaire et d'autant plus susceptibles de s'en inquiéter qu'ils en ont été victime étant encore assez jeunes.

Cette étude est une des premières à avoir suivi l'évolution des THpA sur un an. Si l'on considère l'ensemble des THpA, c'est à dire que les patients présentent une symptomatologie apathique, dépressive ou anxieuse ou simultanée deux à deux ou trois à trois, l'évaluation de l'évolution des troubles durant l'année nous conduit à des chiffres encore plus élevés. En effet, on observe que 60,5% de la population est concernée trois mois après l'AVC, 58,3% également encore un an après l'AVC mais surtout, on observe que les patients qui constituent ces groupes varient d'un temps à l'autre. Or, si l'on regroupe tous les patients ayant présenté des symptômes de THpA, à trois mois, à un an ou aux deux temps, on observe alors que 81,2% de la population est concernée durant l'année qui suit l'AVC. Cette valeur est nettement plus élevée que celle décrite dans les études transversales qui ne mesurent la survenue des troubles qu'à un temps donné et souligne l'intérêt de l'approche longitudinale en mettant l'accent sur les différents délais d'apparition des troubles et sur leur durée. L'anxiété, bien que présentant dans notre étude la plus forte prévalence aux deux temps, n'est pas seule responsable de cette valeur et en ne tenant compte que des symptomatologies dépressive et apathique, la prévalence des troubles de l'humeur sur un an reste à 51,3%. Cette approche longitudinale permet de confirmer les valeurs maximales publiées dans la littérature et donc également de confirmer l'intérêt clinique majeur de rapidement mieux caractériser ces THpA de façon à optimiser leur prise en charge et leur traitement.

2. Détection précoce des THpA

Parmi les principaux résultats de ce travail de thèse il convient de souligner la mise en place d'outils cliniques pour la détection des patients à risque de développer des troubles de l'humeur, notamment les troubles du sommeil pour l'apathie post-AVC (Cosin et al., 2015) et la prosodie affective pour la dépression post-AVC (Villain et al., 2016b).

a. Sommeil

L'étude, sur une première cohorte de 46 patients, des paramètres de rythmicité circadienne de veille/sommeil nous a permis de mettre en évidence le potentiel prédictif de l'Index de Fragmentation vis-à-vis de la survenue d'une symptomatologie apathique, confirmant ainsi notre hypothèse du lien étroit qui existe entre l'apathie, le sommeil et l'AVC. Ces résultats publiés suite au travail de Master 2 ont été répliqués et confirmés avec une nouvelle cohorte de patients constituée selon les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion lors de ce travail de thèse, soulignant ainsi leur robustesse (Annexes 7).

b. Prosodie affective

L'étude des modifications fines de la prosodie affective après un AVC nous a permis de mettre en évidence un lien entre ces changements et la survenue dans les trois mois qui suivent l'AVC d'une symptomatologie dépressive. Bien que de nombreux travaux aient déjà mis en avant l'existence d'une modification de la prosodie chez les personnes dépressives (Cummins et al., 2015) c'est la première fois à notre connaissance que les modifications de ce paramètre, même légères et non pathologiques, sont considérées comme un élément prédicteur. L'index que nous avons pu construire grâce à l'analyse discriminante que nous avons employée nous permet de prédire avec une fiabilité de 79% les patients susceptibles de développer une dépression post-AVC.

Ces résultats pourraient cependant encore être affinés car nous ne pouvons pour l'instant pas savoir si les modifications de prosodie observées sont uniquement un indicateur de la survenue d'une symptomatologie post-AVC ou bien un facteur de risque comme le laisse supposer certaines études (Aucouturier et al., 2016).

c. Localisation de la lésion vasculaire

Une autre question que nous nous sommes posée durant ce travail de thèse, mais à laquelle nous n'avons que des éléments de réponses préliminaires à apporter, concerne le lien entre la localisation anatomique de la lésion vasculaire et la symptomatologie THpA associée. La grande diversité des localisations anatomiques potentielles pour la lésion vasculaire, ainsi que la grande diversité des combinaisons de THpA pouvant survenir après un AVC, impliquent d'avoir une cohorte extrêmement nombreuse pour pouvoir constituer des groupes exploitables. La taille de notre cohorte dans ce travail de thèse ne nous permet pas de constituer de tels groupes, nous avons donc décidé de réduire le nombre de localisation possible à quatre, hémisphère droit, hémisphère gauche, sus-tentorial, sous-tentorial. En effet, l'intérêt de plus en plus important de la littérature vis-à-vis du lien entre les structures sous-tentorielles et l'humeur (Cosin et al., 2016), associé à l'étude d'un patient présentant une survenue de THpA extrême suite à une lésion cérébelleuse (Tessier et al., 2015), nous a poussé à nous intéresser particulièrement à l'hypothèse de l'implication de ces structures dans la survenue des THpA (Annexes 8). Cependant, aucun résultat significatif concernant les structures sous-tentorielles n'a pu être observé. Cette absence de résultat positif peut en grande partie être expliquée par la faible taille des effectifs, même en regroupant les localisations par catégorie nous restons avec des effectifs de taille très faible ($n_{(\min)} = 4$; $n_{(\max)} = 30$) et cette question mériterait d'être posée sur une population bien plus grande³. Concernant la latéralisation nous retrouvons une tendance ($p = 0,083$) de la localisation gauche à être impliquée dans la survenue de la symptomatologie dépressive post-AVC ce

³ Une étude centrée directement sur les AVC sous-tentorial et leurs répercussions sur les THpA débutera en septembre 2016 (protocole CERMOOD)

qui est, une donnée déjà largement retrouvée dans la littérature (Robinson et al., 1984), bien que discuté (Ferro et al., 2016; Hackett et al., 2014).

3. Limitations

La taille de notre cohorte est une limitation importante de l'étude. Nous avons fait le choix de travailler avec une population hyper sélectionnée, de façon à nous affranchir d'un maximum de variables confondantes et de limiter au mieux la variabilité inter-sujets mais de ce fait nous travaillons avec un échantillon réduit de la population et certains résultats en sont limités.

Les objectifs initiaux concernant la taille de la cohorte, que l'on espérait d'au moins 150 personnes, n'ont pas pu être atteints car le début des inclusions a été retardé en raison de la mise au point de certaines méthodes. De plus, nous n'avions pas anticipé la diminution progressive des données exploitables associées à l'approche longitudinale. Il s'agit notamment du désengagement des patients au cours de l'année (8% des patients enregistrés en prosodie lors de leur inclusion refusent de réaliser à nouveau l'enregistrement à trois mois tandis que 33% des patients à qui nous avons présenté l'étude EMA ont refusé d'y répondre à trois mois et 42% supplémentaires l'ont refusé à un an). Il s'agit également des dysfonctionnements du matériel utilisé (7% des actimètres distribués à l'inclusion ont présenté des erreurs d'acquisition, 22% de ceux donnés à trois mois et 16% de ceux donnés à un an). Ces données, présentent un intérêt méthodologique évident permettant d'optimiser la mise en place des futures cohortes.

4. Apport méthodologique

D'un point de vue méthodologique notre étude comporte de nombreux points forts. Tout d'abord nous nous sommes efforcés de travailler avec des méthodes d'évaluation les plus objectives possibles, aussi bien pour le sommeil que pour la prosodie affective, de façon à contourner les limites des questionnaires classiques. En effet, ces questionnaires laissent la possibilité aux patients ou à leur entourage d'aisément minimiser les troubles, notamment pour le sommeil. De plus, ils peuvent également être faussés inconsciemment par l'humeur du patient comme nous l'avons démontré dans une de nos études (Baillet et al., 2016). Bien que validée par rapport à la polysomnographie, l'actimétrie ne fournit pas autant d'informations, nous ne sommes par exemple pas en mesure de déterminer les stades du sommeil, et ces informations manquantes auraient potentiellement pu nous permettre d'affiner encore plus le potentiel prédictif de la qualité de sommeil dans la survenue des troubles de l'humeur.

L'emploi de la méthode EMA est également un point novateur de notre étude qui nous permet d'avoir un regard différent sur les variations, même fines, de comportement et d'humeur des patients. Son

approche en jour par jour nous permet de tenir compte de la variabilité de l'humeur et d'être au plus près de ce qui se déroule réellement dans la vie des patients. C'est principalement grâce à cela que nous avons pu mettre en évidence le lien entre humeur et perception subjective de la qualité du sommeil (Baillet et al., 2016). De plus dans le cadre de l'étude des THpA il semblerait également que l'EMA permette, notamment dans le cas de l'apathie, de contourner le problème de la désirabilité sociale ou de l'anosognosie des patients. En effet, la répétition de questions moins « frontales » nous permet d'avoir des informations sur la motivation des patients sans les obliger à se confronter directement à leur(s) problème(s). Nous avons ainsi pu mettre en évidence un des problèmes majeurs de l'échelle IA qui est de générer de nombreux faux négatifs et proposer une méthode alternative avec l'index APA d'EMA pour détecter ces patients. Cependant, la méthode EMA présente une limite qui repose sur son caractère invasif. Certains patients refusent de prendre l'appareil, d'autres le prennent mais n'y répondent pas suffisamment, ou encore le prennent à trois mois mais refusent de le reprendre à un an. De ce fait le pourcentage de données exploitables par patient est relativement faible pour ce type d'évaluation. Bien qu'en intra-sujet nous ayons accès à une puissance statistique 35 fois plus élevée, dès que les questions posées concernent l'inter-sujets, par exemple des résultats EMA associés à des résultats d'actimétrie, le nombre de variables d'étude reste égal aux nombres de sujets et de ce fait la puissance statistique est relativement faible. C'est ce à quoi nous avons été confrontés au moment de croiser nos résultats sur l'index de fragmentation durant les premiers jours post-AVC avec les scores à l'index APA d'EMA trois mois après l'AVC. Bien que nous retrouvions une tendance de l'index de fragmentation à augmenter quand l'index APA augmentait pour le groupe de sujets diagnostiqués non-apathiques avec l'IA, le faible nombre de patients ici pris en compte était insuffisant pour valider ou invalider cette hypothèse. Or, comme nous avons redémontré avec cette cohorte que l'augmentation de l'IF initial est un très bon indicateur de risque de survenue de la symptomatologie apathique trois mois plus tard (Annexes 7), la mise en évidence d'un lien significatif entre cet index et l'index APA sur les patients négatifs à l'IA aurait pu confirmer qu'il s'agissait bien de faux-négatifs à l'IA détectés par l'APA.

