



HAL
open science

Impact du profil addictif sur le statut émotionnel après un accident vasculaire cérébral.

Yolaine Rabat

► **To cite this version:**

Yolaine Rabat. Impact du profil addictif sur le statut émotionnel après un accident vasculaire cérébral.. Neurosciences. Université de Bordeaux, 2022. Français. NNT : 2022BORD0132 . tel-03783476

HAL Id: tel-03783476

<https://theses.hal.science/tel-03783476v1>

Submitted on 22 Sep 2022

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.

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN NEUROSCIENCES

de l'Université de Bordeaux
soutenue publiquement le 30.03.2022



Impact du profil addictif sur le statut émotionnel après un accident vasculaire cérébral

Yolaine RABAT

Sous la direction de : Pr Igor Sibon

Membres du jury :

Arnaud CARRE	(Rapporteur)
<i>Maître de conférences des Universités, Savoie</i>	
Mathieu ZUBER	(Rapporteur)
<i>Professeur des Universités et Praticien Hospitalier Université Paris Descartes, Paris</i>	
Sonia ALAMOWITCH	(Examinatrice)
<i>Professeure des Universités et Praticienne Hospitalier Université de la Sorbonne, Paris</i>	
Cécile DANTZER	(Examinatrice)
<i>Maître de conférences des Universités, Bordeaux</i>	
Sonia REYES-OLIVIERO	(Examinatrice)
<i>Psychologue clinicienne, Paris</i>	
Igor SIBON	(Directeur de thèse)
<i>Professeur des Universités et Praticien Hospitalier Université de Bordeaux, Bordeaux</i>	
Sylvie BERTHOZ	(Invitée)
<i>Docteur en Neurosciences et Psychologue, Bordeaux</i>	

Tables des matières

Résumé.	4
Abstract.	7
Intitulé et adresse du laboratoire.	10
Remerciements.	11
I. Introduction.	16
Article 1 – “AVC et Psychiatrie”	18
II. Problématique.	48
III. Partie expérimentale.	51
Chapitre 1 - Détermination du lien entre les FDR vasculaires et la comorbidité anxio-dépressive retrouvée en post-AVC.	52
Introduction	52
Article 2.....	54
Conclusion.....	62
Chapitre 2- Les consommations problématiques de substances (tabac, alcool, cannabis) sont-elles des facteurs de risque négligés de la dépression post-AVC ?.....	64
Introduction	64
Article 3.....	66
Résultats complémentaires	76
Conclusion.....	78
Chapitre 3 - Addiction à l'alimentation et AVC.	80
Contexte général.....	80
Etude de cas.....	82
Informations supplémentaires – Etude de cas	88
Article 4.....	95
Informations supplémentaires – Article 4	106
Résultats complémentaires : Existe-il un lien entre l'addiction à l'alimentation telle que mesurée par l'YFAS.2.0 et les difficultés émotionnelles post-AVC ?.....	118
Matériel et méthodes	118
Résultats	119
Conclusion.....	124
Chapitre 4 - Personnaliser la médecine préventive de la rechute dans le sevrage tabagique : l'IRM peut-elle aider à l'identification de phénotypes intermédiaires ?	125
Introduction	125
Article 5.....	126
Conclusion.....	150

IV. Discussion générale.....	151
Résultats principaux	152
Troubles émotionnels	152
Troubles dépressifs.....	152
Troubles anxieux	153
Troubles anxio-dépressifs	153
Consommation problématique de substances hédoniques	154
Consommation problématique de substances et troubles émotionnels	155
Limites et perspectives	158
Limites.....	158
Perspectives.....	159
Conclusion.....	164
Bibliographie.	165
Annexes.	175
Annexe 1 : Outils d'évaluation de la consommation problématique de substances (AUDIT, FAGERSTROM, CAST, YFAS 2.0).....	176
Questionnaire « Fagerström Test for Nicotine Dépendence » (FTND) utilisé lors de l'hospitalisation et la visite de suivi.	176
Questionnaire « Alcohol Use Disorder Test» (AUDIT) utilisé lors de l'hospitalisation et la visite de suivi.....	177
Questionnaire « Cannabis Abuse Screening Test » (CAST) utilisé lors de l'hospitalisation et la visite de suivi.	178
Questionnaire « Yale Food Addiction Scale version 2.0 » (YFAS 2.0) utilisé lors de l'hospitalisation et la visite de suivi.	179
Annexe 2 : Outils d'évaluation de la symptomatologie des troubles émotionnels (HAD, CESD).....	184
Questionnaire « Hospital Anxiety and Depression» (HAD) utilisé lors de l'hospitalisation et la visite de suivi.	184
Questionnaire « Center of Epidemiologic Studies Depression » (CESD) utilisé lors de l'hospitalisation et la visite de suivi.	186
Annexe 3 : Évaluation des troubles cognitifs.....	188
Trail Making tests – A (TMT- A)	188
Montreal Cognitive assessment (MoCA).....	190
Trail Making Test – B (TMT-B).....	191
Batterie Rapide d'Efficienc Frontale (BREF)	193
Test du Stroop Victoria – Adaptation francophone (Stroop)	194
Les lettres de NAVON	198
Test des deux barrages de Zazzo (Zazzo)	203
Symbol Digit Modalities Test (SDMT)	204
The Depression Intensity Scale Circles (DISCs)	206
Échelle visuelle analytique anxiété	206
Test du Zoo.....	207

Résumé.

Impact du profil addictif sur le statut émotionnel après un accident vasculaire cérébral.

Chaque année en France plus de 140000 patients sont victimes d'un accident vasculaire cérébral (AVC). Parmi eux plus d'un tiers développent des troubles émotionnels de type dépression ou anxiété post-AVC (respectivement D-PAVC et A-PAVC). Ces complications contribuent à une altération du pronostic fonctionnel et de la qualité de vie. L'identification et la prise en charge précoce des déterminants des troubles émotionnels est donc un enjeu clinique majeur. En dehors de facteurs non modifiables, tels que les antécédents psychiatriques ou la sévérité de l'AVC, l'influence des modifications d'hygiène de vie recommandées en post-AVC est indéterminée. Dans ce contexte l'influence de la dépendance, telle que conceptualisée en addictologie, à des substances usuelles - dont le tabac et l'alcool - ou émergentes comme l'alimentation hyper-palatable et ultra-transformée n'a pas été explorée.

Les objectifs de ce travail étaient d'une part de déterminer les caractéristiques de l'usage problématique de substances dans la population victime d'AVC en termes de prévalence et d'impact sur le statut émotionnel post AVC, et d'autre part d'explorer les mécanismes physiopathologiques sous-tendant l'efficacité des stratégies d'interruption de ces comportements addictifs.

Pour répondre au premier objectif, trois cohortes prospectives (respectivement N=2300, 66,8±15,1ans, 63% d'hommes, NIHSS à 3mois=1,26±2,60 ; N=74, 60,3±12 ans, 68,9% d'hommes, NIHSS à l'admission= 2,73±3,13 et N=101, 62,8±13,7 ans, 60,4% d'hommes, NIHSS à l'admission= 2,31±3,13) de patients pris en charge dans l'Unité Neuro-Vasculaire du CHU de Bordeaux et ayant bénéficié d'évaluation cliniques et neuropsychologiques ont été analysées. Dans le cadre du second objectif, nous avons mené une analyse systématique de la littérature sur les biomarqueurs anatomo-fonctionnels cérébraux identifiés par Imagerie par Résonance Magnétique comme prédicteurs de la réponse à un traitement d'arrêt du tabac (N=24 études ; Anatomie N=7, Activité cérébrale de repos N=9, Activité cérébrale post-tâche d'activation N= 14).

Les résultats de nos travaux suggèrent qu'il y a 1) une proportion importante (30,3%) de patients victimes d'AVC présentant une consommation problématique de substances ; 2) un lien entre la sévérité du profil addictif au tabac et à l'alimentation et la symptomatologie anxieuse et/ou dépressive 3 mois après l'AVC et 3) le rôle clé de l'insula dans les réseaux neuronaux anatomo-fonctionnels impliqués dans la réponse à un traitement de sevrage au tabac.

Ces différents travaux apportent un éclairage nouveau sur l'importance du dépistage et la prise en charge des comportements addictifs dans la prévention secondaire des AVC. L'identification

précoce de troubles liés aux consommations de substances tels que définis dans les classifications des maladies mentales, mais aussi de l'addiction à l'alimentation, pourrait permettre d'améliorer le devenir émotionnel des patients et réduire le fardeau humain et sociétal des complications post-AVC. Par ailleurs l'identification de biomarqueurs d'imagerie pourrait constituer la première étape vers une médecine de précision permettant d'adapter les stratégies thérapeutiques à l'échelle individuelle.

Mots clés : AVC, troubles émotionnels, dépression, anxiété, troubles addictifs, consommation problématique de substances, tabac, alcool, addiction à l'alimentation

Abstract.

Impact of the addictive profile on post-stroke emotional status.

Every year in France 140000 patients had a stroke. Amongst them, a third develop emotional impairments such as post-stroke depression or anxiety (respectively PSD and PSA). These complications contribute to an alteration in the functional prognostic and quality of life of these patients. The early identification and management of these emotional impairments is therefore a major clinical issue. Outside of non-modifiable risk factors such as a history of psychiatric disorders or the clinical stroke severity, the influence of the changes in health lifestyle that are recommended post-stroke is not known. In this context, the impact of problematic substance use, as conceptualized in addictology, of usual substances, such as tobacco and alcohol, or of the new and emerging hyper-palatable and highly processed (HP) foods, has yet not been explored.

The objectives of this present work were to determine amongst the stroke population the characteristics of such problematic substance use in terms of prevalence and impact on post-stroke emotional impairments, on the one hand, and to explore the pathophysiological mechanisms supporting the response to substance use cessation treatment strategies.

In order to answer the first objective, three prospective cohorts comprising of patients admitted to the Neuro-vascular Unit at the University Hospital of Bordeaux and who benefited from clinical and neuropsychiatric evaluations were analyzed (1: N=2300, 66.8±15.1 years old, 63% males, NIHSS at 3 months=1.26±2.60; 2) N=74, 60.3±12 years old, 68.9% males, NIHSS at admission=2.73±3.13; 3) N=101, 62.8±13.7 years old, 60.4% males, NIHSS at admission=2.31±3.13). In the context of our second objective, we conducted a systematic review of the current literature on the cerebral biomarkers identified by Magnetic Resonance Imaging as predictors of smoking cessation treatment outcome (N=24 studies: N=7 anatomical, N=9 resting state, N=14 activation).

The results of our work suggest that 1) there is an important proportion (30,3%) of stroke victims presenting a problematic substance use; 2) a link exists between the addiction profile severity to tobacco and HP foods and the anxious and/or depressive symptomatology at 3 months post-stroke; and 3) highlight the key role of the insula in the neuronal anatomical-functional circuits implicated in smoking cessation treatment outcome.

These different studies offer a new insight into the importance of the screening and management of addictive behaviours in the secondary prevention of stroke. The early identification of disorders linked to substance abuse, as defined in the classification of mental illnesses but also to food addiction, could help to enhance the patients' emotional well-being and therefore reduce

the socio-economical burden of post-stroke complications. Moreover, characterizing specific imaging biomarkers of the response to cessation treatment could constitute the first step towards precision medicine by prescribing specific therapeutic strategies tailored at an individual scale.

Key words: stroke, emotional impairments, depression, anxiety, addictive disorders, problematic substance use, tobacco, alcohol, food addiction

Intitulé et adresse du laboratoire.

Institut des Neurosciences cognitives et Intégratives d'Aquitaine (INCIA),
CNRS, EPHE, UMR 5287, dirigé par Sandrine Bertrand

Bât. 2A - 2ème étage, 146 rue Léo Saignat,
33076 Bordeaux cedex

Équipe de **Neuro-imagerie et Cognition Humaine**,
dirigée par Joël Swendsen et Igor Sibon

Remerciements.

Je souhaite remercier, en premier lieu les membres de mon jury de thèse, Mesdames **Sonia Alamowitch**, **Cécile Dantzer**, **Sonia Reyes** et Messieurs, **Arnaud Carré**, et **Mathieu Zuber**, pour avoir accepté d'évaluer ce travail.

Merci à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail de thèse, qui m'ont soutenue et encouragée et plus particulièrement :

Mon directeur de thèse le **Pr Igor Sibon**, ma co-directrice (de l'ombre), le **Dr Sylvie Berthoz**. Merci pour votre confiance, votre formation, votre accompagnement, votre implication, votre écoute, votre compréhension, votre soutien, vos encouragements, votre humour, votre gentillesse, votre bienveillance.

Nous nous sommes rencontrés à la préparation au concours de l'entrée à l'école doctorale. Sans aucune expérience en recherche clinique et malgré mon faible niveau en statistique (mais vous étiez prévenus) ; vous m'avez dit « ok, on tente ! ».

Ainsi débute notre trio : « *Qui peut le plus, peut le moins* ».

Avant d'arriver dans cette équipe je pensais que la thèse se résumerait à vivre trois ans de difficultés. Vous m'avez accueillie sans jugement, vous avez accepté de me former à tout. Vous avez accepté que je ne puisse pas toujours tout comprendre, et sans perdre patience vous avez continué à m'expliquer, à m'apprendre. Vous m'avez transmis le goût de la recherche, vous m'avez stimulée intellectuellement, vous avez su me challenger, puis m'épauler quand c'était trop difficile (pensée particulière pour notre article « détesté »). En dehors de l'encadrement professionnel, vous avez aussi accepté ma personnalité, et parfois même, mon petit grain de folie allant jusqu'à gonfler 50 ballons à l'hôpital juste parce que c'était sympa de marquer le coup.... Avoir deux directeurs de thèse peut paraître compliqué car cela peut signifier avoir deux fois plus de probabilité d'être en désaccord, deux fois plus de corrections et deux fois plus de travail. Après 3ans et demi d'expérience, je confirme qu'avoir deux directeurs de thèse, c'est effectivement avoir deux fois plus de corrections..... MAIS c'est aussi et surtout avoir deux fois plus de chances de débattre, deux fois plus d'explications, deux fois plus d'ouverture d'esprit et c'est également avoir deux fois plus de chance de comprendre qu'on peut avoir des avis divergents tout en restant dans l'excellence. Vous m'avez appris que la recherche clinique n'est pas un long fleuve tranquille et qu'il faut savoir rebondir face aux aléas, mais surtout, vous avez été motivés et motivants à toutes les étapes de ma thèse. Vous m'avez permis de vivre une thèse géniale et je n'aurais sincèrement pas pu imaginer un meilleur encadrement.

Mille mercis

Igor, merci de m'avoir ouvert les portes de votre service, de m'avoir fait confiance, de m'avoir écoutée, soutenue lors de mes deux trois coups de mou. Merci de m'avoir accordé du temps, de m'avoir transmis votre passion pour la recherche et enfin merci d'avoir accepté nos heures de co(ol)-working même si ça impliquait que je puisse vous déconcentrer de temps en temps (pas glop).

Sylvie, je suis déjà à une page de remerciements et il me faudrait un livre entier pour te remercier. Merci de m'avoir fait confiance, merci pour ta bienveillance, ton soutien, ton partage, ta générosité. Merci d'avoir été la formatrice, la collègue et la présence en continue, merci pour ce coup de foudre professionnel. Tu vas me manquer.

Merci à tout le laboratoire de l'INCLIA et plus particulièrement, merci aux membres de la première équipe de recherche dans laquelle j'ai pu évoluer, qui m'ont accueillie et soutenue lors de mon M1 et M2, **Daniel Beracochéa, Vincent David, Jean-Louis Guillou, Nadia Henkous, Fabienne Martins, Léa Tochon et Kyrian Nicolay-Kritter**.

Merci à tous les membres de l'équipe Neuro-imagerie et Cognitions Humaines. Merci pour nos déjeuners animés : **Bixente, Gwen, Joel, Ellemarije, Aurore, Valentine, Sylvie, Mélina Alice, Elodie**. Merci d'avoir participer aux nombreux dilemmes : cheminée ou poêle à bois, régime paléolithique ou régime chocolat, quid de la présence des animaux au travail, quid des vacances pour les doctorants, etc. Merci **Joël** pour ta bonne humeur, tes défis géographiques, mais aussi pour tes conseils vis-à-vis de la soutenance. Un merci tout particulier à **Sandra Chanraud** et **Georges Di-Scala** pour votre bienveillance et vos conseils. **Sandra** merci de m'avoir laissée explorer la possibilité de l'enseignement. **Georges**, merci d'avoir accepté que j'envahisse ton bureau et d'avoir joué le rôle de l'étudiant à l'époque où il y avait peu de doctorants au labo (courses de chaises : où je te rappelle que tu as honteusement triché, jeu du basket-poubelle, partage du calendrier de l'avent, etc.). Merci de m'avoir écoutée me plaindre de temps en temps et d'avoir presque toujours abondé dans mon sens, même si on sait que peut être, parfois ce n'était pas légitime.

Merci à tous les membres de l'équipe pour votre intérêt et vos retours lors des différentes présentations que j'ai pu faire.

Enfin, un dernier petit clin d'œil à vous, **Geneviève Gaurier** et **Richard Vinuesa**, merci pour votre aide administrative.

Merci **Christophe Lalanne**, pour ta formation et ton aide en statistiques, mais aussi ta patience.

J'aimerais remercier toute l'équipe médicale du service de l'Unité Neuro-Vasculaire du CHU de Bordeaux (médecins, infirmières, secrétaires, internes et externes). Merci également à tous les patients que j'ai pu rencontrer, qui se sont investis tant sur le plan émotionnel et que sur le plan cognitif lors de nos entretiens. La moyenne d'âge des patients victimes d'AVC étant ce qu'elle est, certains d'entre eux, de par leur gentillesse mais aussi de par leur sagesse, n'ont fait qu'accentuer ma façon de voir la vie : « le verre à moitié plein ». Merci à eux.

Un merci tout particulier à **Marina Symphorien** et **Christel Sanchez-Cortes**, d'avoir accepté de m'aider dans l'envoi des questionnaires et dans la gestion des patients.

Un énorme merci à l'équipe des attachés de recherche clinique, à la « **NLS** » comme je vous appelais souvent. Merci **Nathalie Heyvang**, **Léa Milan**, **Sylvain Ledure**, de m'avoir formé au monde de la clinique, de m'avoir montré comment être autonome dans le service, de m'avoir appris les bonnes pratiques cliniques. Merci de m'avoir toujours aidé à trouver des salles pour les entretiens avec les patients, de m'avoir expliqué les rouages de DxCare, et surtout merci de m'avoir toujours acceptée, moi, mais aussi, mon sapin, ma passion pour Noël et ce qui l'entoure. Merci pour tous les beaux fous rires qu'on a pu avoir durant ces trois années, vous avez énormément participé au bon déroulement de cette thèse et je vous en remercie. **Nathalie** merci pour ton écoute, ta franchise et notre amitié.

Merci à toi **Laurence Jehel**, pour la formation que tu m'as donnée sur les tests neurocognitifs, pour ton aide avec les patients, et pour nos discussions au détour de la chambre des patients.

Merci les filles **Joséphine Gay**, **Mohélie Pastor**, **Elizabeth Halliday**, **Sonia Virmontois**, d'avoir également participé à mon bonheur quotidien de « thésarde ». Merci **Mohélie** pour ta bonne humeur et ta gentillesse, merci de t'être battue pour l'avancée de MOTIV-POSDEP, d'avoir toujours été optimiste et d'avoir accepté de tester les algorithmes, toi aussi pendant les vacances.

Ma Joséo merci pour tous nos fous rires, nos présentations et nos révisions, nos soirées étudiantes. Merci à vous **Fanny Decoeur**, **Sophie Gauthier**, **Eloïse Colnot**, merci d'avoir partagé les petites crises du doctorat, merci de m'avoir rappelé la dead-line de la mi-thèse notamment. Merci d'avoir été là.

Un grand merci à tous mes amis pour leur soutien depuis de plus ou moins longues années : **Mathilde**, **Maxime**, **Lise**, **Corentin**, **Amal**, **Tom** ainsi qu'aux membres du « **mercredi sur deux** ».

Un immense merci à vous le **Gang Joie** (mes soleils : **Coco, Meg, Aurélie, Camille**) ainsi qu'à toi ma super cop lolo (**Lorelei**). Merci les filles d'être présentes au quotidien depuis tant d'années et de vivre nos échecs et nos victoires ensemble, malgré les milliers de kilomètres qui parfois nous séparent. Ici, aussi, il faudrait deux tomes pour vous remercier correctement.

La bibliothèque des remerciements revient ensuite à ma famille. Merci infiniment à **mes parents, mon frère, ma marraine, Robin, Sophie, Tiphaine**. Merci d'avoir toujours été présents à toutes les étapes de ma vie et de ma scolarité. Merci de m'avoir encouragée, boostée, merci d'avoir écouté presque toutes mes présentations. **Maryse**, merci pour toute la douceur et les conseils que tu m'as donnés au fil des années et que tu continues à me donner lorsqu'on s'appelle. Merci à vous **Sophie et Robin** pour avoir toujours su trouver les mots justes pour m'inciter à travailler pendant mes études. Merci à toi **Robinou** pour nos révisions dans la salle à manger alors que tout le monde faisait bronzette à la piscine. Merci **Alex et Tiphaine**, pour vos encouragements à la thèse et ce dès le jour de la réception des sujets pour le concours de l'école doctorale. Je m'en souviens encore le 21/06/2018. **Alex**, merci d'avoir toujours été là. Enfin je ne pourrais jamais exprimer tout l'amour et la gratitude que j'ai envers vous **Papa et Maman**. Vous qui connaissez tous les membres de l'équipe sans les avoir rencontrés. Vous qui écoutez toutes les anecdotes du laboratoire, vous qui ne comprenez pas l'anglais mais qui me demandez quand même de vous envoyer les articles au cas où... Vous m'avez accompagné dans tous mes projets (même ceux qui vous ne plaisaient pas : permis moto). Vous qui m'avez toujours encouragée, soutenue et plus particulièrement pour mes études. Votre amour et votre fierté est un sentiment incroyable que je souhaite à tous les enfants de ressentir de la part de leurs parents. *Je vous dois tout et surtout je vous aime de tout mon cœur.*

Enfin, merci à mon compagnon et à toute sa famille : **Estelle, Danièle, Emma, Sylvain, Greg, Luc, Gérard**, ... Merci pour votre soutien.

Yann, merci de m'avoir supportée ces deux derniers mois, où c'est vrai qu'il a pu m'arriver d'être pénible. Merci d'avoir écouté toutes mes présentations orales jusqu'à connaître par cœur celle pour MT180s. Merci d'avoir suivi toutes mes soumissions d'articles, de t'être intéressé à chacun d'entre eux, aux différents journaux et même à ce qu'était l'impact facteur. Merci d'avoir pris soin de moi lors de la rédaction, merci d'avoir mis la musique à fond dès le matin pour me (dé-?)motiver les jours de rédaction. Merci de me soutenir dans mes choix. Merci d'avoir tout pris en charge pour notre nouvelle vie (car tout est arrivé en même temps) mais je me rattraperai (sans « s »), je sais que tu le sais. Enfin, merci de croquer la vie avec moi, même si parfois je la remplie un peu trop.

I. Introduction.

Dans le cadre de la commande de l'Encyclopédie Médico-chirurgicale « Psychiatrie » (Edition Elsevier Masson SAS) d'un article intitulé « Accidents Vasculaires Cérébraux et Psychiatrie » l'introduction de cette thèse sera rédigée sous forme d'article.

Bien que ce travail de thèse s'intéresse plus particulièrement aux devenirs émotionnels des patients victimes d'Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) et au lien qu'il peut avoir avec le profil addictif de ces patients en pré-AVC, cet article d'introduction portera sur l'association existant entre pathologies psychiatriques et AVC.

Dans une première partie nous avons choisi de présenter les pathologies psychiatriques qui pourraient contribuer à la survenue d'un AVC. Dans la seconde, nous décrivons les complications psychiatriques les plus souvent observées en post-AVC.

AVC et psychiatrie

Rabat Yolaine, PhD Fellow (a); Berthoz Sylvie, PhD (a,b); Sibon Igor* M.D, PhD (a,c)

(a) Université de Bordeaux, CNRS, EPHE, INCIA, UMR 5287, 146 Rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France.

*(b) Service de Psychiatrie pour adolescents et jeunes adultes, Institut mutualiste Montsouris, 75014 Paris, France.
Email : sylvie.berthoz-landron@inserm.fr*

*(c) Service de Neurologie et Unité Neurovasculaire, Hôpital Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux Cedex, FRANCE
Email : igor.sibon@chu-bordeaux.fr*

*** Auteur correspondant** : E-mail : igor.sibon@chu-bordeaux.fr ;

Tel : 05 56 79 55 20

Résumé :

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) affectent plus de 140 000 patients par an en France et constituent la première cause de handicap acquis de l'adulte. Des liens étroits, bidirectionnels, ont été établis entre affections psychiatriques et cérébro-vasculaires, tant en termes de facteurs de risque que de marqueur pronostic. La première partie de cette revue synthétise le lien entre affection psychiatriques et risque d'AVC. Elle confirme la relation étroite entre dépression, anxiété, stress psychosocial et fait apparaître de nouveaux facteurs tels que les addictions, soulignant l'importance de leur prise en charge dans la prévention des affections cérébro-vasculaires. La seconde partie fait un état des lieux des complications psychiatriques post-AVC, de leur influence sur le pronostic fonctionnel et des potentielles stratégies de prise en charge. Elle souligne l'insuffisance du dépistage de ce handicap invisible malgré son impact délétère et le manque de données robustes permettant une standardisation des approches thérapeutiques.

Mots clés :

Accident Vasculaire Cérébral ; Facteurs de risque ; Prévention primaire et secondaire ; Psychiatrie ; Dépression ; Anxiété ; Psychotropes ; Addictions.

Liens d'intérêts :

Yolaine Rabat n'a pas de conflits d'intérêts.

Igor Sibon a reçu des honoraires pour des activités éditoriales avec Elsevier, a servi de conseiller pour Servier, Novartis, Sanofi, Astra-Zeneca et Boehringer Ingelheim, a reçu des honoraires d'enseignement de Medtronic et Bayer, ainsi qu'un soutien à la recherche de l'hôpital universitaire de Bordeaux et du ministère français de la Santé.

Sylvie Berthoz a reçu des honoraires pour des activités éditoriales avec Elsevier, a servi de conseillère pour BioProjet Pharma.

1. INTRODUCTION	21
2. PATHOLOGIES PSYCHIATRIQUES COMME FACTEURS DE RISQUE D'AVC	21
2.1 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :	22
2.1.1 <i>Pathologies psychiatriques et risque d'AVC</i>	22
2.1.2 <i>Conduites addictives et risque d'AVC</i>	23
2.2 CARACTERISTIQUES CLINIQUES	25
2.3 MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES.....	26
2.4 CONCLUSION	28
3. PATHOLOGIES NEUROPSYCHIATRIQUES FAISANT SUITE A L'AVC	28
3.1 ÉPIDEMIOLOGIE ET CARACTERISTIQUES CLINIQUES	29
3.1.1 <i>La dépression post-AVC (D-PAVC)</i>	29
3.1.2 <i>L'anxiété post-AVC (A-PAVC)</i>	31
3.1.3 <i>Risque suicidaire (RS-PAVC)</i>	33
3.1.4 <i>CCAS</i>	34
3.1.5 <i>Psychoses et symptômes psychotiques</i>	34
3.2 <i>Prise en charge des troubles thymiques et anxieux en post-AVC</i>	35
1-Dépression post-AVC	35
a-Prévention.....	35
b-Traitement	36
2-Anxiété post-AVC	37
4. DEPRESSION VASCULAIRE	38
5. CONCLUSION	39

1. Introduction

Chaque année, 13,7 millions de personnes dans le monde sont victimes d'un premier accident vasculaire cérébral (AVC) (1). L'accroissement de la population et son vieillissement ainsi que la progression des conduites à risque chez les sujets jeunes vont être responsables d'une majoration de 27% des AVC d'ici 2047 (2). Par ailleurs, la « Global Burden of Disease Study » (GBD) a estimé en 2017 à plus de 970 millions le nombre de personnes affectées par des troubles mentaux (3). Dans ce contexte, la probabilité de voir survenir chez un même patient une pathologie psychiatrique et un AVC est élevée. Cet article vise à apporter un éclairage sur les liens étroits existant entre ces deux affections tant en termes de causes que de conséquences.

2. Pathologies psychiatriques comme facteurs de risque d'AVC

La survenue d'un AVC est favorisée par des facteurs de risque (FDR) non modifiables (âge, sexe, hérédité) et modifiables (en lien avec les habitudes de vie et l'environnement). Deux registres épidémiologiques internationaux (GBD et INTERSTROKE (4,5)) ont démontré que dix FDR modifiables rendent compte de 90% du risque d'AVC. Parmi eux, un indicateur composite de stress psycho-social (comprenant le stress professionnel, familial, les événements de vie et la dépression) et la consommation de substances (tabac, alcool) apparaissent comme des FDR indépendants au même titre que les FDR vasculaires usuels (cardiopathies, hypertension artérielle, diabète, obésité et dyslipidémie) et environnementaux (niveau de pollution atmosphérique). Ces données suggèrent l'importance des perturbations émotionnelles et mésusages de substances et de leurs troubles associés sur le risque d'AVC. Une enquête rétrospective de l'OMS confirme cette suggestion, en montrant que l'ensemble des syndromes psychiatriques de l'Axe I du DSM-IV sont associés à un risque accru d'AVC (6).

Dans cette section, nous développerons d'abord les pathologies psychiatriques considérées comme étant associées à la survenue d'AVC sur la base d'arguments expérimentaux robustes, suivies des pathologies émergentes, puis nous questionnerons les possibles mécanismes responsables du lien.

2.1 Données épidémiologiques :

2.1.1 Pathologies psychiatriques et risque d'AVC

Si les troubles neuropsychiatriques post-AVC sont reconnus depuis des décennies, l'analyse des antécédents psychiatriques, et plus particulièrement de la dépression, sur le risque d'AVC n'a émergé qu'au début du 21^{ème} siècle à partir de l'analyse de cohortes longitudinales. Les premières méta-analyses étaient en faveur d'une association prospective significative, mais ont également révélé d'importantes faiblesses méthodologiques limitant la portée de leurs conclusions, comme la non prise en compte des FDR usuels d'AVC, et des antécédents cérébro-et/ou cardio-vasculaires (ex : (7)). Ces biais ont été contrôlés dans les méta-analyses ultérieures. Ainsi, Barlinn et al. rapportent que la dépression (N=28, dont 21 ajustent sur les FDR vasculaires), définie par autoquestionnaire (N=24) ou entretien diagnostique (N=4), majore de 50% le risque de survenue d'un premier AVC - qu'il soit ischémique (transitoire ou constitué) ou hémorragique. Lorsque la définition de la dépression se restreint au diagnostic, la majoration du risque est de 64%. Cette augmentation est légèrement plus élevée (mais de manière non significative) avant 65 ans (59% vs 45%) (8). L'influence sur le sous-type d'AVC (ischémique vs hémorragique) est indéterminée.

Le fait que la symptomatologie dépressive, et pas seulement la dépression caractérisée, joue un rôle indépendant dans l'incidence d'un AVC a été confirmée dans une méta-analyse de 22 cohortes prospectives (n=162 036) utilisant un autoquestionnaire de symptomatologie dépressive (9).

Les autres affections psychiatriques que la dépression ont fait l'objet d'un nombre plus restreint d'études et souffrent des mêmes limites méthodologiques.

Concernant l'anxiété et les troubles anxieux (tAx), la méta-analyse de référence actuelle porte sur 8 études, dont 6 ont évalué les différents tAx, 1 l'anxiété généralisée et 1 le trouble panique (10). L'évaluation a été faite par autoquestionnaire (N=5) ou entretien diagnostique (N=3). L'analyse montre une augmentation de 24% du risque global d'AVC (10). Toutefois il existe une importante hétérogénéité entre ces études, allant d'une absence d'association dans 5 études (dont 2 prenant en compte les FDR vasculaires) à une relation dose-réponse avec une augmentation de 17% du risque d'AVC pour chaque majoration d'un écart-type du niveau d'anxiété (11). Par ailleurs les différences de risque en fonction du type d'AVC, de l'âge, des sous types de tAx ou de la sévérité de la symptomatologie anxieuse sont incertaines. Le risque

d'AVC pourrait cependant être plus élevé pour le stress traumatique et syndrome associé (36%) que pour les autres formes d'anxiété (24 à 28%) (12).

Concernant l'influence de l'état de stress post-traumatique caractérisé (ESPT), une analyse de 9 cohortes prospectives prenant en compte les potentiels facteurs de confusion montre qu'il est associé à un risque d'AVC 2 à 4 fois supérieur (13). Il apparaît d'autant plus augmenté que les sujets sont jeunes, et semble indépendant du sous-type d'AVC.

Au-delà des tAx, la notion de stress psycho-social (SPS) a été largement investiguée dans la littérature sur le risque cardio-neuro-vasculaire ; augmentant de 30 à 40% le risque d'AVC (14,15). Parmi les différents types de SPS, la privation sociale, le stress perçu et le stress au travail seraient les plus associés au risque d'AVC (14,16). Le risque serait plus important pour les femmes et indépendant du sous-type d'AVC (16).

Enfin, l'impact des psychoses et troubles associés mais aussi des troubles de la personnalité (tPers) sur le risque d'AVC a fait l'objet de peu d'études et une minorité prennent en compte les potentiels facteurs de confusion. Dans les méta-analyses les plus récentes, une augmentation du risque d'AVC d'environ 50% est rapportée pour les troubles bipolaires (tBP; N=7) (17), avec des augmentations comparables pour les femmes et les hommes. L'augmentation du risque serait de 63% pour le trouble schizophrénique (tSC; N=6) (18), et serait plus élevé chez les femmes.

Bien que les tPers soient fréquemment associés à des comorbidités psychiatriques, leur prise en compte dans la littérature sur l'incidence d'AVC est marginale. Moran et al. (2007) rapportent une association indépendante des FDR usuels et vasculaires entre la présence d'un tPers et la survenue d'AVC (OR=1.9 IC95%=1.0-3.5) (19). Le tPers borderline serait le plus associé, la seule étude prospective, contrôlant pour les FDR vasculaires et comorbidités psychiatriques, montrant une augmentation du risque d'AVC (HR=4.82, IC95%=2.77-8.40) (20). Cette association serait plus marquée avant 40 ans.

2.1.2 Conduites addictives et risque d'AVC

En dehors de l'alcool et du tabac, l'étude de l'impact de la consommation de drogues illicites sur le risque d'AVC est rare, et celle du rôle propre des troubles addictifs tels que définis dans les classifications des maladies mentales est anecdotique (21,22)

De nombreux travaux ont abordé la relation dose-réponse entre la consommation de tabac et d'alcool et le risque d'AVC à défaut de celle de la dépendance. Ainsi, pour le tabac, le risque d'AVC augmente de plus de 10% pour chaque tranche de 5 cigarettes fumées par jour (23). Concernant l'alcool, l'existence d'une relation étroite entre l'élévation du niveau de consommation et celle du risque cérébro-vasculaire a été établie, la nature de la relation dose-effet étant cependant fonction du type d'AVC, une courbe en J étant observée pour le risque d'AVC ischémique (diminution de 10% si <12g/j (1 verre/j) et augmentation de 14% si > 48gr/j (>4 verres/j) et une relation linéaire pour le risque d'AVC hémorragique (24). Ce profil d'association concerne les deux sexes mais au-delà de 2 verres le risque est plus élevé pour les femmes. Par ailleurs, l'effet protecteur d'une consommation inférieure à 2 verres/j est probablement surestimé par le choix de la catégorie de référence dans les modèles statistiques (abstinent ou ancien buveur) (25).

Au-delà d'une exposition régulière, l'effet d'une consommation ponctuelle mais importante (épisodes d'alcoolisation aigue ou binge-drinking), en nette progression depuis 20 ans notamment chez les jeunes, est suspecté (26), une étude transversale ayant souligné un risque d'AVC multiplié par 3.6, indépendant des FDR usuels (27), alors qu'une étude de cohorte prospective, rapporte une augmentation de plus de 50% du risque d'AVC ischémique (28).

A notre connaissance peu de données relatives aux diagnostics d'addictions sur le risque d'AVC sont disponibles. Dans l'enquête rétrospective de l'OMS (6), les diagnostics d'abus d'alcool ou de drogue avec dépendance augmentent le risque d'AVC, indépendamment des FDR socio-démographiques et du tabac (respectivement OR=2.4 IC95% :1.5-3.8 et OR=2.4 IC95% :1.1-5.1). La portée de cette étude, bien que réalisée sur un très large échantillon, est limitée par sa nature rétrospective et transversale, et l'absence de contrôle des FDR vasculaires. Dans une population de moins de 45 ans, une augmentation du risque d'AVC ischémique a été associée à un trouble de l'usage d'alcool (OR: 2.47 ; IC95%:1.52-4.02) indépendamment des FDR usuels et comorbidités psychiatriques (29).