5. Conclusion

Pour conclure, ce travail nous a permis d'apporter des réponses aux deux questions principales que nous avons posées. Concernant l'évaluation et la description des THpA nous avons pu confirmer, dans une population relativement sélectionnée qui ne présentait aucune séquelle motrice ou de langage, l'importance de ces troubles qui concernent 80% des patients dans l'année qui suit l'AVC. Nous avons également caractérisé cette population et grâce à la méthode EMA, et les index DEP et APA, nous avons pu décrire plus finement les changements d'humeur des patients post-AVC.

Concernant la détection précoce des THpA, nous avons pu, grâce à l'emploi de méthodologies objectives comme l'étude du sommeil par actimétrie et l'étude de la prosodie affective par enregistrement vocal, proposer des outils de détection précoce afin d'améliorer la prise en charge des patients.

II. Perspectives

Dans un premier temps nous souhaiterions affiner nos hypothèses sur l'implication des régions sous-tentorielles dans la survenue des THpA et pour cela optimiser nos critères d'inclusion et d'exclusion pour constituer la cohorte. Il serait par exemple nécessaire de définir un critère localisationnel pour avoir un groupe d'étude suffisant, qu'il faudrait appareiller au mieux avec des patients présentant des lésions sus-tentorielles qui constitueraient un groupe contrôle. Il faudrait cependant prendre en compte nos observations présentes sur la difficulté à maintenir des effectifs importants de patients au cours du temps et donc sans doute être plus souple que dans le protocole réalisé ici concernant certains critères d'inclusion ou certaines méthodes d'évaluation.

Dans un second temps l'idée de créer un index croisé avec toutes les variables recueillies objectivement nous semblerait également très important. De cette façon, chaque paramètre apportant une part de l'information sur le risque de survenue de chacun des troubles, ils pourraient tous être pris en considération au sein d'un même index objectif expliquant au maximum le risque de survenue de ces troubles et donc permettant de les anticiper et de prendre en charge de façon optimale les patients concernés. Actuellement ceci semble encore complexe à mettre en place car les différentes technologies employées sont chacune soumises au risque du problème d'enregistrement et au refus du patient pour une des méthodes. La simple observation dans le cas de ce projet de thèse de la décroissance du nombre de données exploitables d'un point de mesure à l'autre est déjà une alerte sur les difficultés méthodologiques pour élaborer un tel index. Cependant, une fois celui-ci validé on peut supposer que son utilisation, qui se ferait exclusivement au moment de la sortie d'hospitalisation des patients, c'est-à-dire là où nous observons la meilleure compliance, serait tout à fait possible à mettre en place en routine clinique. De plus, outre la prosodie et l'actimétrie, nous souhaiterions compléter cet index avec des données de variabilité du rythme cardiaque ainsi que des données de réponse électrodermale que nous pensons être deux mesures objectives des émotions, ou des modifications émotionnelles, particulièrement pertinentes. En effet chacune d'elle ont déjà été largement employée dans différentes études (Brouwer et al., 2013; Robinson et al., 2008) et le souci de faisabilité des mesures devrait pouvoir être contourné par la mise sur le marché de nouveaux matériels capable d'enregistrer simultanément ces données ainsi que l'actimétrie (Intel Basis©, Empatica©).

L'idéal serait donc de pouvoir appliquer cet index dans l'étude d'une cohorte de patients sélectionnés spécialement pour étudier l'implication des régions sous-tentorielles dans la survenue des THpA.

Annexes

Annexes 1. Evaluation de la symptomatologie dépressive et/ou anxieuse post-AVC

Evaluation de l'anxiété et de la dépression HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE (HAD)

Référence : Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatrica Scandinavica 1983 ;67 :361-70

Ce questionnaire a été conçu de façon à permettre à votre médecin de se familiariser avec ce que vous éprouvez vous-même sur le plan émotif. Lisez chaque série de questions et entourez le chiffre correspondant à la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler.

Ne vous attardez pas sur la réponse à faire : votre réaction immédiate à chaque question fournira probablement une meilleure indication de ce que vous éprouvez qu'une réponse longuement méditée.

<p>(1-A) Je me sens tendu(e) ou énervé(e) :</p> <p>3 La plupart du temps 2 Souvent 1 De temps en temps 0 Jamais</p>	<p>(8-D) J'ai l'impression de fonctionner au ralenti :</p> <p>3 Presque toujours 2 Très souvent 1 Parfois 0 Jamais</p>
<p>(2-D) Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois :</p> <p>0 Oui, tout autant qu'avant 1 Pas autant 2 Un peu seulement 3 Presque plus</p>	<p>(9-A) J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué :</p> <p>0 Jamais 1 Parfois 2 Assez souvent 3 Très souvent</p>
<p>(3-A) J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver :</p> <p>3 Oui, très nettement 2 Oui, mais ce n'est pas trop grave 1 Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 0 Pas du tout</p>	<p>(10-D) Je ne m'intéresse plus à mon apparence :</p> <p>3 Plus du tout 2 Je n'y accorde pas autant d'attention que je ne devrais 1 Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 0 J'y prête autant d'attention que par le passé</p>
<p>(4-D) Je ris et vois le bon côté des choses :</p> <p>0 Autant que par le passé 1 Plus autant qu'avant 2 Vraiment moins qu'avant 3 Plus du tout</p>	<p>(11-A) J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place :</p> <p>3 Oui, c'est tout à fait le cas 2 Un peu 1 Pas tellement 0 Pas du tout</p>
<p>(5-A) Je me fais du souci :</p> <p>3 Très souvent 2 Assez souvent 1 Occasionnellement 0 Très occasionnellement</p>	<p>(12-D) Je me réjouis à l'idée de faire certaines choses :</p> <p>0 Autant qu'avant 1 Un peu moins qu'avant 2 Bien moins qu'avant 3 Presque jamais</p>
<p>(6-D) Je suis de bonne humeur :</p> <p>3 Jamais 2 Rarement 1 Assez souvent 0 La plupart du temps</p>	<p>(13-A) J'éprouve des sensations soudaines de panique :</p> <p>3 Vraiment très souvent 2 Assez souvent 1 Pas très souvent 0 Jamais</p>
<p>(7-A) Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e) :</p> <p>0 Oui, quoi qu'il arrive 1 Oui, en général 2 Rarement 3 Jamais</p>	<p>(14-D) Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de télévision :</p> <p>0 Souvent 1 Parfois 2 Rarement 3 Très rarement</p>

SCORE (à remplir par le médecin)

Somme du sous score A (1+3+5+7+9+11+13)

Somme du sous score D (2+4+6+8+10+12+14)

Somme totale des deux sous scores

INVENTAIRE APATHIE - IA PATIENT

Nom :	date :
Type d'évaluation:	
Première Evaluation	
Evaluation de suivi : intervalle de temps depuis l'évaluation précédente =	

1 - Emoussement affectif **score = / 12**

Avez-vous l'impression d'être aussi affectueux que d'habitude ? Est ce que vous exprimez vos sentiments ?
Non à l'une de ces propositions = pouvez-vous évaluer l'importance de cet émoussement affectif de « léger » à l'extrême gauche (ou score 1) à « sévère » à l'extrême droite (ou score 12).

Léger _____ Sévère

2 – Perte d'initiative : **score = / 12**

Engagez vous une conversation de manière spontanée ? Prenez vous des décisions, des initiatives ?

OUI = 0

Non à l'une de ces propositions = pouvez-vous évaluer l'importance de cette perte de « léger » à l'extrême gauche (ou score 1) à « sévère » à l'extrême droite (ou score 12).

Léger _____ Sévère

3 – Perte d'intérêt : **score = / 12**

- Avez-vous des centres d'intérêt :
- Est ce que vous vous intéressez toujours aux activités, aux projets des autres ?
 - Avez-vous de l'intérêt pour vos amis et les membres de votre famille ?
 - Etes vous aussi enthousiaste par rapport à vos centres d'intérêt ou votre activité professionnelle ?

OUI = 0

Non à l'une de ces propositions = pouvez-vous évaluer l'importance de cette perte d'intérêt de « léger » à l'extrême gauche (ou score 1) à « sévère » à l'extrême droite (ou score 12).

Léger _____ Sévère

SCORE TOTAL:	(1+2+3)	/ 36
---------------------	---------	------

Échelle de Somnolence d'Epworth

Johns MW (Sleep 1991; 14:540-5) «A new method for measuring day time sleepiness : The Epworth Sleepiness Scale.Sleep».

La somnolence est la propension plus ou moins irrésistible à s'endormir si l'on est pas stimulé.

(Nb. Ce sentiment est très distinct de la sensation de fatigue qui parfois oblige à se reposer).

Le questionnaire suivant, qui sert à évaluer la somnolence subjective, est corrélé avec les résultats objectifs recueillis par les enregistrements du sommeil.

Prénom :	Nom :	Date de naissance:.....
Date du test :	Ronflement? oui Non.....	

Vous arrive-t-il de somnoler ou de vous endormir (dans la journée) dans les situations suivantes :

Même si vous ne vous êtes pas trouvé récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment vous réagiriez et quelles seraient vos chances d'assoupissement.

notez **0** : si *c'est exclu*. «Il ne m'arrive jamais de somnoler: **aucune** chance,
 notez **1** : si *ce n'est pas impossible*. «Il y a un petit risque»: **faible** chance,
 notez **2** : si *c'est probable*. «Il pourrait m'arriver de somnoler»: chance **moyenne**,
 notez **3** : si *c'est systématique*. «Je somnolerais à chaque fois»: **forte** chance.

- Pendant que vous êtes occupé à lire un document 0 1 2 3
- Devant la télévision ou au cinéma 0 1 2 3
- Assis inactif dans un lieu public (salle d'attente, théâtre, cours, congrès ...)..... 0 1 2 3
- Passager, depuis au moins une heure sans interruptions, d'une voiture ou d'un transport en commun (train, bus, avion, métro ...) 0 1 2 3
- Allongé pour une sieste, lorsque les circonstances le permettent 0 1 2 3
- En position assise au cours d'une conversation (ou au téléphone) avec un proche..... 0 1 2 3
- Tranquillement assis à table à la fin d'un repas sans alcool 0 1 2 3
- Au volant d'une voiture immobilisée depuis quelques minutes dans un embouteillage 0 1 2 3

Total (de 0 à 24) :

- **En dessous de 8: vous n'avez pas de dette de sommeil.**
- **De 9 à 14: vous avez un déficit de sommeil, revoyez vos habitudes.**
- **Si le total est supérieur à 15: vous présentez des signes de somnolence diurne excessive. Consultez votre médecin pour déterminer si vous êtes atteint d'un trouble du sommeil. Si non, pensez à changer vos habitudes.**

NB. Ce questionnaire aide à mesurer votre niveau général de somnolence, il n'établit pas un diagnostic. Apportez le à votre médecin pour discuter avec lui des causes et des conséquences de ce handicap dans votre vie.

<http://www.sommeil-mg.net>

(copyleft sous réserve de mentionner la source)

Risque-vous de faire des apnées du sommeil ?

Ce risque augmente avec l'âge et si vous êtes un homme

Répondez au Questionnaire de Berlin : évaluation du sommeil

Complétez votre taille _____ votre poids _____ votre âge _____ votre sexe _____

Catégorie 1

- Est-ce que vous ronflez ?**
 oui
 non
 je ne sais pas
- Si vous ronflez ?
2. Votre ronflement est-il ?
 Légèrement plus bruyant que votre respiration aussi bruyant que votre voix lorsque vous parlez
 plus bruyant que votre voix lorsque vous parlez
 très bruyant, on vous entend dans les chambres voisines
- 3. Combien de fois ronflez vous ?**
 Presque toutes les nuits
 3 à 4 nuits par semaine
 1 à 2 nuits par semaine
 1 à 2 nuits par mois
 jamais ou presque aucune nuit
- 4. Votre ronflement a-t-il déjà dérangé quelqu'un d'autre ?**
 oui
 non
- 5. A-t-on déjà remarqué que vous cessiez de respirer durant votre sommeil ?**
 Presque toutes les nuits
 3 à 4 nuits par semaine
 1 à 2 nuits par semaine
 1 à 2 nuits par mois
 jamais ou presque aucune nuit

Catégorie 2

- 6. Combien de fois vous arrive-t-il de vous sentir fatigué ou las après votre nuit de sommeil ?**
 Presque tous les matins
 3 à 4 matins par semaine
 1 à 2 matins par semaine
 1 à 2 matins par mois
 jamais ou presque jamais
- 7. Vous sentez-vous fatigué, las ou peu en forme durant votre période d'éveil ?**
 Presque toutes les jours
 3 à 4 jours par semaine
 1 à 2 jours par semaine
 1 à 2 jours par mois
 jamais ou presque jamais
- 8. Vous est-il arrivé de vous assoupir ou de vous endormir au volant de votre véhicule ?**
 oui
 non
Si oui, à quelle fréquence cela vous arrive-t-il ?
 Presque tous les jours
 3 à 4 jours par semaine
 1 à 2 jours par semaine
 1 à 2 jours par mois
 jamais ou presque jamais

Catégorie 3

- 9. Souffrez-vous d'hypertension artérielle ?**
 oui
 non
 je ne sais pas
- INDICE IMC =** _____ (voir tableau)

Evaluation des Questions :

n'importe quelle réponse à l'intérieur d'un cadre est une réponse positive

Evaluation des Catégories :

- La catégorie 1 est positive avec au moins 2 réponses positives aux question 1 à 5
- La catégorie 2 est positive avec au moins 2 réponses positives aux question 6 à 8
- La catégorie 3 est positive avec au moins 1 réponse positive et/ou un IMC > 30

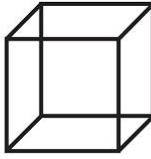
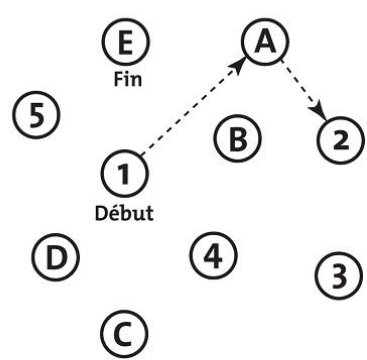
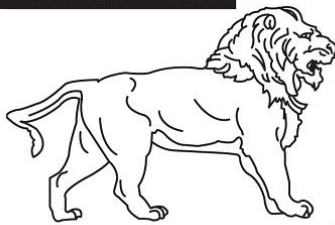
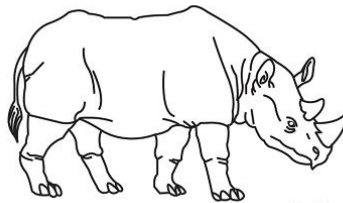
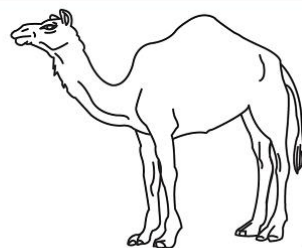
Résultat final

Au moins 2 catégories positives indiquent une forte probabilité d'apnée du sommeil

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Version 7.1 **FRANÇAIS**

NOM :
Scolarité :
Sexe :

Date de naissance :
DATE :

VISUOSPATIAL / EXÉCUTIF				Copier le cube	Dessiner HORLOGE (11 h 10 min) (3 points)	POINTS			
		[]		[]	[] [] [] Contour Chiffres Aiguilles	___/5			
DÉNOMINATION									
						___/3			
MÉMOIRE		Lire la liste de mots, le patient doit répéter. Faire 2 essais même si le 1er essai est réussi. Faire un rappel 5 min après.		VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	Pas de point
		1 ^{er} essai	2 ^{ème} essai						
ATTENTION		Lire la série de chiffres (1 chiffre/ sec.). Le patient doit la répéter. [] 2 1 8 5 4 Le patient doit la répéter à l'envers. [] 7 4 2						___/2	
		Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. Pas de point si 2 erreurs [] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAB						___/1	
		Soustraire série de 7 à partir de 100. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 ou 5 soustractions correctes : 3 pts, 2 ou 3 correctes : 2 pts, 1 correcte : 1 pt, 0 correcte : 0 pt						___/3	
LANGAGE		Répéter : Le colibri a déposé ses œufs sur le sable. [] L'argument de l'avocat les a convaincus. []						___/2	
		Fluidité de langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «F» en 1 min [] ___ (N≥11 mots)						___/1	
ABSTRACTION		Similitude entre ex : banane - orange = fruit [] train - bicyclette [] montre - règle						___/2	
RAPPEL		Doit se souvenir des mots SANS INDICES [] [] [] [] []		VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	Points pour rappel SANS INDICES seulement
		Optionnel Indice de catégorie [] [] [] [] [] Indice choix multiples [] [] [] [] []							
ORIENTATION		[] Date [] Mois [] Année [] Jour [] Endroit [] Ville						___/6	
© Z.Nasreddine MD		www.mocatest.org		Normal ≥ 26 / 30		TOTAL		___/30	
Administré par : _____						Ajouter 1 point si scolarité ≤ 12 ans			

Annexes 5. Questionnaire EMA complet

- Où êtes-vous en ce moment ?

Chez vous	Dans un magasin/commerce
Chez votre partenaire	A l'hôpital / chez le médecin
Chez votre famille	Bâtiment administratif
Chez vos amis	Parc ou jardin
A votre travail	Autre (à l'intérieur)
Dans un restaurant/caféteria	Autre (à l'extérieur)

- Qui est avec vous maintenant ?

Personne, vous êtes seul	Collègues de travail
Famille	Des inconnus
Amis	Un ou des animaux (chien ...)
Partenaire	Autres

- Avec qui voudriez-vous être maintenant ?

Personne, vous êtes seul	Collègues de travail
Famille	Des inconnus
Amis	Un ou des animaux (chien ...)
Partenaire	Autres

- Que faites-vous en ce moment ?

Rien	Regarder Télé
Attente	Ecouter musique
Sieste / se reposer	Conversation (en personne)
Manger	Conversation téléphone
Cuisiner	Sports ou loisirs physiques
Tâches ménagères	Loisirs non physiques
Travail (rémunéré)	Voyages / déplacements
Faire des commissions	Autres
Activité personnelle / hygiène	

- Que voudriez-vous faire après ?

Rien	Regarder Télé
Attente	Ecouter musique
Sieste / se reposer	Conversation (en personne)
Manger	Conversation téléphone
Cuisiner	Sports ou loisirs physiques
Tâches ménagères	Loisirs non physiques
Travail (rémunéré)	Voyages / déplacements
Faire des commissions	Autres
Activité personnelle / hygiène	

Veillez décrire vos émotions ou sentiments en ce moment.

- A quel degré vous sentez-vous heureux maintenant ?