La consommation de drogues illicites est considérée comme la seule cause possible d'AVC chez 4.7% de la population d'adultes jeunes (18-44 ans) de la « Baltimore - Washington Cooperative Young Stroke Study » (30). La prise en compte du type de drogue semble néanmoins importante. La cocaïne, les amphétamines, l'ecstasy et l'héroïne sont associées à un risque accru d'AVC (21,22). En revanche, le rôle du cannabis est incertain, les études de cas rapportant une augmentation du risque 24h après la consommation alors que les études de cohortes prospectives, relatent une absence d'augmentation du risque (31,32). La portée des

conclusions issues de ces grandes cohortes est limitée par les faibles effectifs de consommateurs et l'absence de prise en compte du risque de syndrome de vasoconstriction réversible (33). Enfin, si certains auteurs considèrent l'alimentation comme le 1^{er} facteur de risque d'AVC (34), le rôle des désordres et troubles du comportement alimentaire (TCA) est peu investigué malgré leur impact sur les FDR vasculaires. La boulimie serait associée au risque le plus élevé (OR=3.8 ; IC95%=1.6-9.1) des troubles de l'Axe 1 du DSM-IV (6). A notre connaissance, aucune information sur l'influence des TCA n'est rapportée dans les résultats issus d'études de cohortes prospectives. C'est également le cas pour l'addiction à l'alimentation, ou comportement alimentaire compulsif envers des aliments hautement palatables et hypercaloriques bien qu'il soient fortement associés à l'obésité et au diabète (35,36).

2.2 Caractéristiques cliniques

L'influence des affections psychiatriques sur la sévérité et profil évolutif des AVC a fait l'objet de peu d'études. Aucune méta-analyse n'a établi de différence de sévérité de l'AVC à l'admission chez les patients avec une fragilité ou un trouble psychiatrique, alors qu'une mortalité accrue post-AVC (environ 55%) et un pronostic fonctionnel plus défavorable sont rapportés de façon consensuelle chez les patients déprimés (7,37) ou exposés à un SPS de type privation sociale (16). Les conséquences des tAx demeurent incertaines : aucune information n'a été rapportée dans les méta-analyses à ce jour, y compris sur l'ESPT. Concernant les tSC et tBP, si aucun résultat robuste ne permet de conclure sur la sévérité de l'AVC, il semble que l'ensemble de ces troubles soit associé avec une mortalité accrue (tSC : 65%; tBP : 55%) et un moins bon devenir fonctionnel (17). Certaines études observationnelles soulignent des retards diagnostics et un moindre accès aux stratégies de recanalisation de ces patients admis pour une urgence neurovasculaire ainsi qu'un moindre accès aux structures de réadaptation (38,39). Par ailleurs, quelle que soit la pathologie psychiatrique, aucune donnée ne fait état d'une répartition différente des causes d'infarctus cérébraux (i.e macro-angiopathie, cardiopathies emboligènes, microangiopathie, cause indéterminée). On notera toutefois le cas particulier du syndrome CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy), les troubles anxieux et dépressifs apparaissant précocement, associés à des infarctus de type lacunaire (40).

2.3 Mécanismes physiopathologiques

Ils pourraient relever *i)* d'une exacerbation du risque d'AVC propre aux pathologies psychiatriques, *ii)* d'une majoration de la sévérité des facteurs de risque vasculaire dans cette population ou *iii)* d'un risque médié par les effets secondaires des thérapeutiques utilisées dans la prise en charge des affections psychiatriques.

Les pathologies psychiatriques ont été associées à de nombreuses modifications biologiques systémiques pouvant contribuer à augmenter le risque d'AVC. Ainsi au cours de la dépression, de l'ESPT ou des tBP l'existence d'une hyperagrégabilité plaquettaire et d'un état inflammatoire chronique augmente le risque thrombotique (41). Dans le cas d'affections débutant à l'adolescence et au début de l'âge adulte, telles que les psychoses, l'exposition prolongée à un état pro-inflammatoire chronique pourrait contribuer au développement précoce d'une maladie athéroscléreuse des troncs supra-aortique et rendre compte de l'augmentation d'incidence des AVC dans cette population jeune (17,42).

Par ailleurs la modification de fonctionnement de l'axe corticotrope pourrait contribuer à une augmentation des résistances artérielles conduisant à l'hypertension artérielle et à une insulino-résistance (43,44).

Indépendamment de l'affection psychiatrique considérée, le risque accru d'AVC peut être la conséquence de la fréquence importante des FDR vasculaires dans cette population (17,45). Ainsi dépression, anxiété et SPS ont été rapportés comme des FDR indépendants d'hypertension artérielle (46–48), diabète et maladies cardiaques (7,49). Cette association pourrait être la conséquence de facteurs hygiéno-diététiques plus défavorables (réduction de l'activité physique, tabac, d'alcool alimentation déséquilibrée) contribuant là encore à la survenue d'hypertension artérielle, diabète et insulino-résistance, dyslipidémie et obésité (50,8). Les mécanismes associant consommation de substances et risque cérébrovasculaire reposent sur le risque athérogène direct et indirect et leur effet pro-inflammatoire (21). La présence d'un trouble de l'usage de substances pourrait réduire l'adhésion aux règles hygiéno-diététiques préconisées dans la prévention des FDR vasculaires.

Les pathologies psychiatriques étant fréquemment co-morbides il reste aujourd'hui difficile de déterminer si leur contribution au risque d'AVC est spécifiquement lié à une affection donnée ou s'ils ont un rôle cumulatif (6).

Au total les mécanismes qui sous-tendent l'augmentation du risque d'AVC chez les patients présentant une affection psychiatrique sont multifactoriels, bien que fortement liés à une fréquence et sévérité accrue des facteurs de risque vasculaires. Le rôle propre de ces affections (11) est suggéré par de nombreux travaux mais devra être confirmé par des études de cohorte prospectives multicentriques. Leur détection et prise en charge fait aujourd'hui partie intégrante des recommandations européennes de prévention vasculaire (51). De façon similaire le risque vasculaire est aujourd'hui mieux considéré dans le champs des affections psychiatriques et certaines échelles de prédiction du risque d'un premier évènement cardiovasculaire chez les patients souffrant de troubles mentaux sévères telles que « PRIMROSE BMI » et « PRIMROSE LIPIDS » ont été développés (52). Toutefois la pertinence de ces modèles reste encore à démontrer (39).

Les stratégies médicamenteuses utilisées dans la prise en charge des pathologies psychiatriques ont aussi fait l'objet d'alertes potentielles quant à leur risque spécifique neurovasculaire. Ce risque concerne à la fois les antidépresseurs (AD) avec un augmentation du risque d'AVC de 41 % (53), les antipsychotiques (AP) qui confèreraient un risque accru de 1.5 à 2 fois (54,55) et de façon plus anecdotique les thymorégulateurs (56,57). On notera que ces données sont encore débattues car la plupart des études n'ont pas ajusté ces associations sur l'ensemble des comorbidités présentées par ces patients. Illustrant cette limite ce risque serait plus marqué chez les patients les plus âgés indépendamment de la classe thérapeutique (58).

Les mécanismes qui sous-tendent ce risque accru semblent spécifiques aux classes thérapeutiques. Ainsi les antidépresseurs sérotoninergiques altèrent l'agrégabilité plaquettaire et le contrôle tensionnel et constituent une cause de syndromes de vasoconstrictions réversibles (53,58,59). Les antidépresseurs tricycliques (ADTC) pourraient augmenter le risque d'infarctus cérébral de mécanisme cardio-embolique en raison de leur impact sur la conduction cardiaque (53).

Les AP, indépendamment de leur classe, ont un rôle pro-thrombotique (55), et augmentent les risques d'obésité, de dyslipidémie, d'hypertension artérielle et d'altération du métabolisme glucidique (39).

Les données concernant les thymorégulateurs sont plus limitées, l'acide valproïque pourrait augmenter le risque ischémique par son interaction avec le métabolisme de la vitamine B12 contribuant à une hyperhomocystéinémie mais aussi le risque hémorragique par interaction

avec les facteurs de coagulation (60). L'interaction de la carbamazépine avec la protéine C, le métabolisme de l'homocystéine pourrait par ailleurs rendre compte d'une hypercoagulabilité et athérogénèse accélérée alors que son influence sur la conduction cardiaque pourrait augmenter le risque de cardiopathies emboligènes (56,61,62).

En revanche aucune association significative n'a été soulignée avec le lithium et la lamotrigine (60). Il est ainsi recommandé d'utiliser le lithium en première intention chez les patients présentant de nombreux FDR vasculaires (56).

On notera par ailleurs que les polymédications sont associées à des risques d'AVC plus élevés (57,60).

L'ensemble des traitements psychotropes a d'autre part été associé à une sévérité et un taux de mortalité post AVC plus important (45,63) mais des travaux complémentaires sont nécessaires pour valider cette hypothèse (53).

2.4 Conclusion

Les pathologies psychiatriques sont associées à un risque accru d'AVC. Les liens qui sous-tendent cette association sont multiples et complexes faisant notamment intervenir des mécanismes moléculaires propres aux affections psychiatriques, une exacerbation des facteurs de risque cérébro-vasculaires et une potentielle iatrogénie des stratégies thérapeutiques. Malgré l'existence de nombreuses données épidémiologiques plusieurs inconnues persistent concernant l'influence des pathologies psychiatriques sur la sévérité initiale et le pronostic fonctionnel post-AVC. Dans ce champ, l'impact des addictions est particulièrement inexploré. L'identification du niveau de risque vasculaire dans la population de patients présentant une affection psychiatrique devrait constituer une étape à part entière de la prise en charge de ces patients.

3. Pathologies neuropsychiatriques faisant suite à l'AVC

Les complications neuropsychiatriques post-AVC sont fréquentes, avec des tableaux psychiatriques francs mais s'exprimant aussi au travers d'autres manifestations telles que la fatigue, l'apathie ou l'altération de la réactivité émotionnelle et/ou du fonctionnement psychosocial. Pendant des décennies, ces complications ont été considérées comme réactionnelles à l'événement soudain, à l'apparition du handicap et nécessaires à la phase de deuil de la perte de l'autonomie antérieure à l'AVC, et donc « normales ». Au-delà de l'étude de leur

retentissement sur le devenir des patients, les travaux visant à faire la part des choses entre les conséquences d'un traumatisme psychique versus organique, notamment en lien avec les caractéristiques lésionnelles, se sont multipliées.

3.1 Épidémiologie et caractéristiques cliniques

3.1.1 La dépression post-AVC (D-PAVC)

La D-PAVC est le trouble le plus investigué. Dans la méta-analyse la plus citée (N=61) (64), la prévalence globale de D-PAVC, indépendamment du délai depuis l'AVC, et définie de manière indifférenciée par autoquestionnaire ou entretien diagnostique, est de 31%. Estimée à partir des études contrôlant pour les antécédents de dépression et d'AVC, la prévalence de D-PAVC après un premier AVC s'étend de 25 à 53% lorsqu'elle est définie selon les critères ICD ou DSM (N=4), de 27% telle qu'évaluée par autoquestionnaire (N=1). Une méta-analyse postérieure sur les troubles de l'humeur post-AVC définie par les critères ICD ou DSM (N=108) (Mitchell et al. 2017) rapporte une prévalence globale d'EDM de 19.2%. Elle est estimée à 18.1% en hospitalisation (N=32), 20% en rééducation (N=42) et 15.8% en cohorte populationnelle (N=56). La prévalence globale de la dépression mineure est estimée à 13.2%, à 10.9% en hospitalisation, 16.7% en rééducation et 12.6% en cohorte populationnelle. La prévalence globale de la dysthymie est estimée à 3.6%, à 8.4% en hospitalisation, 5.1% en rééducation et 2.3% en cohorte populationnelle. La prévalence globale du trouble d'adaptation est estimée à 6.9%, avec trop peu de données pour des analyses en sous-population. S'il avait été suggéré initialement que la prévalence de D-PAVC serait la plus élevée dans les mois suivant l'AVC puis diminuerait après 1 an, l'analyse de méta-régression de Mitchell et al. (65) n'a pas mis en évidence de diminution significative au cours du temps. On notera cependant que malgré des évaluations allant de quelques jours à 7 ans après l'AVC, la très grande majorité des données portent sur 1 an, empêchant ainsi de conclure formellement sur le décours temporel de la D-PAVC. Néanmoins, depuis cette publication, une large étude contrôlée de registres de santé Danois avec 2 ans de suivi étaye cette suggestion (135 417 AVC; 145 499 contrôles) (66): sur les 25.4% de patients présentant une D-PAVC, elle survient pour la majorité d'entre eux dans les 3 premiers mois ; parmi les 7.8% de la population contrôle développant une dépression, elle apparaît dans plus de $\frac{3}{4}$ des cas après 3 mois.

Les prédicteurs de la D-PAVC ont été les plus largement étudiés. En 2017, la revue de l'American Heart Association (67) suggérait que l'histoire de dépression, la gravité de l'AVC,

les déficiences cognitives et le manque de soutien social étaient les facteurs les plus fréquemment associés à la D-PAVC, tandis que le sexe, l'âge et la localisation de l'AVC étaient controversés. Depuis, les résultats de quatre méta-analyses ont permis de clarifier ces données (65,68–70). Le facteur le plus reproductible est l'histoire de dépression, l'existence d'un antécédent personnel de dépression doublant le risque et les antécédents familiaux l'augmentant de plus de 40%. Sont retrouvés également les facteurs neurologiques suivants : les antécédents d'AVC (68% d'augmentation du risque), la sévérité de l'AVC (OR=1.12; IC95%=1.33-2.87), le handicap en découlant (RR=2.00; IC95%=1.58-2.52) et l'aphasie (47%-50% d'augmentation). En revanche, aucune de ces méta-analyses ne donne d'information quant à l'influence des déficiences cognitives, et deux donnent des résultats contradictoires quant à l'implication de lésions dans l'hémisphère gauche (65,68). Le soutien social serait effectivement un facteur protecteur, mais n'est estimé qu'à partir de 3 études. De plus, s'il a pu être confirmé que les femmes sont plus à risque (35% d'augmentation), l'effet de l'âge reste incertain. Ces méta-analyses ont également permis d'identifier qu'être fumeur au moment de l'AVC augmente de 40% le risque de D-PAVC, soulignant ainsi l'impact potentiel jusque-là négligé sur l'humeur des modifications hygiéno-diététiques requises en post-AVC (68). L'exclusion fréquente des études des patients présentant une addiction connue pourrait en partie expliquer l'absence d'identification de ce facteur de risque potentiel (69). Depuis, une étude observationnelle a montré que la consommation persistante de tabac après l'AVC est un facteur indépendant de D-PAVC (71), et qu'au-delà de l'influence du statut tabagique, la sévérité de la dépendance au tabac est un facteur indépendant de D-PAVC (72).

En dehors de ces facteurs, l'influence de paramètres cliniques antérieurs à la survenue de l'AVC, tels que les traits de personnalité de type neuroticisme, ou secondaires à celui-ci, dont l'intensité du stress perçu en aiguë, mais aussi biologiques tels que des génotypes spécifiques ou l'intensité de la réponse inflammatoire post-AVC sont autant de potentiels facteurs prédisposant restant à explorer.

La présence d'une D-PAVC a été confirmée dans une méta-analyse (N=9) comme étant un FDR de mauvais pronostic fonctionnel à long-terme, avec un risque deux fois plus élevé (73). On notera cependant qu'une seule des études prises en compte dans cette méta-analyse n'a considéré les effets potentiellement confondants de la sévérité initiale de l'AVC, du niveau de handicap antérieur à l'AVC et de l'âge ; ce résultat devra donc être confirmé. Cette altération du pronostic fonctionnel pourrait être la conséquence d'une moindre participation aux activités de rééducation (physique, cognitives, orthophoniques). Par ailleurs les troubles cognitifs

associés à la D-PAVC tels que les troubles dysexécutifs pourraient limiter l'efficacité des stratégies de rééducation (74).

L'association entre la D-PAVC et l'augmentation du risque de mortalité a été estimée dans une première méta-analyse avec un OR à 1.22 (IC95%=1.02-1.47) (N=13/13) et un HR à 1.52 (IC95%=1.02-2.26) (N=4/13) (75). Ces résultats ont été confirmés par une méta-analyse ultérieure (N=15; HR=1.59 IC95%=1.30-1.96) (44). On notera qu'après l'exclusion des études impactant l'indice d'hétérogénéité (N=6), l'augmentation du risque de mortalité est moindre (HR=1.20 IC95%=1.11-1.30).

L'impact de la D-PAVC sur la récurrence d'AVC reste incertain : seulement deux études sont prises en compte dans la méta-analyse de Cai et al. (2019), et donnent des résultats inconsistants, potentiellement en lien avec des durées variables de suivi (5ans versus 12ans) (44).

3.1.2 L'anxiété post-AVC (A-PAVC)

Dans la méta-analyse de Mitchell et al. (65) des études utilisant les critères ICD ou DSM (N=25), la prévalence globale est de 9.8%, et de 10.7% en hospitalisation, de 7% en rééducation et 12.8% en cohorte populationnelle. L'analyse de méta-régression n'a pas mis en évidence de diminution significative de l'anxiété au cours du temps. Aucune information n'a été rapportée concernant l'influence des données socio-démographiques ou sous-types d'AVC.

Plus récemment, la méta-analyse de Knapp et al. (2020) de 97 études observationnelles identifie une prévalence d'A-PAVC de 18.7% lorsqu'elle est évaluée par critères ICD ou DSM (N=18) contre 24.2% par auto-questionnaire (N=78) (76). Ces écarts de prévalence liés à la méthode d'évaluation se retrouvent dans l'analyse en fonction du délai depuis l'AVC. Estimée à partir des critères diagnostiques, la prévalence à 1 mois de suivi (N=7) est de 15.5%, puis à 21.4% entre 1 et 5 mois de suivi, et à 31.8% entre 6 mois et 1 an de suivi. A plus long terme, la prévalence d'A-PAVC de suivi est de 11.0% (N=1) entre 1 et 2 ans et de 20.4% (N=3) au-delà de 2 ans de suivi (et jusqu'à 10 ans). Concernant les sous-types d'A-PAVC, cette même méta-analyse rapporte une prévalence globale de 8.4% pour l'agoraphobie (N=4), de 2.3% pour la phobie sociale (N=2), de 2.1% pour les phobies simples (N=3), de 3.7% pour le trouble panique (N=4) et de 2% pour les troubles obsessionnels compulsifs (N=2). D'une manière générale, aucune information n'est donnée dans cette méta-analyse concernant l'influence des données socio-démographiques, des antécédents neurologiques et psychiatriques, des sous-types d'AVC ou leur sévérité. Pourtant, pour ne citer que les résultats de l'étude la plus récente parmi celles

prises en compte dans cette méta-analyse, l'âge pourrait être un facteur protecteur indépendant (OR=0.64 IC95%=0.45-0.91) tandis qu'un antécédent de dépression ou d'anxiété serait un FDR indépendant d'A-PAVC (OR=4.38 IC95%=1.94-9.89) (77).

Si aucune méta-analyse n'existe à ce jour sur les prédicteurs de l'A-PAVC, certains facteurs sont mis en cause dans la revue de la littérature ayant examiné un total de 44 variables au travers de 18 études (78). A partir des quelques études contrôlées (multivariées), les FDR indépendants potentiels suivants sont suggérés : le sexe féminin (N=3/6), les symptômes anxieux à la phase aiguë (N=3/4), les antécédents de dépression (N=2/3), les plaintes cognitives (N=2/2), le délai depuis l'AVC (N=2/2). Aucune des 18 études n'a pris en compte les antécédents d'anxiété.

Si la survenue d'un AVC peut être associée à un vécu traumatique, l'existence d'un syndrome d'ESPT spécifiquement après un AVC n'a été conceptualisée qu'à la fin du 20^{ème} siècle et peu d'études sont disponibles à ce jour. Dans la seule méta-analyse sur cette problématique (N=9) (79), la prévalence globale d'ESPT post-AVC est de 23%; elle s'élève à 28% avec une évaluation par autoquestionnaire (N=7) mais n'est que de 6% avec une évaluation par entretien diagnostique (N=2). La prévalence est plus élevée (25%) dans l'année qui suit l'AVC (N=6) qu'au-delà (12%; N=3). On notera que ces prévalences sont estimées à partir d'un nombre total restreint de patients et qu'aucune information n'est disponible quant à des différences possibles en fonction des caractéristiques socio-démographiques, du type ou sévérité de l'AVC. Les quelques études contemporaines ou postérieures à cette publication apportent des éléments épidémiologiques complémentaires qui devront toutefois être confirmés. Ainsi, dans la cohorte Nord-Américaine "Prevent Recurrence of All Inner-City Strokes through Education" (PRAISE), un âge moindre (OR=0.93 IC95%=0.90-0.95), les antécédents d'AVC (OR=1.86 IC95%=1.20-3.16) et le peu de soutien social (OR=0.25 IC95%=0.11-0.54) sont des prédicteurs indépendants du risque d'ESPT post-AVC, mais pas le sexe (79). A partir d'un sous-échantillon sans antécédents d'AVC de la cohorte prospective « Columbia University Intracerebral Hemorrhage Outcomes Project » (ICHOP), une prévalence de 6.5% d'ESPT à 12 mois est rapportée (80). La sévérité de la symptomatologie traumatique n'est pas liée au sexe, mais est inversement liée à l'âge à tous les temps de suivi (3, 6 et 12 mois). Parmi un petit échantillon Français de patients ayant fait un 1^{er} AVC ischémique (30/40) ou AIT (10/40) dans les 6 derniers mois, 10% présentaient un ESPT tel que défini par un entretien diagnostique contre 25% tel que défini par un autoquestionnaire, avec dans les deux cas une proportion plus importante de femmes que d'hommes et d'antécédents psychiatriques (81). A partir d'une enquête téléphonique de 60 patients ayant fait un 1^{er} AVC ischémique (82), sans antécédents psychiatriques ou déficits cognitifs, une prévalence de 11% d'ESPT 6 à 12 mois post-AVC est

observée. S'il est rapporté que ces patients présentaient tous par ailleurs une comorbidité dépressive, et tous sauf un une comorbidité anxieuse, telles que définies par autoquestionnaire, aucune information sur l'association avec le sexe ou l'âge n'est donnée.

Enfin, une étude rétrospective sur 108 patients victimes d'un AIT (83) rapporte une prévalence de 29.6% d'ESPT 3 mois après l'événement. Si le sexe n'est pas lié au risque, les stratégies de coping inadaptées l'augmentent (OR=1.2 IC95%=1.07-1.32), tandis que l'âge paraît être un facteur protecteur (OR=0.96 IC95%=0.92-0.99).

Les conséquences de l'A-PAVC et l'EPST-PAVC sur le pronostic fonctionnel et cognitif, la qualité de vie et la mortalité post-AVC ont fait l'objet de peu d'études et donné lieu à des résultats contradictoires (82,84). Si les données les plus récentes suggèrent un impact négatif sur le pronostic fonctionnel et la qualité de vie jusqu'à plusieurs années après l'AVC elles devront être confirmées par des études prospectives dédiées.

3.1.3 Risque suicidaire (RS-PAVC)

Le retentissement émotionnel d'un AVC peut être délétère au point d'augmenter les idées et passages à l'acte suicidaires. Dans la méta-analyse de Zhang et al. (85) (2 693 036 participants) sur 12 études, dont 7 rapportaient une prévalence de RS-PAVC, la prévalence globale des idées suicidaires est de 12% et s'élève à 15% dans le sous-groupe de la population asiatique (N=4). La prévalence globale des tentatives de suicide (N=4) est de 3.85%. L'analyse en fonction du délai depuis l'AVC montre un effet dans la 1^{ère} année de suivi, avec une prévalence globale de 11%, mais pas d'effet significatif au-delà (de plus d'un an à 5 ans de suivi). Aucune association globale avec l'âge n'est observée ; les hommes auraient un risque légèrement augmenté (environ 7%). Parmi les FDR cardio- et cérébro-vasculaires, seuls les antécédents d'AVC (OR=1.55 IC95%=1.06-2.28), le tabac (OR=1.75 IC95%=1.35-1.50) et les troubles du sommeil (OR=2.01 IC95%=1.69-2.39) augmentent le risque global de RS-PAVC. Concernant l'influence globale des comorbidités psychiatriques, la dépression (OR=3.33 IC95%=1.89-5.84) et l'anxiété (OR=2.32 IC95%=1.73-3.13) augmentent le RS-PAVC. On note par ailleurs des associations spécifiques en fonction de la localisation géographique qui devront être confirmées par de futures études, en particulier l'abus d'alcool, en plus du tabac, qui est associé à un risque accru de RS-PAVC dans les cohortes asiatiques (N=3; OR=2.03 IC95%=1.70-2.42).

3.1.4 CCAS

Au cours des trois dernières décennies, de nombreux travaux ont suggéré qu'au-delà de son rôle moteur, le cervelet serait impliqué dans la régulation des fonctions cognitives et émotionnelles. L'altération fonctionnelle des boucles cortico-cérébello-corticales pourrait notamment contribuer à la survenue de troubles de l'humeur ou anxieux, de symptômes du spectre psychotique (hallucinations, paranoïa, pensées illogiques) et/ou autistique (manque d'empathie, stéréotypies). Une entité syndromique a été définie par Schmahmann et Sherman pour synthétiser les symptômes cognitivo-affectifs liés aux atteintes cérébelleuses : le syndrome cérébelleux cognitivo-affectif (Cerebellar Cognitive Affective Syndrome, CCAS). Plusieurs études de cas ou séries de cas ont illustré le versant « affectif » du CCAS. A notre connaissance, une seule étude s'est intéressée aux facteurs prédictifs d'un état dépressif post-AVC cérébelleux (86). Parmi 52 patients (sans antécédents psychiatriques ou neurologiques), 55.8% d'entre eux ont développé un D-PAVC, telle que définie par un autoquestionnaire. Une lésion cérébelleuse postérieure droite apparaît comme un prédicteur indépendant (de l'âge, type d'AVC et hypertension) de la D-PAVC (OR=5.81 IC95%=1.26-20.48).

3.1.5 Psychoses et symptômes psychotiques

Aucune méta-analyse sur la prévalence et l'incidence de troubles du spectre de la schizophrénie ou autres troubles psychotiques en post-AVC n'existe. La revue systématique de Stangland et al. (87) incluant 76 études (dont 58 études de cas et 11 séries de cas) a estimé à 4.9% la prévalence d'un trouble délirant ou d'hallucinations, avec une prévalence de 4.7% pour le trouble délirant et de 5 % pour les hallucinations. Le trouble schizophréniforme (présence d'hallucinations et d'idées délirantes) ou les troubles de l'humeur avec caractéristiques psychotiques ne concerneraient qu'un très faible nombre de cas. Les thèmes les plus fréquents sont les idées délirantes de persécution (15%), de jalousie (5.7%) et somatiques (5.3%) ainsi que la paramnésie reduplicative (5.7%). Les hallucinations les plus fréquentes sont auditives. Les hommes, et les personnes avec antécédents psychiatriques seraient plus touchés. Parmi les antécédents psychiatriques, l'abus d'alcool et la dépression seraient les FDR les plus fréquemment rapportés. Les territoires lésés les plus fréquemment rapportés sont les régions frontales, temporales et pariétales droites. On notera également des atteintes cérébelleuses, et donc des cas probables de CCAS non spécifiés comme tels dans les études. Une étude prospective Australienne de patients avec un 1er AVC et sans antécédents psychiatriques a montré une augmentation de 51% du risque de mortalité dans les 10 ans chez ceux présentant

une « psychose » post-AVC. Par ailleurs, leur taux de survie serait moindre comparativement aux patients ayant développé un autre trouble neuropsychiatrique (88).

3.2 Prise en charge des troubles thymiques et anxieux en post-AVC

1-Dépression post-AVC

a-Prévention

Compte tenu de sa fréquence et retentissement sur le pronostic fonctionnel, la prévention de la D-PAVC constitue un enjeu majeur de la prise en charge post-AVC. Bien que de nombreuses études observationnelles aient suggéré le bénéfice des modulations cérébrales qu'elles soient pharmacologiques, psychologiques ou électrophysiologiques non invasives (ex : stimulation magnétique transcrânienne), le nombre d'essais randomisés reste modéré. Ainsi la dernière revue Cochrane publiée en 2020 (89) a inclus 19 essais contrôlés randomisés (1771 participants), 14 pharmacologiques et 7 de prise en charge psychothérapeutiques. On notera qu'aucun essai randomisé évaluant l'apport de la stimulation cérébrale non invasive n'a été retenu dans cette revue en raison de nombreuses limites méthodologiques.

L'analyse des essais pharmacologiques suggère une réduction du nombre de patients répondants aux critères de dépression (RR=0.50 IC95%=0.37-0.68). L'administration des médicaments à l'étude était initiée entre 3 jours et 13 semaines après l'AVC pour une durée variant de 3 à 52 semaines ce qui limite la comparaison entre les travaux. Par ailleurs, ces études avaient pour la plupart rapporté une bonne tolérance des AD. Toutefois, de nouvelles données sont apparues à la faveur de la publication récente de 3 études (FOCUS, AFFINITY, EFFECTS) ayant pour objectif principal d'évaluer le bénéfice de la fluoxétine sur la récupération motrice post-AVC et dont l'un des objectifs secondaires était l'évaluation des symptômes dépressifs. Alors que le bénéfice de la fluoxétine sur la récupération fonctionnelle n'a pas été démontré, ces études ayant inclus près de 6000 patients ont identifié une réduction du score moyen de dépression et une réduction de la proportion de personnes souffrant de dépression (RR=0.75 IC95%=0.65-0.86). Toutefois deux points limitent aujourd'hui l'usage systématique des ISRS en prévention de la D-PAVC : d'une part ces études n'ont pas exclu les patients ayant un syndrome dépressif au moment de l'AVC et qui relèvent effectivement d'un traitement, et d'autre part elles ont révélé l'iatrogénie potentielle de la fluoxétine notamment au travers d'un risque accru de fractures du col du fémur et de crises comitiales. Dans ce contexte, de nouvelles études visant à identifier les patients susceptibles de bénéficier de cette stratégie de prévention sont à mener.

Concernant les études des interventions psychothérapeutiques, elles ont également démontré leur capacité à réduire la proportion de patients répondant aux critères de dépression (RR=0.68 IC95%=0.49-0.94; 607 participants) par rapport aux soins usuels. Là encore, on observe de grandes variations dans le temps entre la date de l'AVC et le début des interventions psychothérapeutiques (jusqu'à 52 semaines), rendant parfois discutable la notion de prévention. Néanmoins ces données suggèrent le bénéfice de ce type de prise en charge encore aujourd'hui sous-utilisée en pratique clinique.

Par ailleurs la place des stimulations cérébrales non invasives telles que la stimulation magnétique transcrânienne (TMS ou rTMS), les stimulations par courants continus transcrâniens (tDCS) devront faire l'objet d'essais randomisés pour préciser leur place.

b-Traitement

En présence d'une D-PAVC, de nombreuses études ont rapporté le bénéfice d'une prise en charge pharmacologique et psychothérapeutique. Dans une revue Cochrane de 2020 (89), 49 essais randomisés ont été analysés (3342 patients), dont 20 études pharmacologiques, 16 d'interventions psychothérapeutiques et 8 par stimulation cérébrale non invasive.

Parmi les essais pharmacologiques (versus placebo), 12 ont évalué un ISRS (citalopram, fluoxétine et paroxétine) et 2 un AD tricyclique (amitriptyline et nortriptyline). Ces études ont confirmé le bénéfice thérapeutique des AD, indépendamment de leur classe (ISRS, ISRNA, antidépresseurs tricycliques) avec une réduction du nombre de patients répondant aux critères de dépression en fin d'étude (RR=0.70 IC95%=0.55-0.88; n=1025) et une augmentation du nombre de patients ayant une réduction de plus de 50 % au score d'échelle de dépression (RR=0.47 IC95%=0.32-0.69; n=511) par rapport au placebo. On notera cependant une importante hétérogénéité dans ces résultats liée aux durées de traitement et critères d'inclusion. De même les risques de rechute après arrêt des traitements n'ont pas été clairement explorés. Par ailleurs l'apport des traitements thymorégulateurs n'a pas été exploré.

Au-delà des syndromes dépressifs, de nombreuses études ont rapporté un bénéfice des thérapies pharmacologiques sur certains symptômes dépressifs. Une attention toute particulière a notamment été portée à l'hyperémotivité post-AVC, laquelle est souvent associée aux syndromes dépressifs mais peut aussi parfois être isolée. Dans la revue Cochrane, Allida et al (89) ont évalué l'apport des AD dans la prise en charge de l'hyperémotivité post-AVC. Les résultats reposent sur 7 essais thérapeutiques ayant inclus 239 participants. Cinq essais ont évalué l'efficacité des ISRS (citalopram, la fluoxétine et la sertraline) et deux celle des AD tricycliques (amitriptyline et nortriptyline). Le délai entre la survenue de l'AVC et l'inclusion

dans l'essai variait de 6 jours à 13 ans et la durée du traitement de 10 à 182 jours. Deux études étant menées en cross-over, les résultats sont présentés sur la base de 5 essais ayant inclus 213 participants. Cette revue suggère que les AD augmentent la proportion de patients ayant une réduction de 50 % de leur émotivité (RR=16.5 IC95%=1.07-253.40) mais le large intervalle de confiance limite l'interprétation des résultats. Les résultats suggèrent aussi une réduction des pleurs (RR=2.18 IC95%=1.29-3.71; N=3) et une amélioration des échelles spécifiques de rires et pleurs spasmodiques (différence de moyennes = 8.40, IC95%=11.56-5.24; N=1). Le bénéfice clinique semble indépendant de la classe thérapeutique d'AD. Ces bénéfices sont cependant contre-balancés par une tolérance peu satisfaisante des traitements. Aussi, malgré des résultats encourageants, le bénéfice des AD dans cette situation reste encore incertain du fait de nombreuses limites méthodologiques, dominées par la non prise en compte de la dépression dans l'analyse des résultats alors que les pleurs peuvent en être une des expressions cliniques. Hormis les thérapies pharmacologiques, des interventions psychothérapeutiques diverses pour la dépression post-AVC ont été évaluées. Les types et formats d'interventions sont très diverses, comprenant des thérapies cognitivo-comportementales structurées, des entretiens motivationnels, des thérapies psychosociales ou de résolution de problèmes. Elles ont été menées par des psychologues ou du personnel infirmier formé, seul ou en groupe, en présentiel ou en distanciel. Les données issues de six essais (521 participants) suggèrent qu'elles réduisent le nombre de patients répondant aux critères de l'étude pour la dépression à la fin du traitement (RR=0.77 IC95%=0.62-0,95) par rapport aux soins usuels.

Enfin la place de la stimulation cérébrale non invasive reste incertaine, une seule étude ayant démontré une réduction de plus de 50 % des scores de dépression à l'issue du traitement. On notera par ailleurs que ces études ont inclus des patients présentant un syndrome dépressif à distance de la phase aiguë de l'AVC. Aussi, l'apport de ces prises en charge précoces reste encore à explorer.

2-Anxiété post-AVC

Une revue Cochrane de Knapp et al (90) a inclus trois essais (quatre interventions) portant sur 196 participants victimes d'AVC et présentant une A-PAVC définie par auto- ou hétéro-évaluation.

Une étude pilote menée sur 21 patients a évalué l'apport d'une stratégie de relaxation par sophrologie pendant 4 semaines comparativement à un groupe contrôle. Une réduction de

l'anxiété à 3 mois est observée chez les participants en ayant bénéficié, avec une taille d'effet importante (d de Cohen= 0,926).

L'apport de la paroxétine a été évalué dans un essai randomisé mené sur 81 patients comprenant 3 groupes (paroxétine vs paroxétine + psychothérapie vs contrôle). Les scores de sévérité de l'anxiété évalués par entretien structuré lors du suivi étaient significativement différents (respectivement de 5.4 (\pm 1.7), 3.8 (\pm 1.8), et 12.8 (\pm 1.9)).

Le troisième essai a randomisé 94 patients victimes d'AVC et souffrant d'une comorbidité anxio-dépressive pour recevoir du chlorhydrate de buspirone ou une prise en charge standard. Au suivi, les scores moyens d'anxiété évalués par entretien structuré étaient significativement plus améliorés par le traitement à l'étude (respectivement de 6.5 (\pm 3.1) et 12.6 (\pm 3.4)).