1 Pas du tout heureux – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – Extrêmement heureux 7

- A quel degré vous sentez-vous triste maintenant ?

1 Pas du tout triste – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – Extrêmement triste 7

- Quel intérêt ou plaisir éprouvez-vous par rapport à vos activités en ce moment ?

1 Aucun intérêt ou plaisir – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – Très grand intérêt, plaisir 7

- A quel degré vous sentez-vous anxieux maintenant ?

1 Pas du tout anxieux – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – Extrêmement anxieux 7

- Entre fatigue et grande forme, où vous sentez-vous à cet instant ?

1 Très fatigué – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – En pleine forme 7

- A quel degré pensez-vous être concentré à cet instant ?

1 Très concentré, attentif – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – Déconcentré, distractible 7

- A quel degré ressentez-vous une (des) douleur(s) physique(s) ?

1 Pas du tout de douleur – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – Douleur physique extrême 10

- Quand vous considérez l'avenir, vous vous attendez à être ...

1 Moins heureux que maintenant - 2 - 3 - 4 Sans changement - 5 - 6 - Plus heureux que maintenant 7

- Avez-vous mangé quelque chose depuis le dernier signal ?

Pas du tout (rien) – Un petit encas – Un repas normal – Un très grand repas

- Depuis le dernier questionnaire avez-vous ressenti des difficultés à comprendre une conversation ?

1 – Jamais – 2 parfois – 3 souvent

- Depuis le dernier questionnaire vous est-il arrivé de dire un mot à la place d'un autre ?

1 – Jamais – 2 parfois – 3 souvent

- Depuis le dernier questionnaire vous est-il arrivé de chercher vos mots ?

1 – Jamais – 2 parfois – 3 souvent

- Erouvez-vous un changement d'appétit en ce moment ?

Beaucoup plus d'appétit

Un peu moins d'appétit

Un peu plus d'appétit

Beaucoup moins d'appétit

Aucun changement d'appétit

- Depuis le dernier signal avez-vous consommé :

Médicaments prescrits

Cigarettes

Médicaments non prescrits

Autre(s) drogue(s)

Alcool

Rien (aucune substance)

Les questions suivantes concernent l'évènement qui vous a affecté le plus depuis le dernier signal. Cet évènement peut être positif ou négatif.

- A quel degré cet évènement a eu un impact négatif ou positif sur vous ?

-3 Extrêmement négatif ; -2 ; -1 ; 0 Pas d'évènement ; +1 ; +2 ; Extrêmement positif +3

Les questions suivantes concernent les sujets qui ont occupé vos pensées ou traversé votre esprit depuis le dernier signal

- Avez-vous pensé à des souvenirs plaisants ou à des choses qui vous rendent heureux ?

1 Pas du tout 2 Très rarement 3 Un peu 4 Assez fréquemment 5 Beaucoup / Très fréquemment

- Avez-vous eu des idées noires, ou des pensées tristes ?

1 Pas du tout 2 Très rarement 3 Un peu 4 Assez fréquemment 5 Beaucoup / Très fréquemment

Annexes 6. Résultats HLM de la validation EMA dans la détection des THpA

A. Index HUM

Nombre de variables de niveau 1 = 1366

Nombre de variables de niveau 2 = 47

Algorithme du modèle multivarié linéaire

Modèle de niveau 1 (données répétées) :

$$\text{HUM}_{ij} = \beta_{0j} + r_{ij}$$

Modèle de niveau 2 (données uniques) :

$$\beta_{0j} = \gamma_{00} + \gamma_{01} * (\text{HADS_A}_j) + \gamma_{02} * (\text{HADS_D}_j) + \gamma_{03} * (\text{IA}_j) + u_{0j}$$

Résultats

Effet	Coefficient	Erreur standard	t-ratio	DdL	p-value
Pour INTRCPT1, β_0					
INTRCPT2, γ_{00}	31,573080	0,547035	57,717	43	<0,001
HADS_A , γ_{01}	-0,384600	0,115921	-3,318	43	0,002
HADS_D , γ_{02}	-0,552121	0,263093	-2,099	43	0,042
IA, γ_{03}	0,042045	0,175259	0,240	43	0,812

B. Index APA

Nombre de variables de niveau 1 = 1379

Nombre de variables de niveau 2 = 47

Algorithme du modèle multivarié linéaire

Modèle de niveau 1 (données répétées) :

$$\text{APA}_{ij} = \beta_{0j} + r_{ij}$$

Modèle de niveau 2 (données uniques) :

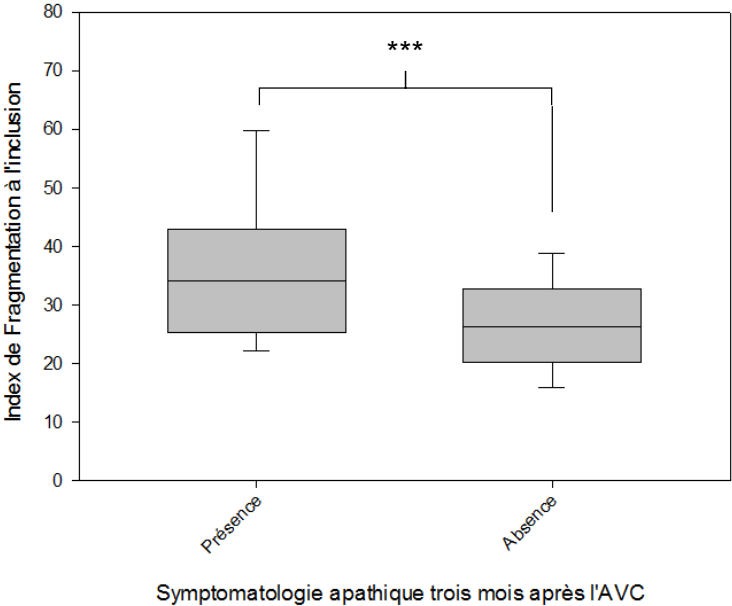
$$\beta_{0j} = \gamma_{00} + \gamma_{01} * (\text{IA}_j) + u_{0j}$$

Résultats

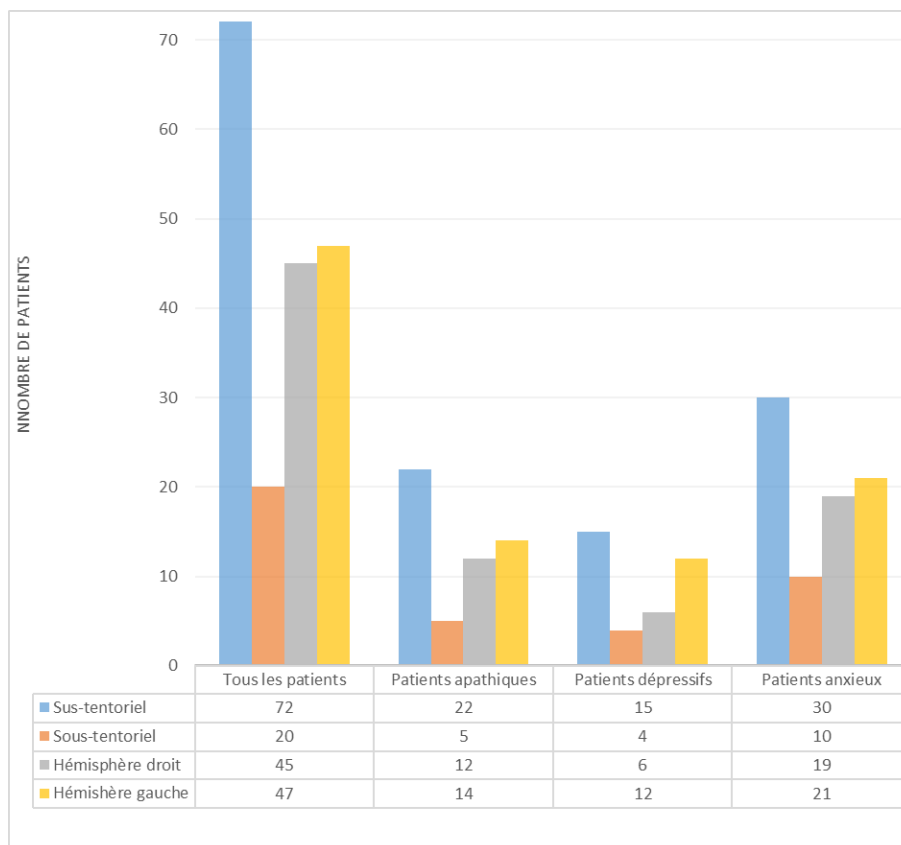
Effet	Coefficient	Erreur standard	t-ratio	DdL	p-value
Pour INTRCPT1, β_0					
INTRCPT2, γ_{00}	3,468753	0,231348	14,994	45	<0,001
IA , γ_{03}	0,117558	0,033572	3,502	45	0,001

Annexes 7. Rythmicité circadienne de veille/sommeil comme facteur de risque de la survenue d'une symptomatologie apathique post-AVC

	Patients apathiques trois mois après l'AVC	Patients non-apatiques trois mois après l'AVC	<i>p</i> <i>value</i>
Index de Fragmentation initial à la sortie d'hospitalisation	36,34	26,67	0,001



Annexes 8. Relation entre localisation anatomique de la lésion vasculaire et symptomatologie de THpA détectée par psychométrie



	THpA	Apathie	Dépression	Anxiété
Localisation		<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
Sus-tentorial		0,200	0,305	0,655
Sous-tentorial		0,779	0,864	0,465
Hémisphère droit		0,865	0,195	0,904
Hémisphère gauche		0,609	0,083	0,716

Bibliographie

Almeida, O.P., Marsh, K., Alfonso, H., Flicker, L., Davis, T.M.E., and Hankey, G.J. (2010). B-vitamins reduce the long-term risk of depression after stroke: The VITATOPS-DEP trial. *Ann. Neurol.* *68*, 503–510.

American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edn* (Elsevier Masson).

Anderson, C.S., Hackett, M.L., and House, A.O. (2004). Interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD003689.

Aucouturier, J.-J., Johansson, P., Hall, L., Segnini, R., Mercadié, L., and Watanabe, K. (2016). Covert digital manipulation of vocal emotion alter speakers' emotional states in a congruent direction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *113*, 948–953.

Ayerbe, L., Ayis, S., Crichton, S., Wolfe, C.D.A., and Rudd, A.G. (2013a). The natural history of depression up to 15 years after stroke: the South London Stroke Register. *Stroke J. Cereb. Circ.* *44*, 1105–1110.

Ayerbe, L., Ayis, S., Wolfe, C.D.A., and Rudd, A.G. (2013b). Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* *202*, 14–21.

Ayerbe, L., Ayis, S., Crichton, S.L., Rudd, A.G., and Wolfe, C.D.A. (2014a). Explanatory factors for the increased mortality of stroke patients with depression. *Neurology* *83*, 2007–2012.

Ayerbe, L., Ayis, S.A., Crichton, S., Wolfe, C.D.A., and Rudd, A.G. (2014b). Natural history, predictors and associated outcomes of anxiety up to 10 years after stroke: the South London Stroke Register. *Age Ageing* *43*, 542–547.

Baillet, M., Cosin, C., Schweitzer, P., Pérès, K., Catheline, G., Swendsen, J., and Mayo, W. (2016). Mood Influences the Concordance of Subjective and Objective Measures of Sleep. *Sleep Med.* *In press*.

Balami, J.S., and Buchan, A.M. (2012). Complications of intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol.* *11*, 101–118.

Balami, J.S., Chen, R.-L., Grunwald, I.Q., and Buchan, A.M. (2011). Neurological complications of acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* *10*, 357–371.

Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., and Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry* *4*, 561–571.

Béjot, Y., Daubail, B., and Giroud, M. (2016). Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: Current knowledge and perspectives. *Rev. Neurol. (Paris)* *172*, 59–68.

Boersma, P. (2002). Praat, a system for doing phonetics by computer. *Glott Int.* *5*, 341–345.

Bonita, R., and Beaglehole, R. (1988). Recovery of motor function after stroke. *Stroke J. Cereb. Circ.* *19*, 1497–1500.

Broomfield, N.M., Quinn, T.J., Abdul-Rahim, A.H., Walters, M.R., and Evans, J.J. (2014). Depression and anxiety symptoms post-stroke/TIA: prevalence and associations in cross-sectional data from a regional stroke registry. *BMC Neurol.* *14*, 198.

- Brott, T., Adams, H.P., Olinger, C.P., Marler, J.R., Barsan, W.G., Biller, J., Spilker, J., Holleran, R., Eberle, R., and Hertzberg, V. (1989). Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke J. Cereb. Circ.* *20*, 864–870.
- Brouwer, A.-M., van Wouwe, N., Mühl, C., van Erp, J., and Toet, A. (2013). Perceiving blocks of emotional pictures and sounds: effects on physiological variables. *Front. Hum. Neurosci.* *7*, 295.
- Bueno, V.F., Brunoni, A.R., Boggio, P.S., Bensenor, I.M., and Fregni, F. (2011). Mood and cognitive effects of transcranial direct current stimulation in post-stroke depression. *Neurocase* *17*, 318–322.
- Burton, L., and Tyson, S.F. (2015). Screening for cognitive impairment after stroke: A systematic review of psychometric properties and clinical utility. *J. Rehabil. Med.* *47*, 193–203.
- Caeiro, L., Ferro, J.M., and Figueira, M.L. (2012). Apathy in acute stroke patients. *Eur. J. Neurol. Off. J. Eur. Fed. Neurol. Soc.* *19*, 291–297.
- Campbell Burton, C.A., Holmes, J., Murray, J., Gillespie, D., Lightbody, C.E., Watkins, C.L., and Knapp, P. (2011). Interventions for treating anxiety after stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD008860.
- Campbell Burton, C.A., Murray, J., Holmes, J., Astin, F., Greenwood, D., and Knapp, P. (2013). Frequency of anxiety after stroke: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int. J. Stroke Off. J. Int. Stroke Soc.* *8*, 545–559.
- Carson, A.J., MacHale, S., Allen, K., Lawrie, S.M., Dennis, M., House, A., and Sharpe, M. (2000). Depression after stroke and lesion location: a systematic review. *Lancet Lond. Engl.* *356*, 122–126.
- Cheng, S.-Y., Zhao, Y.-D., Li, J., Chen, X.-Y., Wang, R.-D., and Zeng, J.-W. (2014). Plasma levels of glutamate during stroke is associated with development of post-stroke depression. *Psychoneuroendocrinology* *47*, 126–135.
- Chi, S., Teng, L., Song, J.-H., Zhou, C., Pan, W.-H., Zhao, R.-L., and Zhang, C. (2013). Tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms and poststroke anxiety disorders. *J. Affect. Disord.* *144*, 179–182.
- Clarke, D.E., Ko, J.Y., Kuhl, E.A., van Reekum, R., Salvador, R., and Marin, R.S. (2011). Are the available apathy measures reliable and valid? A review of the psychometric evidence. *J. Psychosom. Res.* *70*, 73–97.
- Cleare, A., Pariante, C.M., Young, A.H., Anderson, I.M., Christmas, D., Cowen, P.J., Dickens, C., Ferrier, I.N., Geddes, J., Gilbody, S., et al. (2015). Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* *29*, 459–525.
- Cosin, C., Sibon, I., Poli, M., Allard, M., Debruxelles, S., Renou, P., Rouanet, F., and Mayo, W. (2015). Circadian sleep/wake rhythm abnormalities as a risk factor of a poststroke apathy. *Int. J. Stroke Off. J. Int. Stroke Soc.* *10*, 710–715.
- Cosin, C., Mayo, W., and Sibon, I. (2016). Cerebellar Stroke and Mood Disorders. *Submitted*.
- de Coster, L., Leentjens, A.F.G., Lodder, J., and Verhey, F.R.J. (2005). The sensitivity of somatic symptoms in post-stroke depression: a discriminant analytic approach. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* *20*, 358–362.
- Cummins, N., Scherer, S., Krajewski, J., Schnieder, S., Epps, J., and Quatieri, T.F. (2015). A Review of Depression and Suicide Risk Assessment Using Speech Analysis. *Speech Commun.* *71*.

- van Dalen, J.W., Moll van Charante, E.P., Nederkoorn, P.J., van Gool, W.A., and Richard, E. (2013). Poststroke apathy. *Stroke J. Cereb. Circ.* *44*, 851–860.
- Delespaul, P., deVries, M., and van Os, J. (2002). Determinants of occurrence and recovery from hallucinations in daily life. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* *37*, 97–104.
- deVries, M.W., and Delespaul, P.A. (1989). Time, context, and subjective experiences in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* *15*, 233–244.
- Dijkman, C.I., and DeVries, M.W. (1987). The social ecology of anxiety. Theoretical and quantitative perspectives. *J. Nerv. Ment. Dis.* *175*, 550–557.
- Donnan, G.A., Fisher, M., Macleod, M., and Davis, S.M. (2008). Stroke. *Lancet Lond. Engl.* *371*, 1612–1623.
- El Husseini, N., Goldstein, L.B., Peterson, E.D., Zhao, X., Pan, W., Olson, D.M., Zimmer, L.O., Williams, J.W., Bushnell, C., and Laskowitz, D.T. (2012). Depression and antidepressant use after stroke and transient ischemic attack. *Stroke J. Cereb. Circ.* *43*, 1609–1616.
- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, and ESO Writing Committee (2008). Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.* *25*, 457–507.
- Ferro, J.M. (2013). *Neuropsychiatric Symptoms of Cerebrovascular Diseases* (London: Springer London).
- Ferro, J.M., Caeiro, L., and Santos, C. (2009). Poststroke emotional and behavior impairment: a narrative review. *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.* *27 Suppl 1*, 197–203.
- Ferro, J.M., Caeiro, L., and Figueira, M.L. (2016). Neuropsychiatric sequelae of stroke. *Nat. Rev. Neurol.*
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., and McHugh, P.R. (1975). “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* *12*, 189–198.
- Fuller-Thomson, E., Tulipano, M.J., and Song, M. (2012). The association between depression, suicidal ideation, and stroke in a population-based sample. *Int. J. Stroke Off. J. Int. Stroke Soc.* *7*, 188–194.
- Glodzik-Sobanska, L., Slowik, A., McHugh, P., Sobiecka, B., Kozub, J., Rich, K.E., Urbanik, A., and Szczudlik, A. (2006). Single voxel proton magnetic resonance spectroscopy in post-stroke depression. *Psychiatry Res.* *148*, 111–120.
- Goldfine, A.M., Dehbandi, B., Kennedy, J.M., Sabot, B., Semper, C., and Putrino, D. (2016). Quantifying Poststroke Apathy With Actimeters. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. appi.neuropsych.* *15090235*.
- Golding, K., Kneebone, I., and Fife-Schaw, C. (2016). Self-help relaxation for post-stroke anxiety: a randomised, controlled pilot study. *Clin. Rehabil.* *30*, 174–180.
- Gottesman, R.F., and Hillis, A.E. (2010). Predictors and assessment of cognitive dysfunction resulting from ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* *9*, 895–905.
- Guranski, K., and Podemski, R. (2015). Emotional prosody expression in acoustic analysis in patients with right hemisphere ischemic stroke. *Neurol. Neurochir. Pol.* *49*, 113–120.