Deux des trois études ont par ailleurs mis en évidence une réduction associée de la symptomatologie dépressive, soulignant le lien étroit en anxiété et dépression dans cette population. Par ailleurs les deux études pharmacologiques ont rapporté des effets indésirables plus fréquents dans le groupe recevant le traitement à l'étude (paroxétine ou buspirone).

Toutes ces études souffrent de limites méthodologiques dominées par les effectifs limités et l'absence de groupe placebo. Des essais randomisés contrôlés sont donc nécessaires pour valider les stratégies pharmacologiques et non pharmacologiques les plus adaptées.

4. Dépression vasculaire

La dépression vasculaire est un concept formulé en 1997 (91) et postulait que les maladies cérébrovasculaires peuvent prédisposer, précipiter ou perpétuer un syndrome dépressif chez les personnes âgées. Bien qu'il s'agisse d'une entité indépendante encore débattue, elle se distinguerait de la D-PAVC par l'absence de survenue de déficit neurologique focal aigu évocateur d'AVC. Elle s'associe à l'imagerie à la présence de marqueurs de microangiopathie tels que la leucoencéphalopathie, la présence de lacunes ou microsaignements. Au niveau clinique, elle se caractérise par une association fréquente avec des troubles cognitifs de type dysexécutifs, apparaît le plus souvent après 60/65 ans chez des patients sans antécédents psychiatriques mais ayant des FDR vasculaires de microangiopathie cérébrale dont l'hypertension et le diabète. Par ailleurs sa réponse thérapeutique aux antidépresseurs semble être moins favorable (92). La dépression vasculaire pourrait constituer avec la dépression associée aux affections neurodégénératives une cause principale de troubles de l'humeur du sujet âgé. Il reste difficile de déterminer si les manifestations cliniques doivent être considérées comme une pathologie psychiatrique à part entière ou une expression des altérations cognitives

secondaires aux lésions vasculo-génératives. L'optimisation et la précocité de la prise en charge des FRD vasculaires devrait constituer un objectif de santé publique majeur pour réduire le risque de microangiopathie cérébrale occulte et ces conséquences psycho-cognitives.

5. Conclusion

L'exploration de la relation entre pathologies psychiatriques et accidents vasculaires cérébraux est en pleine expansion. Bien que les données de la littérature soient nombreuses les conclusions qui peuvent en découler restent incertaines en raison des nombreuses limites méthodologiques dont les études sont émaillées. Des études prospectives randomisées, prenant en compte l'ensemble des co-morbidités et co-facteurs devront être menées pour clarifier ces relations complexes. Néanmoins, les données actuelles soulignent l'importance d'une optimisation de la stratification et du parcours de soin des patients victimes d'une « double peine », en cumulant pathologies psychiatriques et AVC. D'une part, l'évaluation des facteurs de risque vasculaires devrait être partie intégrante de la prise en charge des pathologies psychiatriques dans un objectif de prévention primaire des affections cérébro-vasculaires. D'autre part, une sensibilisation et structuration du dépistage et de la prise en charge des troubles psychiatriques post-AVC doivent être mises en place pour réduire le fardeau du handicap invisible post-AVC (cf *Iconographie*). Au-delà des affections psychiatriques actuelles prises en charge, le rôle des addictions devra faire l'objet d'une attention particulière de par leur lien de causalité potentiel entre pathologies psychiatriques et AVC.



Hospitalisation

Sortie d'hospitalisation (Domicile/SSR/EPHAD)

Consultation post-AVC (2 à 6 mois après l'AVC)
et à chaque visite de suivi

Evaluation des comorbidités et antécédents psychiatriques

Traitées

Poursuite du traitement

Non traitées

Vigilance accrue (visite tous les 15 jours chez le médecin généraliste)

Evaluation de la consommation de substances et des troubles addictifs

Alcool	Tabac	Cannabis	Médicaments, Autres drogues	Alimentation
Entretien diagnostic				
MINI (DSM-5)#				
AUDIT	FTND	CAST	DAST-10	YFAS -2.0
u.a/j	PA	g/j	NS	PREF-QUEST

Sévère

PEC en addictologie

Modéré

PEC avec une pharmacologie de substitution **et/ou** psychothérapie

Léger

Evaluation des troubles émotionnels

15 jours après l'AVC ou à la sortie d'hospitalisation

	Dépression	Anxiété	PTSD
Entretien diagnostic	MINI (DSM-5)		
Hétéro-questionnaire	HDRS	HARS	
Auto-questionnaire	+	BAI et/ou GAD-7	PC-PTSD
	-	HAD	

Sévère

PEC par traitement médicamenteux **et** psychothérapie

Modéré

PEC par traitement médicamenteux **et/ou** psychothérapie

Léger

PEC par psychothérapie

Absence

Surveillance accrue si FDR de troubles émotionnels*

Evaluation de la consommation de substances et des troubles addictifs

Alcool	Tabac	Cannabis	Médicaments, Autres drogues	Alimentation
Entretien diagnostic				
MINI (DSM-5)#				
AUDIT	FTND	CAST	DAST-10	YFAS -2.0
u.a/j	PA	g/j	NS	PREF-QUEST

Evaluation des troubles émotionnels

15 jours après l'AVC ou à la sortie d'hospitalisation

	Dépression	Anxiété	PTSD
Entretien diagnostic	MINI (DSM-5)		
Hétéro-questionnaire	HDRS	HARS	
Auto-questionnaire	+	BAI et/ou GAD-7	PC-PTSD
	-	HAD	

Figure 1 : Proposition de structuration du dépistage et de la prise en charge des troubles psychiatriques en post-AVC

Légende:

AUDIT = Alcohol Use Disorders Identification Test ; AVC = Accident Vasculaire Cérébral ; BAI = Beck Anxiety Inventory ; CAST = Cannabis Abuse Screening Test ; Conso. = Consommation ; CESD = Center for Epidemiologic Studies Depression Scale ; DAST-10 = Drug Abuse Screening Test – 10 items ; EHPAD= Établissement d’Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes ; FDR = Facteurs de risque ; FTND = Fagerström Test for Nicotine Dependence ; g/j = gramme par jour ; GAD-7 = Generalized Anxiety Disorder Severity Scale – 7 items ; HAD = Hospital Anxiety and Depression scale ; HDRS/HARS = Hamilton Depressive/Anxiety Rating Scale ; MINI = Mini International Neuropsychiatric Interview ; N.S = Non standardisée ; PA = Nombre de paquets année ; PC-PTSD = Primary Care- Post Traumatic Stress Disorder ; PEC = Prise En charge ; PREFQUEST = Questionnaire de préférences alimentaires ; SSR = Soins de Suite et de Réadaptation ; u.a = unité d’alcool par jour ; YFAS-2.0 = Yale Food Addiction Scale 2.0.

* FDR de troubles émotionnels = Antécédents de troubles émotionnels et/ou sévérité de l’AVC ; # = Depuis la dernière visite ; + → - = ordre de priorité

REFERENCES

1. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*. 2021 Oct;20(10):795–820.
2. Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke*. 2020 Aug;51(8):2418–27.
3. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018 Nov;392(10159):1789–858.
4. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *The Lancet*. 2016 Aug;388(10046):761–75.
5. Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019 May;18(5):439–58.
6. Swain NR, Lim CCW, Levinson D, Fiestas F, de Girolamo G, Moskalewicz J, et al. Associations between DSM-IV mental disorders and subsequent non-fatal, self-reported stroke. *Journal of Psychosomatic Research*. 2015 Aug;79(2):130–6.
7. Pan A, Sun Q, Okereke OI, Rexrode KM, Hu FB. Depression and Risk of Stroke Morbidity and Mortality: A Meta-analysis and Systematic Review. *JAMA*. 2011 Sep 21;306(11):1241.
8. Barlinn K, Kepplinger J, Puetz V, Illigens B, Bodechtel U, Siepmann T. Exploring the risk-factor association between depression and incident stroke: a systematic review and meta-analysis. *NDT*. 2014 Dec;1.
9. Harshfield EL, Pennells L, Schwartz JE, Willeit P, Kaptoge S, Bell S, et al. Association Between Depressive Symptoms and Incident Cardiovascular Diseases. *JAMA*. 2020 Dec 15;324(23):2396.
10. Pérez-Piñar M, Ayerbe L, González E, Mathur R, Foguet-Boreu Q, Ayis S. Anxiety disorders and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Eur psychiatr*. 2017;41(1):102–8.
11. Lambiase MJ, Kubzansky LD, Thurston RC. Prospective Study of Anxiety and Incident Stroke. *Stroke*. 2014 Feb;45(2):438–43.
12. Emdin CA, Oduyayo A, Wong CX, Tran J, Hsiao AJ, Hunn BHM. Meta-Analysis of Anxiety as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *The American Journal of Cardiology*. 2016 Aug;118(4):511–9.
13. Perkins JD, Wilkins SS, Kamran S, Shuaib A. Post-traumatic stress disorder and its association with stroke and stroke risk factors: A literature review. *Neurobiology of Stress*. 2021 May;14:100332.
14. Booth J, Connelly L, Lawrence M, Chalmers C, Joice S, Becker C, et al. Evidence of perceived psychosocial stress as a risk factor for stroke in adults: a meta-analysis. *BMC Neurol*. 2015 Dec;15(1):233.
15. Lightbody C, Clegg A, Patel K, Lucas J, Storey H, Hackett M, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Psychosocial Risk Factors for Stroke. *Semin Neurol*. 2017 Jun;37(03):294–306.
16. Graber M, Baptiste L, Mohr S, Blanc-Labarre C, Dupont G, Giroud M, et al. A review of psychosocial factors and stroke: A new public health problem. *Revue Neurologique*. 2019

Dec;175(10):686–92.

17. Yuan M, Xiao Z-L, Zhou H-Y, Rao W, Huang G, Nie H-B, et al. Bipolar disorder and the risk for stroke incidence and mortality: a meta-analysis. *Neurol Sci* [Internet]. 2021 May 29 [cited 2021 Oct 14]; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10072-021-05348-2>
18. Li M, Fan Y-L, Tang Z-Y, Cheng X-S. Schizophrenia and risk of stroke: A meta-analysis of cohort studies. *International Journal of Cardiology*. 2014 May;173(3):588–90.
19. Moran P, Stewart R, Brugha T, Bebbington P, Bhugra D, Jenkins R, et al. Personality Disorder and Cardiovascular Disease: Results From a National Household Survey. *J Clin Psychiatry*. 2007 Jan 15;68(01):69–74.
20. Chen M-H, Hsu J-W, Bai Y-M, Su T-P, Li C-T, Lin W-C, et al. Risk of stroke among patients with borderline personality disorder: A nationwide longitudinal study. *Journal of Affective Disorders*. 2017 Sep;219:80–5.
21. Esse K, Fossati-Bellani M, Traylor A, Martin-Schild S. Epidemic of illicit drug use, mechanisms of action/addiction and stroke as a health hazard. *Brain and Behavior*. 2011 Sep;1(1):44–54.
22. Fonseca AC, Ferro JM. Drug Abuse and Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013 Feb;13(2):325.
23. Pan B, Jin X, Jun L, Qiu S, Zheng Q, Pan M. The relationship between smoking and stroke: A meta-analysis. *Medicine*. 2019 Mar;98(12):e14872.
24. Larsson SC, Wallin A, Wolk A, Markus HS. Differing association of alcohol consumption with different stroke types: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2016 Dec;14(1):178.
25. Rehm J, Rovira P, Llamosas-Falcón L, Shield KD. Dose–Response Relationships between Levels of Alcohol Use and Risks of Mortality or Disease, for All People, by Age, Sex, and Specific Risk Factors. *Nutrients*. 2021 Jul 30;13(8):2652.
26. Piano MR, Mazzuco A, Kang M, Phillips SA. Cardiovascular Consequences of Binge Drinking: An Integrative Review with Implications for Advocacy, Policy, and Research. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017 Mar;41(3):487–96.
27. Hillbom M, Numminen H, Juvela S. Recent Heavy Drinking of Alcohol and Embolic Stroke. *Stroke*. 1999 Nov;30(11):2307–12.
28. Sundell L, Salomaa V, Vartiainen E, Poikolainen K, Laatikainen T. Increased Stroke Risk Is Related to a Binge Drinking Habit. *Stroke*. 2008 Dec;39(12):3179–84.
29. Chiu Y-C, Bai Y-M, Su T-P, Chen T-J, Chen M-H. Ischemic Stroke in Young Adults and Preexisting Psychiatric Disorders: A Nationwide Case–Control Study. *Medicine*. 2015 Sep;94(38):e1520.
30. Kittner SJ, Stern BJ, Wozniak M, Buchholz DW, Earley CJ, Feeser BR, et al. Cerebral infarction in young adults: The Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology*. 1998 Apr 1;50(4):890–4.
31. Page RL, Allen LA, Kloner RA, Carriker CR, Martel C, Morris AA, et al. Medical Marijuana, Recreational Cannabis, and Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2020 Sep 8 [cited 2022 Jan 18];142(10). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000883>
32. Ravi D, Ghasemiesfe M, Korenstein D, Cascino T, Keyhani S. Associations Between Marijuana Use and Cardiovascular Risk Factors and Outcomes: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2018 Feb 6;168(3):187.
33. Short K, Emsley HCA. Illicit Drugs and Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome. *The Neurohospitalist*. 2021 Jan;11(1):40–4.
34. Spence J. Nutrition and Risk of Stroke. *Nutrients*. 2019 Mar 17;11(3):647.
35. Bourdier L, Berthoz S, Romo L, Ballon N, Brunault P. Alimentation émotionnelle et addiction à l'alimentation. *Encyclopédie Médico-Chirurgicales - Psychiatrie*. 2017 Aug 26;8.

36. Rabat Y, Berthoz S, Sibon I. Is addictive-like eating an overlooked stroke risk factor? A study case. *Eat Weight Disord.* 2021 Dec;26(8):2801–6.
37. Fleetwood K, Wild SH, Smith DJ, Mercer SW, Licence K, Sudlow CLM, et al. Association of severe mental illness with stroke outcomes and process-of-care quality indicators: nationwide cohort study. *Br J Psychiatry.* 2021 Aug 19;1–8.
38. Bongiorno DM, Daumit GL, Gottesman RF, Faigle R. Patients with stroke and psychiatric comorbidities have lower carotid revascularization rates. *Neurology.* 2019 May 28;92(22):e2514–21.
39. Nielsen RE, Banner J, Jensen SE. Cardiovascular disease in patients with severe mental illness. *Nat Rev Cardiol.* 2021 Feb;18(2):136–45.
40. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser M-G. CADASIL. *The Lancet Neurology.* 2009 Jul;8(7):643–53.
41. Izzi B, Tirozzi A, Cerletti C, Donati MB, de Gaetano G, Hoylaerts MF, et al. Beyond Haemostasis and Thrombosis: Platelets in Depression and Its Co-Morbidities. *IJMS.* 2020 Nov 21;21(22):8817.
42. Prieto ML, Cuéllar-Barboza AB, Bobo WV, Roger VL, Bellivier F, Leboyer M, et al. Risk of myocardial infarction and stroke in bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2014 Nov;130(5):342–53.
43. Burford N, Webster N, Cruz-Topete D. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Modulation of Glucocorticoids in the Cardiovascular System. *IJMS.* 2017 Oct 16;18(10):2150.
44. Cai W, Mueller C, Li Y-J, Shen W-D, Stewart R. Post stroke depression and risk of stroke recurrence and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews.* 2019 Mar;50:102–9.
45. Kapral MK, Kurdyak P, Casaubon LK, Fang J, Porter J, Sheehan KA. Stroke care and case fatality in people with and without schizophrenia: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2021 Jun;11(6):e044766.
46. Meng L, Chen D, Yang Y, Zheng Y, Hui R. Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of Hypertension.* 2012 May;30(5):842–51.
47. Ho AK, Thorpe CT, Pandhi N, Palta M, Smith MA, Johnson HM. Association of anxiety and depression with hypertension control: a US multidisciplinary group practice observational study. *Journal of Hypertension.* 2015 Nov;33(11):2215–22.
48. Wang L, Li N, Heizhati M, Li M, Yang Z, Wang Z, et al. Association of Depression with Uncontrolled Hypertension in Primary Care Setting: A Cross-Sectional Study in Less-Developed Northwest China. Ong KL, editor. *International Journal of Hypertension.* 2021 Mar 27;2021:1–9.
49. Dong J-Y, Zhang Y-H, Tong J, Qin L-Q. Depression and Risk of Stroke: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Stroke.* 2012 Jan;43(1):32–7.
50. Carod-Artal FJ. Are Mood Disorders a Stroke Risk Factor? *Stroke.* 2007 Jan;38(1):1–3.
51. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Journal of Preventive Cardiology.* 2021 Sep 24;zwab154.
52. Osborn DPJ, Hardoon S, Omar RZ, Holt RIG, King M, Larsen J, et al. Cardiovascular Risk Prediction Models for People With Severe Mental Illness: Results From the Prediction and Management of Cardiovascular Risk in People With Severe Mental Illnesses (PRIMROSE) Research Program. *JAMA Psychiatry.* 2015 Feb 1;72(2):143.