- Habib, M. (2000). Disorders of Motivation. In Behavior and Mood Disorders in Focal Brain Lesions, J. Bogousslavsky, and J.L. Cummings, eds. (Cambridge University Press), pp. 261–284.
- Hackett, M.L., and Anderson, C.S. (2005). Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke J. Cereb. Circ.* 36, 2296–2301.
- Hackett, M.L., Carter, G., Crimmins, D., Clarke, T., Arblaster, L., Billot, L., Mysore, J., and Sturm, J. (2013). ImProving Outcomes after STroke (POST): results from the randomized clinical pilot trial. *Int. J. Stroke Off. J. Int. Stroke Soc.* 8, 707–710.
- Hackett, M.L., Köhler, S., O’Brien, J.T., and Mead, G.E. (2014). Neuropsychiatric outcomes of stroke. *Lancet Neurol.* 13, 525–534.
- Hama, S., Yamashita, H., Yamawaki, S., and Kurisu, K. (2011). Post-stroke depression and apathy: Interactions between functional recovery, lesion location, and emotional response. *Psychogeriatr. Off. J. Jpn. Psychogeriatr. Soc.* 11, 68–76.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56–62.
- Harmandayan, M., Romanowicz, M., and Sola, C. (2012). Successful use of ECT in post-stroke depression. *Gen. Hosp. Psychiatry* 34, 102.e5-6.
- Hatfield, C.F., Herbert, J., van Someren, E.J.W., Hodges, J.R., and Hastings, M.H. (2004). Disrupted daily activity/rest cycles in relation to daily cortisol rhythms of home-dwelling patients with early Alzheimer’s dementia. *Brain J. Neurol.* 127, 1061–1074.
- Herrmann, N., Seitz, D., Fischer, H., Saposnik, G., Calzavara, A., Anderson, G., and Rochon, P. (2011). Detection and treatment of post stroke depression: results from the registry of the Canadian stroke network. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 26, 1195–1200.
- Hinojosa, R., Haun, J., Hinojosa, M.S., and Rittman, M. (2011). Social isolation poststroke: relationship between race/ethnicity, depression, and functional independence. *Top. Stroke Rehabil.* 18, 79–86.
- Hommel, M., Carey, L., and Jaillard, A. (2013). Depression: Cognition relations after stroke. *Int. J. Stroke Off. J. Int. Stroke Soc.*
- Hope, T.M.H., Seghier, M.L., Leff, A.P., and Price, C.J. (2013). Predicting outcome and recovery after stroke with lesions extracted from MRI images. *NeuroImage Clin.* 2, 424–433.
- Husky, M.M., Mazure, C.M., Paliwal, P., and McKee, S.A. (2008). Gender differences in the comorbidity of smoking behavior and major depression. *Drug Alcohol Depend.* 93, 176–179.
- Johansson, B.B. (2000). Brain plasticity and stroke rehabilitation. The Willis lecture. *Stroke J. Cereb. Circ.* 31, 223–230.
- Kennedy, J.M., Granato, D.A., and Goldfine, A.M. (2015). Natural History of Poststroke Apathy During Acute Rehabilitation. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* appineuropsych15010001.
- Kim, D.S., Park, Y.G., Choi, J.H., Im, S.-H., Jung, K.J., Cha, Y.A., Jung, C.O., and Yoon, Y.H. (2011). Effects of music therapy on mood in stroke patients. *Yonsei Med. J.* 52, 977–981.
- Kim, J.-M., Stewart, R., Kang, H.-J., Kim, S.-W., Shin, I.-S., Kim, H.-R., Shin, M.-G., Kim, J.-T., Park, M.-S., Cho, K.-H., et al. (2013). A longitudinal study of SLC6A4 DNA promoter methylation and poststroke depression. *J. Psychiatr. Res.* 47, 1222–1227.

- Kneebone, I., Walker-Samuel, N., Swanston, J., and Otto, E. (2014). Relaxation training after stroke: potential to reduce anxiety. *Disabil. Rehabil.* *36*, 771–774.
- Kohno, N., Abe, S., Toyoda, G., Oguro, H., Bokura, H., and Yamaguchi, S. (2010). Successful treatment of post-stroke apathy by the dopamine receptor agonist ropinirole. *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas.* *17*, 804–806.
- Kolominsky-Rabas, P.L., Weber, M., Gefeller, O., Neundoerfer, B., and Heuschmann, P.U. (2001). Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke J. Cereb. Circ.* *32*, 2735–2740.
- Kutlubaev, M.A., and Hackett, M.L. (2014). Part II: predictors of depression after stroke and impact of depression on stroke outcome: an updated systematic review of observational studies. *Int. J. Stroke Off. J. Int. Stroke Soc.* *9*, 1026–1036.
- Langhorne, P., Stott, D.J., Robertson, L., MacDonald, J., Jones, L., McAlpine, C., Dick, F., Taylor, G.S., and Murray, G. (2000). Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke J. Cereb. Circ.* *31*, 1223–1229.
- Lassalle-Lagadec, S., Sibon, I., Dilharreguy, B., Renou, P., Fleury, O., and Allard, M. (2012). Subacute default mode network dysfunction in the prediction of post-stroke depression severity. *Radiology* *264*, 218–224.
- Leśniak, M., Bak, T., Czepiel, W., Seniów, J., and Członkowska, A. (2008). Frequency and prognostic value of cognitive disorders in stroke patients. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* *26*, 356–363.
- Levy, R., and Dubois, B. (2006). Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* *16*, 916–928.
- Li, Y., Zhao, Y., Zhang, H., and Zhao, W. (2014). The association between serum leptin and post stroke depression: results from a cohort study. *PloS One* *9*, e103137.
- Loewenstein, R.J., Hamilton, J., Alagna, S., Reid, N., and deVries, M. (1987). Experiential sampling in the study of multiple personality disorder. *Am. J. Psychiatry* *144*, 19–24.
- Luijendijk, H.J., Stricker, B.H.C., Wieberdink, R.G., Koudstaal, P.J., Hofman, A., Breteler, M.M., and Tiemeier, H. (2011). Transient ischemic attack and incident depression. *Stroke J. Cereb. Circ.* *42*, 1857–1861.
- Mak, K.K., Kong, W.Y., Mak, A., Sharma, V.K., and Ho, R.C.M. (2013). Polymorphisms of the serotonin transporter gene and post-stroke depression: a meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* *84*, 322–328.
- Man, S.-C., Hung, B.H.B., Ng, R.M.K., Yu, X.-C., Cheung, H., Fung, M.P.M., Li, L.S.W., Leung, K.-P., Leung, K.-P., Tsang, K.W.Y., et al. (2014). A pilot controlled trial of a combination of dense cranial electroacupuncture stimulation and body acupuncture for post-stroke depression. *BMC Complement. Altern. Med.* *14*, 255.
- Marchina, S., Zhu, L.L., Norton, A., Zipse, L., Wan, C.Y., and Schlaug, G. (2011). Impairment of speech production predicted by lesion load of the left arcuate fasciculus. *Stroke J. Cereb. Circ.* *42*, 2251–2256.
- Marin, R.S. (1991). Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* *3*, 243–254.

- Marin, R.S., Biedrzycki, R.C., and Firinciogullari, S. (1991). Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res.* *38*, 143–162.
- Martinowich, K., Cardinale, K.M., Schloesser, R.J., Hsu, M., Greig, N.H., and Manji, H.K. (2012). Acetylcholinesterase inhibition ameliorates deficits in motivational drive. *Behav. Brain Funct. BBF* *8*, 15.
- Mayo, N.E., Fellows, L.K., Scott, S.C., Cameron, J., and Wood-Dauphinee, S. (2009). A longitudinal view of apathy and its impact after stroke. *Stroke J. Cereb. Circ.* *40*, 3299–3307.
- Mazure, C.M., Weinberger, A.H., Pittman, B., Sibon, I., and Swendsen, J. (2014). Gender and stress in predicting depressive symptoms following stroke. *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.* *38*, 240–246.
- McTeague, L.M. (2016). Reconciling RDoC and DSM approaches in clinical psychophysiology and neuroscience. *Psychophysiology* *53*, 323–327.
- Mead, G.E., Hsieh, C.-F., Lee, R., Kutlubaev, M.A., Claxton, A., Hankey, G.J., and Hackett, M.L. (2012). Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. *Cochrane Database Syst. Rev.* *11*, CD009286.
- Meader, N., Moe-Byrne, T., Llewellyn, A., and Mitchell, A.J. (2014). Screening for poststroke major depression: a meta-analysis of diagnostic validity studies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* *85*, 198–206.
- van Mierlo, M.L., van Heugten, C.M., Post, M.W., de Kort, P.L., and Visser-Meily, J.M. (2015). Psychological factors determine depressive symptomatology after stroke. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* *96*, 1064–1070.
- Ministère de la Santé et des Sports (2009). La prévention et la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France.
- Morrison, V., Pollard, B., Johnston, M., and MacWalter, R. (2005). Anxiety and depression 3 years following stroke: demographic, clinical, and psychological predictors. *J. Psychosom. Res.* *59*, 209–213.
- Mulin, E., Zeitzer, J.M., Friedman, L., Le Duff, F., Yesavage, J., Robert, P.H., and David, R. (2011). Relationship between apathy and sleep disturbance in mild and moderate Alzheimer’s disease: an actigraphic study. *J. Alzheimers Dis. JAD* *25*, 85–91.
- Munsch, F., Sagnier, S., Asselineau, J., Bigourdan, A., Guttman, C.R., Debruxelles, S., Poli, M., Renou, P., Perez, P., Dousset, V., et al. (2016). Stroke Location Is an Independent Predictor of Cognitive Outcome. *Stroke J. Cereb. Circ.* *47*, 66–73.
- Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J.L., and Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* *53*, 695–699.
- Nishida, N., Hata, Y., Yoshida, K., and Kinoshita, K. (2015). Neuropathologic features of suicide victims who presented with acute poststroke depression: significance of association with neurodegenerative disorders. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* *74*, 401–410.
- O’Donnell, M., Xavier, D., Diener, C., Sacco, R., Lisheng, L., Zhang, H., Pias, P., Truelsen, T., Chin, S.L., Rangarajan, S., et al. (2010). Rationale and design of INTERSTROKE: a global case-control study of risk factors for stroke. *Neuroepidemiology* *35*, 36–44.
- Ollat, H., and Bottéro, A. (2000). Apathie et motivation. *Neuropsychiatrie : Tendances et Débats* *9*, 17–25.

- Ouimet, M.A., Primeau, F., and Cole, M.G. (2001). Psychosocial risk factors in poststroke depression: a systematic review. *Can. J. Psychiatry Rev. Can. Psychiatr.* *46*, 819–828.
- Ovbiagele, B., and Nguyen-Huynh, M.N. (2011). Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy. *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.* *8*, 319–329.
- Pascoe, M.C., Crewther, S.G., Carey, L.M., Noonan, K., Crewther, D.P., and Linden, T. (2012). Homocysteine as a potential biochemical marker for depression in elderly stroke survivors. *Food Nutr. Res.* *56*.
- Pavlovic, A.M., Pekmezovic, T., Zidverc Trajkovic, J., Svabic Medjedovic, T., Veselinovic, N., Radojicic, A., Mijajlovic, M., Tomic, G., Jovanovic, Z., Norton, M., et al. (2016). Baseline characteristic of patients presenting with lacunar stroke and cerebral small vessel disease may predict future development of depression. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* *31*, 58–65.
- Peng, L., Zhang, X., Kang, D.-Y., Liu, X.-T., and Hong, Q. (2014). Effectiveness and safety of Wuling capsule for post stroke depression: a systematic review. *Complement. Ther. Med.* *22*, 549–566.
- de Peretti, C. (2012). Prévalence des accidents vasculaires cérébraux et de leurs séquelles et impact sur les activités de la vie quotidienne : apports des enquêtes déclaratives Handicap-santé-ménages et Handicap-santé-institution, 2008-2009. Institut de Veille Sanitaire.
- Planton, M., Peiffer, S., Albucher, J.F., Barbeau, E.J., Tardy, J., Pastor, J., Januel, A.C., Bezy, C., Lemesle, B., Puel, M., et al. (2012). Neuropsychological outcome after a first symptomatic ischaemic stroke with “good recovery.” *Eur. J. Neurol.* *19*, 212–219.
- Pompili, M., Venturini, P., Campi, S., Seretti, M.E., Montebovi, F., Lamis, D.A., Serafini, G., Amore, M., and Girardi, P. (2012). Do stroke patients have an increased risk of developing suicidal ideation or dying by suicide? An overview of the current literature. *CNS Neurosci. Ther.* *18*, 711–721.
- Qureshi, A.I., Mendelow, A.D., and Hanley, D.F. (2009). Intracerebral haemorrhage. *Lancet Lond. Engl.* *373*, 1632–1644.
- van Reekum, R., Stuss, D.T., and Ostrander, L. (2005). Apathy: why care? *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* *17*, 7–19.
- Reyes-Molón, L., Trebbau-López, H., and Saiz-González, D. (2012). Epileptic status as a complication of electroconvulsive therapy: a case report. *Actas Esp. Psiquiatr.* *40*, 99–101.
- Robert, P., Onyike, C.U., Leentjens, A.F.G., Dujardin, K., Aalten, P., Starkstein, S., Verhey, F.R.J., Yessavage, J., Clement, J.P., Drapier, D., et al. (2009). Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer’s disease and other neuropsychiatric disorders. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* *24*, 98–104.
- Robert, P.H., Clairet, S., Benoit, M., Koutaich, J., Bertogliati, C., Tible, O., Caci, H., Borg, M., Brocker, P., and Bedoucha, P. (2002). The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer’s disease, Parkinson’s disease and mild cognitive impairment. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* *17*, 1099–1105.
- Robinson, R.G., and Jorge, R.E. (2016). Post-Stroke Depression: A Review. *Am. J. Psychiatry* *173*, 221–231.
- Robinson, R.G., Kubos, K.L., Starr, L.B., Rao, K., and Price, T.R. (1984). Mood disorders in stroke patients. Importance of location of lesion. *Brain J. Neurol.* *107 (Pt 1)*, 81–93.

- Robinson, R.G., Spalletta, G., Jorge, R.E., Bassi, A., Colivicchi, F., Ripa, A., and Caltagirone, C. (2008). Decreased heart rate variability is associated with poststroke depression. *Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry* *16*, 867–873.
- Robinson, R.G., Jorge, R.E., Clarence-Smith, K., and Starkstein, S. (2009). Double-blind treatment of apathy in patients with poststroke depression using nefiracetam. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* *21*, 144–151.
- Royal College of Physicians (2012). Intercollegiate Stroke Working Party. In *National Clinical Guideline for Stroke, 4th Edn.*, (London: Royal College of Physicians), p.
- Rullier, L., Atzeni, T., Husky, M., Bouisson, J., Dartigues, J.-F., Swendsen, J., and Bergua, V. (2014). Daily life functioning of community-dwelling elderly couples: an investigation of the feasibility and validity of Ecological Momentary Assessment. *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* *23*, 208–216.
- Sagen, U., Finset, A., Moum, T., Mørland, T., Vik, T.G., Nagy, T., and Dammen, T. (2010). Early detection of patients at risk for anxiety, depression and apathy after stroke. *Gen. Hosp. Psychiatry* *32*, 80–85.
- Santos, C.O., Caeiro, L., Ferro, J.M., and Figueira, M.L. (2012). A study of suicidal thoughts in acute stroke patients. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis. Off. J. Natl. Stroke Assoc.* *21*, 749–754.
- Schlipf, S., Batra, A., Walter, G., Zeep, C., Wildgruber, D., Fallgatter, A., and Ethofer, T. (2013). Judgment of emotional information expressed by prosody and semantics in patients with unipolar depression. *Front. Psychol.* *4*, 461.
- Schramke, C.J., Stowe, R.M., Ratcliff, G., Goldstein, G., and Condray, R. (1998). Poststroke depression and anxiety: different assessment methods result in variations in incidence and severity estimates. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* *20*, 723–737.
- Serre, F., Fatseas, M., Debrabant, R., Alexandre, J.-M., Auriacombe, M., and Swendsen, J. (2012). Ecological momentary assessment in alcohol, tobacco, cannabis and opiate dependence: a comparison of feasibility and validity. *Drug Alcohol Depend.* *126*, 118–123.
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., and Dunbar, G.C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin. Psychiatry* *59 Suppl 20*, 22-33-57.
- Sibon, I., Lassalle-Lagadec, S., Renou, P., and Swendsen, J. (2012). Evolution of depression symptoms following stroke: a prospective study using computerized ambulatory monitoring. *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.* *33*, 280–285.
- Smajlović, D. (2015). Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vasc. Health Risk Manag.* *11*, 157–164.
- Sockeel, P., Dujardin, K., Devos, D., Denève, C., Destée, A., and Defebvre, L. (2006). The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* *77*, 579–584.
- Starkstein, S.E., and Leentjens, A.F.G. (2008). The nosological position of apathy in clinical practice. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* *79*, 1088–1092.
- Starkstein, S.E., Robinson, R.G., and Price, T.R. (1987). Comparison of cortical and subcortical lesions in the production of poststroke mood disorders. *Brain J. Neurol.* *110 (Pt 4)*, 1045–1059.

- Starkstein, S.E., Mayberg, H.S., Preziosi, T.J., Andrezejewski, P., Leiguarda, R., and Robinson, R.G. (1992). Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 4, 134–139.
- Stein, M.B., and Sareen, J. (2015). CLINICAL PRACTICE. Generalized Anxiety Disorder. *N. Engl. J. Med.* 373, 2059–2068.
- Swendsen, J.D., Merikangas, K.R., Canino, G.J., Kessler, R.C., Rubio-Stipec, M., and Angst, J. (1998). The comorbidity of alcoholism with anxiety and depressive disorders in four geographic communities. *Compr. Psychiatry* 39, 176–184.
- Tang, W.K., Chen, Y.K., Lu, J.Y., Chu, W.C.W., Mok, V.C.T., Ungvari, G.S., and Wong, K.S. (2011a). Cerebral microbleeds and symptom severity of post-stroke depression: a magnetic resonance imaging study. *J. Affect. Disord.* 129, 354–358.
- Tang, W.K., Chen, Y.K., Lu, J.Y., Chu, W.C.W., Mok, V.C.T., Ungvari, G.S., and Wong, K.S. (2011b). Cerebral microbleeds and depression in lacunar stroke. *Stroke J. Cereb. Circ.* 42, 2443–2446.
- Tang, W.K., Chen, Y.K., Liang, H.J., Chu, W.C.W., Mok, V.C.T., Ungvari, G.S., and Wong, K.S. (2012a). Cerebral microbleeds and suicidality in stroke. *Psychosomatics* 53, 439–445.
- Tang, W.K., Chen, Y., Lu, J., Liang, H., Chu, W.C.W., Tong Mok, V.C., Ungvari, G.S., and Wong, K.S. (2012b). Frontal infarcts and anxiety in stroke. *Stroke J. Cereb. Circ.* 43, 1426–1428.
- Tang, W.K., Liang, H., Chu, W.C.W., Mok, V., Ungvari, G.S., and Wong, K.S. (2013a). Association between high serum total bilirubin and post-stroke depression. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 67, 259–264.
- Tang, W.K., Chen, Y.K., Liang, H.J., Chu, W.C.W., Mok, V.C.T., Ungvari, G.S., and Wong, K.S. (2013b). Location of infarcts and apathy in ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.* 35, 566–571.
- Tang, W.K., Lau, C.G., Mok, V., Ungvari, G.S., and Wong, K.-S. (2013c). Impact of anxiety on health-related quality of life after stroke: a cross-sectional study. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 94, 2535–2541.
- Tang, W.K., Chen, Y., Liang, H., Chu, W.C.W., Mok, V.C.T., Ungvari, G.S., and Wong, K.S. (2014a). Cerebral microbleeds as a predictor of 1-year outcome of poststroke depression. *Stroke J. Cereb. Circ.* 45, 77–81.
- Tang, W.K., Liu, X.X., Chen, Y.K., Abrigo, J., Chu, W.C.W., Mok, V.C.T., Ungvari, G.S., and Wong, K.S. (2014b). Pontine microbleeds and depression in stroke. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 27, 159–164.
- Tennen, H., Affleck, G., and Zautra, A. (2006). Depression history and coping with chronic pain: a daily process analysis. *Health Psychol. Off. J. Div. Health Psychol. Am. Psychol. Assoc.* 25, 370–379.
- Tessier, A., Cosin, C., Mayo, W., Pfeuty, M., Misdrahi, D., and Sibon, I. (2015). Impulsive aggressive obsessions following cerebellar strokes: a case study. *J. Neurol.*
- Turner, A., Hambridge, J., White, J., Carter, G., Clover, K., Nelson, L., and Hackett, M. (2012). Depression screening in stroke: a comparison of alternative measures with the structured diagnostic interview for the diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition (major depressive episode) as criterion standard. *Stroke J. Cereb. Circ.* 43, 1000–1005.
- Vataja, R., and Kaste, M. (2013). Anxiety Disturbances in Stroke Patients. In *Neuropsychiatric Symptoms of Cerebrovascular Diseases*, J.M. Ferro, ed. (London: Springer London), pp. 81–107.