53. Trajkova S, d'Errico A, Soffietti R, Sacerdote C, Ricceri F. Use of Antidepressants and Risk of Incident Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2019;53(3–4):142–51.
54. Hsu W-T, Esmaily-Fard A, Lai C-C, Zala D, Lee S-H, Chang S-S, et al. Antipsychotics and the Risk of Cerebrovascular Accident: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2017 Aug;18(8):692–9.
55. Zivkovic S, Koh CH, Kaza N, Jackson CA. Antipsychotic drug use and risk of stroke and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2019 Dec;19(1):189.
56. Chen P-H, Tsai S-Y, Pan C-H, Chang C-K, Su S-S, Chen C-C, et al. Mood stabilisers and risk of stroke in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2019 Jul;215(01):409–14.
57. Wu C-S, Wu K-Y, Lo Y-R, Huang Y-W, Tsai Y-T, Li Y, et al. Psychotropic use and risk of stroke among patients with bipolar disorders: 10-year nationwide population based study. *Journal of Affective Disorders*. 2018 Jan;226:77–84.
58. Shin D, Oh YH, Eom C-S, Park SM. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2014 Apr;261(4):686–95.
59. Biffi A, Scotti L, Corrao G. Use of antidepressants and the risk of cardiovascular and cerebrovascular disease: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Apr;73(4):487–97.
60. Chen P-H, Kao Y-W, Shia B-C, Lin H-C, Kang J-H. Adverse stroke outcomes among patients with bipolar disorder. Sacco S, editor. *PLoS ONE*. 2019 Mar 4;14(3):e0213072.
61. Gorjipour F, Asadi Y, K. Osguei N, Effatkhah M, Samadikuchaksaraei A. Serum Level of Homocysteine, Folate and Vitamin-B12 in Epileptic Patients Under Carbamazepine and Sodium Valproate Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran Red Crescent Med J*. 2013 Mar 5;15(3):249–53.
62. LoPinto-Khoury C, Mintzer S. Antiepileptic Drugs and Markers of Vascular Risk. *Curr Treat Options Neurol*. 2010 Jul;12(4):300–8.
63. Prior A, Laursen TM, Larsen KK, Johnsen SP, Christensen J, Andersen G, et al. Post-Stroke Mortality, Stroke Severity, and Preadmission Antipsychotic Medicine Use – A Population-Based Cohort Study. Chang AYW, editor. *PLoS ONE*. 2014 Jan 8;9(1):e84103.
64. Hackett ML, Pickles K. Part I: Frequency of Depression after Stroke: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *International Journal of Stroke*. 2014 Dec;9(8):1017–25.
65. Mitchell AJ, Sheth B, Gill J, Yadegarfar M, Stubbs B, Yadegarfar M, et al. Prevalence and predictors of post-stroke mood disorders: A meta-analysis and meta-regression of depression, anxiety and adjustment disorder. *General Hospital Psychiatry*. 2017 Jul;47:48–60.
66. Jørgensen TSH, Wium-Andersen IK, Wium-Andersen MK, Jørgensen MB, Prescott E, Maartensson S, et al. Incidence of Depression After Stroke, and Associated Risk Factors and Mortality Outcomes, in a Large Cohort of Danish Patients. *JAMA Psychiatry*. 2016 Oct 1;73(10):1032.
67. Towfighi A, Ovbiagele B, El Husseini N, Hackett ML, Jorge RE, Kissela BM, et al. Poststroke Depression: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. 2017 Feb [cited 2018 Oct 11];48(2). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.000000000000113>
68. Perrain R, Mekaoui L, Calvet D, Mas J-L, Gorwood P. A meta-analysis of poststroke depression risk factors comparing depressive-related factors versus others. *Int Psychogeriatr*. 2020 Nov;32(11):1331–44.
69. Shi Y, Xiang Y, Yang Y, Zhang N, Wang S, Ungvari GS, et al. Depression after minor stroke: Prevalence and predictors. *Journal of Psychosomatic Research*. 2015 Aug;79(2):143–7.

70. Taylor-Rowan M, Momoh O, Ayerbe L, Evans JJ, Stott DJ, Quinn TJ. Prevalence of pre-stroke depression and its association with post-stroke depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2019 Mar;49(4):685–96.
71. Rabat Y, Houeze R, Sagnier S, Olindo S, Poli M, Debruxelles S, et al. Association between neurological outcome and poststroke comorbid mood and anxiety disorders: A real-life experience. *Brain Behav* [Internet]. 2021 Jun [cited 2022 Jan 20];11(6). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/brb3.2158>
72. Rabat Y, Sibon I, Berthoz S. Implication of problematic substance use in poststroke depression: an hospital-based study. *Sci Rep*. 2021 Dec;11(1):13324.
73. Blöchl M, Meissner S, Nestler S. Does depression after stroke negatively influence physical disability? A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of Affective Disorders*. 2019 Mar;247:45–56.
74. Robinson RG, Jorge RE. Post-Stroke Depression: A Review. *AJP*. 2016 Mar;173(3):221–31.
75. Bartoli F, Lillia N, Lax A, Crocarno C, Mantero V, Carrà G, et al. Depression after Stroke and Risk of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke Research and Treatment*. 2013;2013:1–11.
76. Knapp P, Dunn-Roberts A, Sahib N, Cook L, Astin F, Kontou E, et al. Frequency of anxiety after stroke: An updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *International Journal of Stroke*. 2020 Apr;15(3):244–55.
77. Chun H-YY, Whiteley WN, Dennis MS, Mead GE, Carson AJ. Anxiety After Stroke: The Importance of Subtyping. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):556–64.
78. Menlove L, Crayton E, Kneebone I, Allen-Crooks R, Otto E, Harder H. Predictors of Anxiety after Stroke: A Systematic Review of Observational Studies. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2015 Jun;24(6):1107–17.
79. Goldfinger JZ, Edmondson D, Kronish IM, Fei K, Balakrishnan R, Tuhim S, et al. Correlates of Post-traumatic Stress Disorder in Stroke Survivors. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014 May;23(5):1099–105.
80. Garton AL, Gupta VP, Pucci JU, Couch CK, Connolly ES. Incidence and predictors of post-traumatic stress symptoms in a cohort of patients with intracerebral hemorrhage. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2020 Mar;190:105657.
81. Favrole P, Jehel L, Levy P, Descombes S, Muresan I-P, Manificier M-J, et al. Frequency and predictors of post-traumatic stress disorder after stroke: A pilot study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013 Apr;327(1–2):35–40.
82. Stein LA, Goldmann E, Zamzam A, Luciano JM, Messé SR, Cucchiara BL, et al. Association Between Anxiety, Depression, and Post-traumatic Stress Disorder and Outcomes After Ischemic Stroke. *Front Neurol*. 2018 Nov 2;9:890.
83. Kiphuth IC, Utz KS, Noble AJ, Köhrmann M, Schenk T. Increased Prevalence of Posttraumatic Stress Disorder in Patients After Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2014 Nov;45(11):3360–6.
84. Lee E-H, Kim J-W, Kang H-J, Kim S-W, Kim J-T, Park M-S, et al. Association between Anxiety and Functional Outcomes in Patients with Stroke: A 1-Year Longitudinal Study. *Psychiatry Investig*. 2019 Dec 25;16(12):919–25.
85. Zhang S, Wang A, Zhu W, Qiu Z, Zhang Z. Meta-analysis of risk factors associated with suicidal ideation after stroke. *Ann Gen Psychiatry*. 2022 Dec;21(1):1.
86. Koh DJ, Kim NY, Kim YW. Predictors of Depressive Mood in Patients With Isolated Cerebellar Stroke: A Retrospective Study. *Ann Rehabil Med*. 2016;40(3):412.
87. Stangeland H, Orgeta V, Bell V. Poststroke psychosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Aug;89(8):879–85.
88. Almeida OP, Xiao J. Mortality Associated with Incident Mental Health Disorders After

Stroke. Aust N Z J Psychiatry. 2007 Mar;41(3):274–81.

89. Allida S, Cox KL, Hsieh C-F, House A, Hackett ML. Pharmacological, psychological and non-invasive brain stimulation interventions for preventing depression after stroke. Cochrane Stroke Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2020 May 11 [cited 2022 Feb 2];2020(5). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003689.pub4>

90. Knapp P, Campbell Burton CA, Holmes J, Murray J, Gillespie D, Lightbody CE, et al. Interventions for treating anxiety after stroke. Cochrane Stroke Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2017 May 23 [cited 2022 Feb 2];2017(5). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008860.pub3>

91. Alexopoulos GS, Kakuma T. Clinically Defined Vascular Depression. Am J Psychiatry. 1997;4.

92. Jellinger KA. Pathomechanisms of Vascular Depression in Older Adults. IJMS. 2021 Dec 28;23(1):308.

II. Problématique.

Historiquement, l'évaluation du pronostic fonctionnel post-AVC des patients s'est intéressée au handicap moteur, souvent qualifié de handicap visible. Au cours des deux dernières décennies un intérêt croissant s'est manifesté pour l'évaluation du handicap considéré comme invisible tel que les troubles cognitifs et les troubles émotionnels dominés par l'anxiété et la dépression. Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, la consommation de substances addictives ainsi que certains régimes alimentaires sont associés à un risque accru d'AVC (article 1- Chapitre d'introduction).

Selon la théorie de l'automédication proposée par Khantzian certaines personnes ont recours à la consommation de substances pour lutter contre des symptômes d'anxiété ou de dépression, ou de stress (Khantzian, 1997). Cependant, cette « automédication », avec le temps et un usage régulier, peut devenir un véritable trouble lié à une substance ou trouble addictif. Or, s'il est déjà difficile pour un patient ayant une consommation de substance à usage « récréatif » de diminuer ou arrêter sa consommation de substances hédoniques sans aucune conséquence psychologique, cela peut devenir inenvisageable pour un patient diagnostiqué comme dépendant.

Notons que le risque d'AVC attribuable aux troubles liés à une substance ou troubles addictifs a fait l'objet de peu d'études. De même, l'influence de ces troubles sur la survenue du statut émotionnel post AVC est indéterminé.

Dans ce contexte et en se référant aux recommandations de la haute autorité de santé (HAS) concernant la prise en charge des facteurs de risque vasculaires, nous avons choisi d'orienter ce travail sur le profil addictif des patients victimes d'AVC à leur admission et son influence sur le statut émotionnel post-AVC. Ainsi l'hypothèse selon laquelle les patients avec des comportements addictifs antérieurs à l'AVC ont un risque accru d'avoir des niveaux élevés d'anxiété et/ou de dépression en post-AVC nous a paru cohérente et a motivé les différents travaux exposés tout au long de ce manuscrit.

La partie expérimentale de cette thèse s'articule autour de quatre études empiriques dont une étude de cas et une revue de littérature qui seront présentées sous la forme d'articles scientifiques à la suite desquels sont exposés des résultats complémentaires. Les quatre premiers articles sont issus de deux enquêtes épidémiologiques que nous avons mises en place dans le service de neuro-vasculaire du CHU de Bordeaux.

La **première étude** de cette thèse avait pour objectif principal de déterminer la proportion de patients ayant une comorbidité anxio-dépressive en post-AVC et d'en évaluer les principaux déterminants et notamment l'influence de la consommation de tabac.

La **seconde étude** s'est intéressée à l'influence des consommations problématiques de substances (tabac, alcool, cannabis) sur le devenir émotionnel des patients victimes d'AVC. Ce travail avait trois objectifs : i) décrire la proportion de patients ayant une ou plusieurs consommation(s) problématique(s) de substances telle que définies par des échelles de dépistage clinique standardisées, ii) déterminer la proportion de patients avec une symptomatologie dépressive en post AVC parmi ceux ayant été diagnostiqués comme présentant une consommation problématique de substances à leur admission et iii) déterminer l'existence d'un lien entre la sévérité et/ou l'évolution des consommations problématiques de substances et la symptomatologie dépressive retrouvée en post-AVC.

Le **troisième article** présente le cas d'une patiente jeune qui illustre l'impact des mauvaises habitudes alimentaires combinées à une consommation problématique de tabac dans le risque d'AVC.

La **troisième étude** a concerné l'exploration des comportements alimentaires de type addictifs dans la population de patients victimes d'AVC. Nous avons poursuivi trois objectifs : i) décrire la proportion de patients répondant au diagnostic d'addiction à l'alimentation (AA) tel que défini par l'outil de référence, ii) déterminer le nombre et la gravité des symptômes de cette AA et iii) explorer l'existence d'un lien entre la sévérité du profil d'AA et la présence de FDR vasculaires usuels. Des résultats supplémentaires sont ensuite présentés dont l'objectif étaient de déterminer s'il existait un lien entre l'AA et/ou la gravité du profil d'AA et les troubles émotionnels (anxiété et dépression) que l'on peut retrouver en post AVC.

La **quatrième étude** avait pour objectif de faire une revue de la littérature de l'apport des marqueurs d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) dans la prédiction de la réussite d'un sevrage au tabac.

III. Partie expérimentale.

Chapitre 1 - Détermination du lien entre les FDR vasculaires et la comorbidité anxio-dépressive retrouvée en post-AVC.

Introduction

L'accident vasculaire cérébrale est la première cause d'handicap acquis chez l'adulte et la principale cause neurologique en importance du coût par année de vie ajustée sur l'incapacité (Feigin et al., 2021; Johnson et al., 2019). Les patients victimes d'un AVC sont susceptibles de développer différentes complications telles que des troubles cognitifs et du sommeil, des mouvements anormaux, mais aussi des douleurs et des perturbations émotionnelles qui peuvent toutes constituer de facteurs potentiels de mauvais pronostic pour les patients (Hackett et al., 2014; Harrison & Field, 2015; Lai et al., 2018; Mehanna & Jankovic, 2013; Mijajlović et al., 2017). Les troubles émotionnels retrouvés en post-AVC pourraient être liés au potentiel handicap et/ à la survenue des complications post-AVC usuels.

Pour rappel, l'anxiété et la dépression post-AVC sont les deux plus grosses sources de détresse émotionnelle retrouvée en post-AVC. Parmi les différents prédicteurs de la dépression post AVC (D-PAVC) et/ou de l'anxiété post-AVC (A-PAVC) qui ont été mis en cause, on retrouve le fait d'avoir des antécédents de troubles de l'humeur et/ou anxieux des symptômes dépressifs ou anxieux à la phase aiguë, la gravité de l'AVC, le sexe féminin, ou encore plus récemment la consommation de tabac (Kutlubaev & Hackett, 2014; Perrain et al., 2020; Sibon et al., 2012). De plus, bien que les conséquences négatives de l'a D-PAVC ou l'A-PAVC sur le devenir des patients fassent l'objet de plusieurs études, et bien que les symptômes d'anxiété et de dépression soient extrêmement corrélés (Ayerbe et al., 2014; Hackett et al., 2014; Menlove et al., 2015; Rafsten et al., 2018), la prise en compte de la comorbidité anxio-dépressive et ses conséquences potentiellement plus importantes chez les patients victimes d'AVC, plutôt que chez ceux ayant une symptomatologie dépressive ou anxieuse isolée, est encore négligé dans la littérature.

Étant donné que la législation impose une consultation post-AVC entre 2 et 6 mois après la survenue des symptômes (<https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf/circ?id=39923>) et que cette consultation a pour objectif d'évaluer l'ensemble des complications motrices et non motrices post-AVC, il s'agit donc d'une occasion unique pour mener une évaluation multi-domaine permettant d'explorer les relations existantes entre la survenue des complications post-AVC et les difficultés émotionnelles.

Dans ce contexte, l'objectif de cette étude était de faire une analyse transversale des données recueillies au cours de la consultation post-AVC afin de déterminer les principales complications usuelles post-AVC associée à la présence d'une symptomatologie co-morbide anxio-dépressive.

Pour répondre à cette question, nous avons fait une analyse rétrospective des dossiers médicaux électroniques des patients évalués à la consultation post-AVC au CHU de Bordeaux entre le 01.01.2016 et 31.03.2019.


Les principales données recueillies étaient les suivantes : la sévérité de l'AVC évaluée par le NIHSS, l'indépendance fonctionnelle du patient évaluée par le mRS, le score obtenu à l'échelle Hospital Anxiety and Depression scale (HAD) évaluant la symptomatologie anxieuse et dépressive, ainsi que le score obtenu à l'échelle d'évaluation cognitive de Montréal (MoCA). Sur la base de l'interrogatoire clinique, les troubles du sommeil, la douleur ainsi que la fatigue ressentis, mais aussi les mouvements anormaux et la présence de trouble épileptique ont été recueillis. La consommation d'alcool et/ou de tabac et les autres facteurs de risque modifiables vasculaires ont également été collectés. Ces données ont été complétées par le recueil d'informations sur les caractéristiques initiales de l'AVC (sévérité, traitement de phase aiguë, mécanisme étiologique).

Nous nous sommes basés sur la HAD, outil de routine clinique, pour déterminer la présence d'une symptomatologie anxio-dépressive définie par la présence d'un score strictement supérieur à 7 pour chacun des sous-scores d'anxiété et de dépression. Puis nous avons dichotomisés les patients en fonction de la coexistence de la symptomatologie anxieuse et dépressive sous l'acronyme (PSED+) et de l'absence des deux symptomatologies sous l'acronyme (PSED-). Les patients avec l'une ou l'autre des symptomatologies isolément n'ont pas été pris en compte dans les analyses statistiques.

Des régressions logistiques multivariées ont été menées pour tester l'association entre le statut PSED+/PSED- et les complications post-AVC à partir des variables identifiées comme significativement différentes entre les deux groupes PSED+/PSED- lors des analyses univariées (Jamovi 1.1.9.).

Les résultats de cette étude ont fait l'objet d'un article publié dans le journal *Brain and Behavior*.

Association between neurological outcome and poststroke comorbid mood and anxiety disorders: A real-life experience

Yolaine Rabat PhD Fellow ¹  | Richard Houeze^{2,3} | Sharmila Sagnier MD^{1,2} |
Stephane Olindo MD² | Mathilde Poli MD² | Sabrina Debruxelles MD² | Pauline Renou MD² |
François Rouanet MD² | Sylvie Berthoz PhD^{1,4} | Igor Sibon MD, PhD^{1,2}

¹Univ. Bordeaux, CNRS, EPHE, INCIA, UMR 5287, Bordeaux, France

²CHU Bordeaux, Stroke Unit, Department of Neurology, Bordeaux, France

³Centre Hospitalier de la Police Républicaine, Cotonou, Bénin

⁴Department of Psychiatry for Adolescents and Young Adults, Institut Mutualiste Montsouris, Paris, France

Correspondence

Igor Sibon, Université de Bordeaux, INCIA CNRS UMR 5287, 146 Rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France.
Email: igor.sibon@chu-bordeaux.fr

Funding information

Yolaine Rabat is a PhD fellow funded by the Ministry of Research and Higher Education. This funder had no role in collection, analysis, interpretation of the data, writing the manuscript or the decision to submit it for publication.

Abstract

Introduction: Poststroke depression (PSD) and anxiety (PSA) are prevalent and have a strong impact on functional outcome. Beside stroke severity, little is known on their clinical determinants. This study investigated the association between stroke mechanism, neurological poststroke complications and remaining vascular risk factors and the presence of comorbid PSD and PSA, termed poststroke emotional distress (PSED).

Methods: This was a retrospective analysis of a prospectively compiled medical records database of consecutive patients evaluated during a follow-up visit 3- to 4-month poststroke. HAD scale was used to define PSED category (PSD+PSA vs. NoPSD+NoPSA). Stroke mechanism and poststroke complications were identified clinically or using appropriate scales. Their association with PSED was tested using a multivariate logistic regression model.

Results: The sample included 2,300 patients (male: 64.8%); 19% had a PSED and 56.39% were free of any depression or anxiety. The most frequent poststroke complications were fatigue/fatigability (58.4%), sleep problems (26.7%), and pain (20.4%). While no association was observed between PSED and stroke mechanism, higher functional disability (OR:1.572), lower cognitive abilities (OR:0.953), sleep problems (OR:2.334), pain (OR:1.478), fatigue/fatigability (OR:2.331), and abnormal movements (OR:2.380) were all independent risk factors. Persisting tobacco consumption (OR:1.360) was the only vascular significant risk factor.