- Verdoux, H., Husky, M., Tournier, M., Sorbara, F., and Swendsen, J.D. (2003). Social environments and daily life occurrence of psychotic symptoms--an experience sampling test in a non-clinical population. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* *38*, 654–661.
- Villain, M., Cosin, C., Sibon, I., Berthoz, S., Glize, B., Swendsen, J., and Mayo, W. (2016a). Affective Prosody and Depression After Stroke. *Stroke In press*.
- Villain, M., Sibon, I., Renou, P., Poli, M., and Swendsen, J. (2016b). Very early social support following mild stroke is associated with emotional and behavioral outcomes three months later. *Clin. Rehabil.*
- Visser, M.M., Heijenbrok-Kal, M.H., Spijker, A.V., Oostra, K.M., Busschbach, J.J., and Ribbers, G.M. (2015). Coping, problem solving, depression, and health-related quality of life in patients receiving outpatient stroke rehabilitation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* *96*, 1492–1498.
- Wallace, D.M., Ramos, A.R., and Rundek, T. (2012). Sleep disorders and stroke. *Int. J. Stroke Off. J. Int. Stroke Soc.* *7*, 231–242.
- Wang, X., Li, Y.-H., Li, M.-H., Lu, J., Zhao, J.-G., Sun, X.-J., Zhang, B., and Ye, J.-L. (2012). Glutamate level detection by magnetic resonance spectroscopy in patients with post-stroke depression. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* *262*, 33–38.
- Wei, N., Yong, W., Li, X., Zhou, Y., Deng, M., Zhu, H., and Jin, H. (2015). Post-stroke depression and lesion location: a systematic review. *J. Neurol.* *262*, 81–90.
- Wentzel, C., Rockwood, K., MacKnight, C., Hachinski, V., Hogan, D.B., Feldman, H., Østbye, T., Wolfson, C., Gauthier, S., Verreault, R., et al. (2001). Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology* *57*, 714–716.
- Withall, A., Brodaty, H., Altendorf, A., and Sachdev, P.S. (2011). A longitudinal study examining the independence of apathy and depression after stroke: the Sydney Stroke Study. *Int. Psychogeriatr. IPA* *23*, 264–273.
- Wu, K.-Y., Liu, C.-Y., Chau, Y.-L., and Chang, C.-M. (2010). Transient ischemic attack and incidence of depression in old age: evidence from a population-based analysis in Taiwan. *Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry* *18*, 382–387.
- Yamauchi, T., Inagaki, M., Yonemoto, N., Iwasaki, M., Inoue, M., Akechi, T., Iso, H., Tsugane, S., and JPHC Study Group (2014). Death by suicide and other externally caused injuries after stroke in Japan (1990-2010): the Japan Public Health Center-based prospective study. *Psychosom. Med.* *76*, 452–459.
- Yang, S.-R., Hua, P., Shang, X.-Y., Hu, R., Mo, X.-E., and Pan, X.-P. (2013). Predictors of early post ischemic stroke apathy and depression: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry* *13*, 164.
- Yasuno, F., Taguchi, A., Yamamoto, A., Kajimoto, K., Kazui, H., Kudo, T., Kikuchi-Taura, A., Sekiyama, A., Kishimoto, T., Iida, H., et al. (2014). Microstructural abnormality in white matter, regulatory T lymphocytes, and depressive symptoms after stroke. *Psychogeriatr. Off. J. Jpn. Psychogeriatr. Soc.* *14*, 213–221.
- Zahodne, L.B., Bernal-Pacheco, O., Bowers, D., Ward, H., Oyama, G., Limotai, N., Velez-Lago, F., Rodriguez, R.L., Malaty, I., McFarland, N.R., et al. (2012). Are selective serotonin reuptake inhibitors associated with greater apathy in Parkinson's disease? *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* *24*, 326–330.

Zhan, Y., Yang, Y.-T., You, H.-M., Cao, D., Liu, C.-Y., Zhou, C.-J., Wang, Z.-Y., Bai, S.-J., Mu, J., Wu, B., et al. (2014). Plasma-based proteomics reveals lipid metabolic and immunoregulatory dysregulation in post-stroke depression. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* 29, 307–315.

Zhang, G.-C., Fu, W.-B., Xu, N.-G., Liu, J.-H., Zhu, X.-P., Liang, Z.-H., Huang, Y.-F., and Chen, Y.-F. (2012). Meta analysis of the curative effect of acupuncture on post-stroke depression. *J. Tradit. Chin. Med. Chung Tsa Chih Ying Wen Pan Spons. -China Assoc. Tradit. Chin. Med. Acad. Tradit. Chin. Med.* 32, 6–11.

Zhang, P., Xu, Q., Dai, J., Wang, J., Zhang, N., and Luo, Y. (2014). Dysfunction of affective network in post ischemic stroke depression: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *BioMed Res. Int.* 2014, 846830.

Zigmond, A.S., and Snaith, R.P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 67, 361–370.

Résumé : L'AVC est la seconde cause de décès et la première cause de handicaps acquis chez l'adulte dans le monde. Au cours des vingt dernières années le traitement en phase aigüe de l'AVC s'est considérablement amélioré. La mortalité post-AVC a alors commencé à diminuer et la proportion de patients survivants avec un handicap léger ou modéré a augmenté. Le suivi à long terme de ces patients a permis de mettre en évidence, chez une proportion importante d'entre-eux, la survenue d'une forte détresse psychologique. Ces troubles de l'humeur réduisent considérablement la qualité de vie post-AVC. La prise en charge principalement axée sur les déficits moteurs, sensoriels ou de langage, commence alors à s'orienter vers la prise en charge psychiatrique des patients. Ces complications restent cependant insuffisamment comprises et leur prise en charge demeure insatisfaisante. Dans ce contexte, l'objectif de ce travail de thèse a été de mieux décrire les troubles de l'humeur post-AVC et de mettre en évidence, grâce à des outils de mesure objectifs, l'existence de facteurs de risques de leur survenue. 91 patients ont été suivis durant un an et ont répondu à des évaluations cognitives, de l'humeur, du sommeil et/ou du langage. Les résultats obtenus ont permis d'identifier certaines variables impliquées dans la survenue ou l'évolution de certains troubles post-AVC, par exemple la fragmentation du sommeil avec l'apathie ou la prosodie affective avec la dépression. Les lésions cérébelleuses semblent également liées à la survenue des troubles de l'humeur post-AVC. Ces résultats s'inscrivent dans une dynamique de recherche de plus en plus importante concernant les troubles de l'humeur post-AVC.

Title: Post-stroke mood disorders, characterization and early detection

Abstract: Stroke is the second leading cause of death and the leading cause of acquired disability in adults worldwide. Over the last twenty years, treatment in the acute phase of stroke has improved considerably. As a result, post-stroke mortality began to decline and the proportion of surviving patients with mild or moderate disabilities has increased. The long-term monitoring of this category of patients allowed to highlight, in a significant proportion of them, the occurrence of high psychological distress. These mood disorders significantly reduce post-stroke quality of life and, therefore, the assumption that put primary emphasis on the motor deficits, sensory or language now begins to move towards the psychological care of patients. These complications are however still insufficiently understood and their management remains unsatisfactory. In this context, the objective of this PhD was to better describe these post-stroke mood disorders and highlight, through objective measurement tools, the existence of risk factors for their occurrence. 91 patients were followed during one year after stroke and were evaluated on cognitive assessments, mood state evaluation, sleep recording and language recording. The results allowed us to better understand the involvement of some variables in the occurrence or progression of some mood disorders, for example sleep fragmentation and post-stroke apathy or affective prosody and post-stroke depression. Cerebellar lesions also appear to be related to the occurrence of post-stroke mood disorders. These results are part of the increasing research on post-stroke mood disorders.

Mots-clés : AVC, troubles de l'humeur, apathie, dépression, anxiété, sommeil, prosodie, cervelet

Keywords: stroke, mood disorders, apathy, depression, anxiety, sleep, prosody, cerebellum