Conclusions: The frequency of comorbid PSED remains high (1/5 patient) despite improved awareness of these conditions. The association between poststroke complications and the presence of PSED emphasizes the need for standardized neurological and psychological evaluations at follow-up. These results foster the need to improve the management of addictive behaviors to reduce the burden of PSED.

Equally contributors: Yolaine Rabat, Richard Houeze, Sylvie Berthoz and Igor Sibon

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2021 The Authors. *Brain and Behavior* published by Wiley Periodicals LLC

KEYWORDS

anxiety, cognition, depression, functional outcome, pain, sleep, stroke

1 | INTRODUCTION

Stroke is the main neurological cause of impaired quality-adjusted life years (GBD 2016 Stroke Collaborators, 2019). While the severity of neurological symptoms and related disability account for a large proportion of the loss of functional independence and impaired quality of life of the patients and their relatives, additional poststroke complications significantly contribute to exacerbate its consequence (Broussy *et al.*, 2019). Indeed, following stroke patients are prone to develop cognitive impairment, movement disorders, epileptic seizures, pain, sleep disorders, and emotional disturbances that are all potential sources of impaired functional outcome (Feyissa *et al.*, 2019; Hackett *et al.*, 2014; Harrison & Field, 2015; Lai *et al.*, 2018; Mehanna & Jankovic, 2013; Mijajlović *et al.*, 2017). To face this problem, the French health authorities have published in 2015 a decree indicating that every stroke patient should be evaluated 2 to 6 months after symptoms onset to assess the evolution of stroke symptoms and the occurrence of poststroke complications, in addition to address the questions of the stroke mechanism and efficacy and tolerance of stroke secondary prevention strategies (http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2015/08/cir_39923.pdf). Poststroke depression (PSD) and anxiety (PSA) represent the two main sources of poststroke emotional distress (PSED) (Robinson & Jorge, 2016; Towfighi *et al.*, 2017). With an incidence varying between 20% and 65% of stroke survivors depending upon the population studied, stroke characteristics and the method of assessment used, PSED is an important source of imbalance between stroke-related neurological disability and the severity of impaired quality of life. While this negative outcome is strongly related to the severity of PSD and PSA and might even be more significant among patients having comorbid mood and anxiety disorders, this issue is overlooked. Several predictors of poststroke depression (PSD) and anxiety (PSA) have been consistently reported in the literature including younger age, female gender, a previous history of mood and/or anxiety disorders, a previous history of stroke, stroke-induced severity of disability and aphasia, early depressive symptoms, and tobacco consumption (Almhdawi *et al.*, 2020; Kutlubaeve & Hackett, 2014; Perrain *et al.*, 2020). The benefit of early selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) medication in the prevention of PSED has not been demonstrated unequivocally (Kim *et al.*, 2017; Villa *et al.*, 2018). Although an increased bleeding risk with SSRIs was suggested by retrospective studies, 3 large sample-sized randomized studies performed among stroke patients (FOCUS, AFFINITY, and EFFECTS) did not confirm this suggestion. These studies have, however, emphasized two main points: first, the tolerance of SSRI is questionable, with a potential higher risk of bone fracture, hyponatremia, or epileptic seizure; and second, the use of SSRI seems to be associated with a lower incidence of depression. Altogether these

data suggest that a better selection of stroke patients with a high risk of PSED and low risk of SSRI-related complications is mandatory before starting these treatments. In addition, the benefit of pharmacological treatments in patients with identified PSED is variable across subjects, suggesting that these emotional symptoms might encompass several mechanisms. In this context, the association between poststroke complications and the presence of comorbid PSD and PSA (PSED) has been under-investigated so far.

The aim of this study was thus to investigate in a stroke population evaluated at the 3-month follow-up visit the main determinants of stroke outcome associated with the presence of comorbid mood and anxiety disorders, a condition that we defined as poststroke emotional distress (PSED).

2 | MATERIAL AND METHODS

2.1 | Study design and ethics

This was a retrospective analysis of available electronic health records (EHR) from consecutive patients evaluated during a standard care poststroke follow-up visit performed at Bordeaux University Hospital 3 to 4 months from the time of stroke hospitalization. The study population is part of the ObA2 regional cohort (National commission for data protection CNIL authorization n°911201) and each patient provided oral consent for the use of clinical, biological, and imaging data as collected in standard care. The study protocol and procedure for obtaining informed consent complied with the Helsinki declaration.

2.2 | Sampling & study variables

This naturalistic study used a convenience sampling from stroke patients treated between the 1st of January 2016 and the 31st of March 2019. The main inclusion criteria were as follows: history of ischemic or hemorrhagic stroke confirmed on MRI or CT scan performed at symptoms onset (3 to 4 months before the follow-up visit), age over 18 years old. Data were abstracted from Bordeaux University Hospital EHR system and included NIH stroke scale (NIHSS, [Brott *et al.*, 1989]) modified Rankin scale (mRs, [van Swieten *et al.*, 1988]), Hospital Anxiety-Depression scale (HAD, [Zigmond & Snaith, 1983]), and Montreal Cognitive assessment (MoCA, [Nasreddine *et al.*, 2005]) scale, demographic characteristics, vascular risk factors (hypertension, diabetes mellitus, obesity, alcohol, and tobacco consumption), history of previous stroke or TIA, history of heart disease (including ischemic heart disease, atrial fibrillation, and heart insufficiency), acute treatment (intravenous thrombolysis or endovascular therapy), and stroke mechanism according to the

TOAST classification (Adams *et al.*, 1993), and the presence or absence of pain, fatigue/fatigability, sleep problems, spasticity, abnormal movements, and de-novo epilepsy at the follow-up neurological evaluation.

2.3 | Study population

Based on the findings from Bjelland *et al.* (Bjelland *et al.*, 2002) as well as those from Burton & Tyson (Burton & Tyson, 2015) systematic review of mood screening tools for stroke survivors, the HAD was considered a satisfactory compromise in terms of clinical utility to screen for depression and anxiety in clinical routine in January 2016. The presence of PSD and PSA was defined, respectively, by an HAD-Depression subscore and HAD-Anxiety subscore greater than 7 (Zigmond & Snaith, 1983). Emotional status at follow-up was dichotomized into a binary category (PSED+ vs. PSED-) based on the coexistence of these HAD defined PSD and PSA (PSED+) versus the absence of both (PSED-).

2.4 | Statistical analyses

Quantitative variables were described using means, standard deviations (*SD*), and range values. Qualitative variables were described using counts and proportions.

Between-group comparisons by emotional status at follow-up (PSED+ vs. PSED-) were conducted with univariate analyses using Mann-Whitney and Chi2 for, respectively, quantitative (as their distribution was not normal) and qualitative variables.

The association between PSED and poststroke complications at 3 months was tested using a multivariate logistic regression model. The variables found to significantly distinguish the two groups in the univariate analyses were entered in the model; a $p < .05$ was considered statistically significant. All the statistical analyses were conducted using Jamovi 1.1.9.

3 | RESULTS

The study flowchart is illustrated in Figure 1.

Out of the 2,642 records of patients evaluated at the 3-month poststroke follow-up visit during the study period, 2,300 (mean age 66.8 ± 15.1 ; 63.0% men) filled the predefined inclusion criteria and had no missing variables of interest.

Among these 2,300 patients, and according to the standard HAD cut-off scores for depression and anxiety caseness, 28.0% had isolated PSD, 34.7% had isolated PSA, and 19% had comorbid depression and anxiety disorders (PSED+), leaving 56.39% of the population free of any these conditions (PSED-).

Only the PSED+ and PSED- participants were kept for the remaining analyses. Their main socio-demographic and clinical characteristics are presented in Table 1. The majority of the overall sample

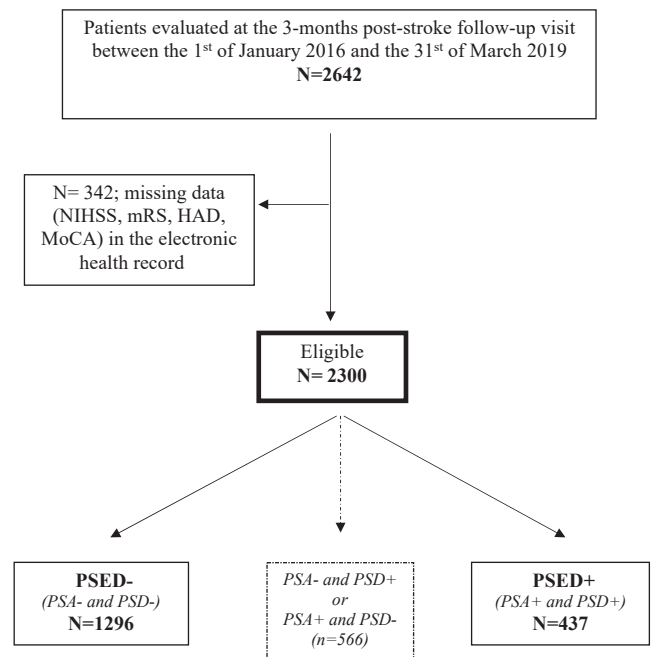


FIGURE 1 Study flowchart. PSA+ = Poststroke anxiety (HAD-Anxiety ≥ 8); PSA- = No Poststroke anxiety (HAD-Anxiety ≤ 7); PSD+ = Poststroke depression (HAD-Depression ≥ 8); PSD- = No Poststroke depression (HAD-Depression ≤ 7); PSED, Poststroke Emotional Distress.

was of male gender, with a level of education of less than 12 years, had a first-ever stroke, a cerebral infarction and had hypertension. At the follow-up visit, on average, the overall sample had a NIHSS of 1.23 ± 2.62 , a mRs of 1.39 ± 1.28 , a MoCA of 25.9 ± 4.21 , and a HAD total score of 10.7 ± 8.40 . Moreover, 36.2% had a persisting tobacco consumption and 13.1% had a persisting risky alcohol consumption. The most frequent poststroke complications were fatigue/fatigability (58.4%), sleep problems (26.7%), and pain (20.4%). Compared to the PSED- group, PSED+ subjects were younger (mean difference of -1.36 ; Cohen's $d = -0.09$), more frequently female ($p < .001$; Cramer's $V = 0.11$), had more frequently a previous history of TIA ($p = .015$; Cramer's $V = 0.06$) but a first-ever stroke ($p = .033$; Cramer's $V = 0.05$) and had more frequently a persisting tobacco consumption ($p = .015$; Cramer's $V = 0.06$), while no difference was observed in terms of other vascular risk factors and stroke mechanism. Neurological evaluation at follow-up demonstrated that PSED+ patients had higher levels of symptom severity (NIHSS mean difference of 0.75; Cohen's $d = 0.29$), more severe functional disability (mRs mean difference of 0.78; Cohen's $d = 0.63$), lower cognitive abilities (MoCA mean difference of -1.25 ; Cohen's $d = -0.30$), and more frequently reported experiencing pain ($p < .001$; Cramer's $V = 0.16$), fatigue/fatigability ($p < .001$; Cramer's $V = 0.20$), sleep problems ($p < .001$; Cramer's $V = 0.21$), and abnormal movements ($p < .002$; Cramer's $V = 0.07$).

Multivariate analysis (Table 2) demonstrated that younger age (OR: 0.987), female gender (OR: 1.426), history of TIA (OR: 1.744), persisting tobacco consumption (OR: 1.360), higher functional disability (OR: 1.572), lower cognitive abilities (OR: 0.953), and

TABLE 1 Sample characteristics and univariate comparisons by poststroke emotional status

	All (<i>n</i> = 1733)	PSED- (<i>n</i> = 1,297)	PSED+ (<i>n</i> = 437)	<i>p</i> -value
Demographic & Clinical characteristics				
Age, <i>m</i> ± <i>SD</i>	66.8 ± 14.9	67.13 ± 15.03	65.81 ± 14.65	0.028
Level of education <12y, <i>N</i> (%)	1,302 (75.1%)	981 (75.6%)	321 (73.5%)	0.362
Male, <i>N</i> (%)	1,124 (64.8%)	880 (67.8%)	244 (55.8%)	<0.001
First ever stroke, <i>N</i> (%)	1,473 (84.9%)	1,088 (83.9%)	385 (88.1%)	0.033
Previous TIA, <i>N</i> (%)	105 (6.1%)	68 (5.2%)	37 (8.5%)	0.015
Phasic disorder, <i>N</i> (%)	150 ^a (18.8%)	112 (18.4%) (<i>n</i> = 608)	38 (19.8%) (<i>n</i> = 192)	0.671
NIHSS at onset, <i>m</i> ± <i>SD</i> (range) (<i>n</i> = 1622)	3.43 ± 4.77	3.43 ± 4.72 (0–29)	3.45 ± 4.94 (0–32)	0.748
IVT, <i>N</i> (%)	277 ^b (25.4%)	195 (23.9%) (<i>n</i> = 816)	82 (29.9%) (<i>n</i> = 274)	0.047
EVT, <i>N</i> (%)	76 (4.4%)	59 (4.5%)	17 (3.9%)	0.561
Stroke type, <i>N</i> (%)				
Ischemic Stroke	1,275 (73.5%)	958 (73.9%)	317 (72.5%)	0.839
Hemorrhagic Stroke	329 (19.0%)	244 (18.8%)	85 (19.5%)	
TIA	130 (7.5%)	95 (7.3%)	35 (8.0%)	
Vascular risk factors (admission), <i>N</i> (%)				
Hypertension	985 (56.8%)	734 (56.6%)	251 (57.4%)	0.758
Dyslipidemia	665 (38.4%)	504 (38.9%)	161 (36.8%)	0.453
Diabetes	337 (19.4%)	252 (19.4%)	85 (19.5%)	0.992
Obesity	235 (13.6%)	167 (12.9%)	68 (15.6%)	0.156
Peripheral arterial disease, <i>N</i> (%)	74 (4.3%)	50 (3.9%)	24 (5.5%)	0.143
Heart disease, <i>N</i> (%)	404 (23.3%)	99 (22.7%)	305 (23.5%)	0.713
3-month poststroke evaluation				
NIHSS, <i>m</i> ± <i>SD</i> (range)	1.23 ± 2.62	1.05 ± 2.53 (0–23)	1.79 ± 2.80 (0–17)	<0.001
MoCA, <i>m</i> ± <i>SD</i> (range)	25.9 ± 4.21	26.17 ± 4.02 (2–30)	24.92 ± 4.62 (3–30)	<0.001
mRS, <i>m</i> ± <i>SD</i> (range)	1.39 ± 1.28	1.19 ± 1.14 (0–5)	1.97 ± 1.48 (0–12)	<0.001
Fatigue, <i>N</i> (%)	1,013 (58.4%)	684 (52.7%)	329 (75.3%)	<0.001
Pain, <i>N</i> (%)	354 (20.4%)	216 (16.7%)	138 (31.6%)	<0.001
Sleep problems, <i>N</i> (%)	453 (26.7%)	277 (21.4%)	186 (42.6%)	<0.001
Epilepsy, <i>N</i> (%)	12 (0.7%)	7 (0.5%)	5 (1.1%)	0.187
Abnormal movements, <i>N</i> (%)	33 (1.9%)	17 (1.3%)	16 (3.7%)	0.002
Consumption at follow-up <i>N</i> (%)				
Alcohol consumption	228 (13.1%)	168 (13.0%)	60 (13.7%)	0.678
Tobacco consumption	627 (36.2%)	447 (34.5%)	180 (41.2%)	0.011
Poly consumption	178 (25.7%) ^c	123 (24.6%) (<i>n</i> = 501)	55 (28.8%) (<i>n</i> = 191)	0.253
HAD total, <i>m</i> ± <i>SD</i> (range)	10.7 ± 8.40	6.41 ± 3.42 (0–14)	23.61 ± 4.89 (16–42)	<0.001
HAD Anxiety, <i>m</i> ± <i>SD</i> (range)	5.86 ± 4.29	3.76 ± 2.04 (0–7)	12.08 ± 2.98 (8–21)	<0.001
HAD Depression, <i>m</i> ± <i>SD</i> (range)	4.89 ± 4.50	2.65 ± 2.06 (0–7)	11.52 ± 2.96 (8–21)	<0.001
Antidepressant treatment, <i>N</i> (%)	474 ^d (29.1%)	358 (29.5%) (<i>n</i> = 1,215)	117 (28.1%) (<i>n</i> = 416)	0.604

Abbreviations: EVT, Endovascular Treatment; HAD, Hospital Anxiety and Depression Scale; IVT, Intravenous Thrombolysis; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; TIA, Transient Ischemic Attack.

Heart disease = atrial fibrillation and/or heart failure and/or ischemic heart disease

Polyconsumption = more than one substance among tobacco, alcohol, and cannabis

^a*n* = 800

^b*n* = 1,090

^c*n* = 692

^d*n* = 1631

experiencing sleep problems (OR: 2.334), pain (OR: 1.478), fatigue/fatigability (OR: 2.331), and abnormal movements (OR: 2.380) were all independently associated with the presence of PSED at the follow-up visit. Conversely, NIHSS severity and a previous history of stroke did not remain significantly associated with the presence of PSED.

4 | DISCUSSION

This study, which was performed in a large cohort of stroke patients evaluated in the setting of the daily clinical practice of a planned poststroke follow-up visit, highlighted four main results: (a) the presence of comorbid poststroke depression and anxiety, a condition we

TABLE 2 Multivariate analysis of the 3-month poststroke emotional status (PSED+ vs. PSED−)

Predictor	Estimate	SE	Z	<i>p</i>	Odds ratio	95% CI
Age	−0.13	0.00	−2.85	.004	0.987	0.98–1.00
Gender (Women-)	0.35	0.13	2.82	.005	1.426	1.12–1.82
Previous TIA (Yes-No)	0.56	0.23	2.37	.018	1.744	1.10–2.76
Previous stroke (Yes-No)	−0.33	0.18	−1.81	.070	0.722	0.51–1.03
NIHSS	−0.03	0.03	−1.03	.302	0.973	0.92–1.02
mRs	0.45	0.07	6.75	<.001	1.572	1.38–1.79
MoCA	−0.05	0.01	−3.38	<.001	0.953	0.93–0.98
Tobacco consumption (Yes-No)	0.27	0.13	2.02	.044	1.306	1.01–1.69
Sleep problems (Yes-No)	0.85	0.13	6.60	<.001	2.334	1.82–3.00
Pain (Yes-No)	0.39	0.14	2.74	.006	1.478	1.12–1.95
Fatigue (Yes-No)	0.85	0.14	6.32	<.001	2.331	1.79–3.03
Abnormal movements (Yes-No)	0.86	0.40	2.18	.029	2.380	1.09–5.17

Abbreviations: MoCA, Montreal Cognitive Assessment; mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; TIA, Transient Ischemic Attack.

termed poststroke emotional distress (PSED), was observed in about one in five patients, (b) stroke subtypes and mechanism were not associated with PSED, (c) most of the poststroke complications were independently associated with the presence of PSED, and (d) persisting tobacco consumption was the only vascular risk factor associated with PSED.

The prevalence of poststroke emotional distress we observed highlights that despite a growing literature on the risk to develop poststroke affective disorders, knowledge about early predictors, and data supporting the efficacy of antidepressant, a large number of patients still present PSED at follow-up and this complication remains undertreated (Ladwig *et al.*, 2018). These data should represent a call to health authorities and clinicians to optimize the follow-up of stroke patients in the first weeks of stroke symptoms onset to improve the early detection and management of emotional disturbances. To this purpose, the development of new tools such as mobile applications already developed in the field of mental disorders to monitor patients will have to be explored (Jean *et al.*, 2013; Johnson *et al.*, 2009). These tools might even be more advisable to be used among patients with known early predictors such as young age, female gender, and more severe neurological deficit. Interestingly, our study also confirmed the strong association between a previous history of TIA and the presence of emotional disturbances at follow-up (Kahlon & Nasrallah, 2019). Conversely, a trend for an opposite effect on PSED was observed for those who had a history of previous stroke. The interpretation of this result is questionable but it might be considered that those having a TIA will experience a fear of developing a new

cerebrovascular event, potentially leading to a physical disability, lowering their threshold to develop affective disorders, while those with a history of stroke have already developed some resilience capabilities that reduce the emotional impact of a new stroke. Qualitative studies comparing the narratives of TIA and stroke patients could help to learn more on this issue.

Interestingly, we did not observe different rates of PSED depending on stroke mechanism, including cryptogenic stroke. This result suggests that most of the patients have less difficulties coping with the uncertainty about the cause of stroke compared to the strong impact of stroke-related disability on daily-life functioning. Yet, together with clinical data, several reports have described a potential role of biological and radiological biomarkers, such as stroke localization (Douven *et al.*, 2017; Sutoko *et al.*, 2020), on PSED. The role of these parameters on top of clinical data will thus deserve further analysis.

Although the early predictors of poststroke depression and anxiety have been previously investigated—including clinical, radiological, and biological factors (Nickel & Thomalla, 2017; Perrain *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2018)—, few studies focused on the association between poststroke neurological complications and mood and anxiety disorders and even less as regards their comorbidity. Herein, we observed a strong association between the presence of PSED and the severity of physical disability and cognitive impairment but also the presence of sleep, pain, and movement problems. New tools have been developed to estimate the patient unmet needs, such as the Longer-term Unmet Needs after Stroke questionnaire (LUNS, [Groeneveld *et al.*, 2018]), which provide information that could

help to deflect the patients' recovery trajectory. Here again, regular assessments of the patients' type and level of unmet needs using mobile technologies could help to tailor a personalized care program. The association between functional dependency and PSED has been reported in several studies (Perrain *et al.*, 2020; Towfighi *et al.*, 2017). Interestingly, if baseline NIHSS scores did not differ between the two groups, NIHSS at follow-up did, but we observed no significant independent association between the NIHSS measured at follow-up and the presence of PSED in the multivariate analysis. This result strongly suggests that more than the symptoms severity itself, consequences on daily-life activities are crucial factors and might indicate the difficulties of stroke patients to cope with these restrictions (Broussy *et al.*, 2019).

The strong association between pain, whatever its location, and PSED is also in accordance with previous publications that demonstrated the negative impact of pain on stroke survivors' functional and mood outcome (Harrison & Field, 2015). Although the attention paid to pain by stroke patients might be increased by PSED, this finding highlights the need to incite the systematic evaluation of pain in stroke patients to provide specific management that might be more efficient than antidepressants alone on mood outcome.

As regards sleep disturbances and impaired cognition, all these manifestations are part of the depression or anxiety symptomatology so we cannot rule out that the significance of the association was a pure construct. However, we have to consider the bidirectional relationship between these variables and PSED. Indeed primary sleep disorders such as obstructive sleep apnea syndrome or vascular cognitive impairment are independent sources of impaired mood (Douven *et al.*, 2018; Vanek *et al.*, 2020). These strong associations still reinforce the need of a standardized evaluation of each potential source of PSED in order to optimize their pharmacological and nonpharmacological management.

In addition, the presence of movement disorders was also significantly associated with PSED. Unfortunately, this entity regrouped parkinsonism and movement disorders such as tremor or dystonia, which limited the interpretation of this finding. The severity of post-stroke movement disorders is usually low and not supposed to be a direct source of PSED. Therefore, two main mechanisms can explain this association: the presence of apathy, which is often present in parkinsonism, and side effects related to antidepressant. These hypotheses will have to be more deeply investigated in further studies.

Together with neurological complications, we also observed that persisting tobacco consumption at stroke follow-up visit was the only vascular risk factor associated with the presence of PSED. Over one third of the sample was concerned by this addictive behavior. This result is in line with the recent review from Perrain *et al.* that found an increased risk to develop poststroke depression among smokers (Perrain *et al.*, 2020). Stroke patients are routinely asked about their consummatory behaviors in clinical practice and the frequency of current smokers, alcohol drinkers, and, more recently, cannabis users are regularly reported in the demographic characteristics of stroke cohorts. While the association between the intensity of substance use (quantities) and the risk of stroke has been demonstrated

(Falkstedt *et al.*, 2017; O'Donnell *et al.*, 2016), the level of dependence to these substances is almost never reported though it might be a major limit in the quitting process that is systematically recommended in stroke secondary prevention. This observation suggests that patients who were not able to stop their consumption despite strong clinical advice and the use of nicotine replacement therapies (which usually correspond to those with a higher dependence to nicotine and related addiction) are more prone to develop PSED. This result is in line with the self-medication hypothesis that conceptualizes addictions as "emotional anesthetics" (Khantzian, 1997) and strongly supports the need to conduct deeper evaluation of substance abuse in stroke patients to identify those with addictive behaviors that would require specific management.

Some results of the present study should be interpreted cautiously due to several limitations. First, although a large number of patients evaluated at the poststroke follow-up visit were included in this study, those with severe aphasia or cognitive disorders who were unable to perform cognitive and emotional evaluations were excluded, which limits the generalizability of the results. Second, prestroke history of affective disorders and the emotional reaction in subacute stroke phase, which are two strong predictors of poststroke depression and/or anxiety (Sibon *et al.*, 2012), were not recorded systematically. However, this study did not focus on the predictors of mood problems but on the association between post-stroke neurological complications and psychological outcome therefore limiting the influence of these variables. Third, in addition to poststroke depression and fatigue, apathy is nowadays considered as an independent poststroke entity (Ferro *et al.*, 2016) with specific consequences on stroke outcome. Because depression, fatigue, and apathy syndromes share some features, such as loss of energy or physical or mental slowing, we cannot exclude a misclassification of some patients. The role of apathy syndrome on stroke outcome on top of PSED and fatigue will require further investigations. Moreover, the classification of PSED was based on the results of the HAD score while the most appropriate approach for establishing a diagnosis of PSD or PSA should be a (semi-)structured interview based on the clinical criteria listed in the standard classifications (DSM or ICD). Unfortunately, given our naturalistic setting, this evaluation was not possible due to limited human resources and our results strengthen the need to reinforce the healthcare system to optimize the management of stroke patients. Finally, we did not use standardized tools to quantify the dependence to substance use, therefore, limiting the interpretation of some results.

To conclude, this study confirms the high frequency of PSED at stroke follow-up visit and illustrates the complex mechanisms of neuropsychological complications. A standardized evaluation of each poststroke complication and specific treatment combined to an evaluation of comorbid psychiatric disorders, such as substance use disorder, should become a standard of care to optimize post-stroke neuropsychological management. This would allow a better identification of the determinants of PSED and an improvement of their therapeutic management, which will in turn reduce the societal burden of this complication.

CONFLICT OF INTEREST

Igor Sibon has received fees for editorial activities with Elsevier, has served as advisor for Servier and Boehringer Ingelheim, has received teaching honoraria from Medtronic and Bayer, as well as research support from the University Hospital Bordeaux and the French Health Ministry. Sylvie Berthoz has received fees for editorial activities with Elsevier.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Richard Houeze designed the study, acquired data, and wrote the first draft of the manuscript. Sagnier Sharmila, Olindo Stephane, Mathilde, Debruxelles Sabrina, and Rouanet François acquired data. Yolaine Rabat analyzed and interpreted the data, drafted the manuscript for intellectual content. Sylvie Berthoz and Igor Sibon designed and conceptualized the study, analyzed and interpreted the data, drafted and revised the manuscript for the intellectual content.

INFORMED CONSENT AND PATIENT DETAILS

Patients provided oral consent and no personal details are included in any parts of the manuscript. All data were obtained in routine care in agreement with the Bordeaux University Hospital ethical review committee (approval ref GP-CE- 2020–13). All the participants of the study were included in the "Observatoire Aquitain des AVC3" (ObA2 registry) supervised by the regional health agency of Nouvelle Aquitaine and having the requested authorization (National commission for data protection CNIL n°911201).

PEER REVIEW

The peer review history for this article is available at <https://publons.com/publon/10.1002/brb3.2158>.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data and material that support the findings of this study can be accessed by reasonable request from the corresponding author.

ORCID

Yolaine Rabat  <https://orcid.org/0000-0002-1244-0535>

REFERENCES

- Adams, H. P., Bendixen, B. H., Kappelle, L. J., Biller, J., Love, B. B., Gordon, D. L., & Marsh, E. E. (1993). Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke*, *24*(1), 35–41. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.1.35>
- Almhdawi, K. A., Alazrai, A., Kanaan, S., Shyyab, A. A., Oteir, A. O., Mansour, Z. M., & Jaber, H. (2020). Post-stroke depression, anxiety, and stress symptoms and their associated factors: A cross-sectional study. *Neuropsychological Rehabilitation*, *1–14*. <https://doi.org/10.1080/09602011.2020.1760893>
- Bjelland, I., Dahl, A. A., Haug, T. T., & Neckelmann, D. (2002). The validity of the hospital anxiety and depression scale an updated literature review. *Journal of Psychosomatic Research*, *52*(2), 69–77. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(01\)00296-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(01)00296-3)
- Brott, T., Adams, H. P., Olinger, C. P., Marler, J. R., Barsan, W. G., Biller, J., Spilker, J., Holleran, R., Eberle, R., & Hertzberg, V. (1989). Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale. *Stroke*, *20*(7), 864–870. <https://doi.org/10.1161/01.str.20.7.864>
- Broussy, S., Saillour-Glenisson, F., García-Lorenzo, B., Rouanet, F., Lesaine, E., Maugeais, M., Aly, F., Glize, B., Salamon, R., & Sibon, I. (2019). Sequelae and quality of life in patients living at home 1 year after a stroke managed in stroke units. *Frontiers in Neurology*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00907>
- Burton, L.-J., & Tyson, S. (2015). Screening for mood disorders after stroke: A systematic review of psychometric properties and clinical utility. *Psychological Medicine*, *45*(1), 29–49. <https://doi.org/10.1017/S0033291714000336>
- Douven, E., Köhler, S., Rodriguez, M. M. F., Staals, J., Verhey, F. R. J., & Aalten, P. (2017). Imaging markers of post-stroke depression and apathy: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology Review*, *27*(3), 202–219. <https://doi.org/10.1007/s11065-017-9356-2>
- Douven, E., Köhler, S., Schievink, S. H. J., van Oostenbrugge, R. J., Staals, J., Verhey, F. R. J., & Aalten, P. (2018). Baseline vascular cognitive impairment predicts the course of apathetic symptoms after stroke: The CASPER study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *26*(3), 291–300. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.09.022>
- Falkstedt, D., Wolff, V., Allebeck, P., Hemmingsson, T., & Danielsson, A.-K. (2017). Cannabis, tobacco, alcohol use, and the risk of early stroke: A population-based cohort study of 45,000 Swedish men. *Stroke*, *48*(2), 265–270. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015565>
- Ferro, J. M., Caeiro, L., & Figueira, M. L. (2016). Neuropsychiatric sequelae of stroke. *Nature Reviews Neurology*, *12*(5), 269–280. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2016.46>
- Feyissa, A. M., Hasan, T. F., & Meschia, J. F. (2019). Stroke-related epilepsy. *European Journal of Neurology*, *26*(1), 18–e3. <https://doi.org/10.1111/ene.13813>
- GBD 2016 Stroke Collaborators. (2019). Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *The Lancet. Neurology*, *18*(5), 439–458. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30034-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30034-1)
- Groeneveld, I. F., Arwert, H. J., Goossens, P. H., & Vliet Vlieland, T. P. M. (2018). The longer-term unmet needs after stroke questionnaire: Cross-cultural adaptation, reliability, and concurrent validity in a Dutch population. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association*, *27*(1), 267–275. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.08.043>
- Hackett, M. L., Köhler, S., O'Brien, J. T., & Mead, G. E. (2014). Neuropsychiatric outcomes of stroke. *The Lancet Neurology*, *13*(5), 525–534. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70016-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70016-X)
- Harrison, R. A., & Field, T. S. (2015). Post stroke pain: Identification, assessment, and therapy. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, *39*(3–4), 190–201. <https://doi.org/10.1159/000375397>
- Jean, F. A. M., Swendsen, J. D., Sibon, I., Fehér, K., & Husky, M. (2013). Daily life behaviors and depression risk following stroke: A preliminary study using ecological momentary assessment. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *26*(3), 138–143. <https://doi.org/10.1177/0891988713484193>
- Johnson, E. I., Sibon, I., Renou, P., Rouanet, F., Allard, M., & Swendsen, J. (2009). Feasibility and validity of computerized ambulatory monitoring in stroke patients. *Neurology*, *73*(19), 1579–1583. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c0d466>
- Kahlon, C. K., & Nasrallah, H. A. (2019). Bidirectional relationship between transient ischemic attacks and depression: A review. *Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, *31*(3), 214–220.
- Khantzian, E. J. (1997). The self-medication hypothesis of substance use disorders: A reconsideration and recent applications. *Harvard Review of Psychiatry*, *4*(5), 231–244. <https://doi.org/10.3109/10673229709030550>

- Kim, J. S., Lee, E.-J., Chang, D.-I., Park, J.-H., Ahn, S. H., Cha, J.-K., Heo, J. H., Sohn, S.-I., Lee, B.-C., Kim, D.-E., Kim, H. Y., Kim, S., Kwon, D.-Y., Kim, J., Seo, W.-K., Lee, J., Park, S.-W., Koh, S.-H., Kim, J. Y., & Choi-Kwon, S. (2017). Efficacy of early administration of escitalopram on depressive and emotional symptoms and neurological dysfunction after stroke: A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *The Lancet Psychiatry*, *4*(1), 33–41. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30417-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30417-5)
- Kutlubae, M. A., & 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: Research. *International Journal of Stroke*, *9*(8), 1026–1036. <https://doi.org/10.1111/ijvs.12356>
- Ladwig, S., Zhou, Z., Xu, Y., Wang, X., Chow, C. K., Werheid, K., & Hackett, M. L. (2018). Comparison of treatment rates of depression after stroke versus myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis of observational data. *Psychosomatic Medicine*, *80*(8), 754–763. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000632>
- Lai, J., Harrison, R. A., Plecash, A., & Field, T. S. (2018). A narrative review of persistent post-stroke headache—A new entry in the international classification of headache disorders. *Headache*, *58*(9), 1442–1453. <https://doi.org/10.1111/head.13382>
- Mehanna, R., & Jankovic, J. (2013). Movement disorders in cerebro-vascular disease. *The Lancet Neurology*, *12*(6), 597–608. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70057-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70057-7)
- Mijajlović, M. D., Pavlović, A., Brainin, M., Heiss, W.-D., Quinn, T. J., Ihle-Hansen, H. B., Hermann, D. M., Assayag, E. B., Richard, E., Thiel, A., Kliper, E., Shin, Y.-I., Kim, Y.-H., Choi, S. H., Jung, S., Lee, Y.-B.,
- Sinanović, O., Levine, D. A., Schlesinger, I., ... Bornstein, N. M. (2017). Post-stroke dementia—A comprehensive review. *BMC Medicine*, *15*(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0779-7>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The montreal cognitive assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*(4), 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Nickel, A., & Thomalla, G. (2017). Post-stroke depression: Impact of lesion location and methodological limitations—A topical review. *Frontiers in Neurology*, *8*, 498. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00498>
- O'Donnell, M. J., Chin, S. L., Rangarajan, S., Xavier, D., Liu, L., Zhang, H., Rao-Melacini, P., Zhang, X., Pais, P., Agapay, S., Lopez-Jaramillo, P., Damasceno, A., Langhorne, P., McQueen, M. J., Rosengren, A., Dehghan, M., Hankey, G. J., Dans, A. L., Elsayed, A., ... Yusuf, S. (2016). Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): A case-control study. *The Lancet*, *388*(10046), 761–775. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30506-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30506-2)
- Perrain, R., Mekaoui, L., Calvet, D., Mas, J.-L., & Gorwood, P. (2020). A meta-analysis of poststroke depression risk factors comparing depressive-related factors versus others. *International Psychogeriatrics*, *1–14*. <https://doi.org/10.1017/S1041610219002187>
- Robinson, R. G., & Jorge, R. E. (2016). Post-stroke depression: A review. *American Journal of Psychiatry*, *173*(3), 221–231. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15030363>
- Sibon, I., Lassalle-Lagadec, S., Renou, P., & Swendsen, J. (2012). Evolution of depression symptoms following stroke: A prospective study using computerized ambulatory monitoring. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, *33*(3), 280–285. <https://doi.org/10.1159/000334663>
- Sutoko, S., Atsumori, H., Obata, A., Funane, T., Kandori, A., Shimonaga, K., Hama, S., Yamawaki, S., & Tsuji, T. (2020). Lesions in the right Rolandic operculum are associated with self-rating affective and apathetic depressive symptoms for post-stroke patients. *Scientific Reports*, *10*(1), 20264. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77136-5>
- Towfighi, A., Ovbiagele, B., El Hussein, N., Hackett, M. L., Jorge, R. E., Kissela, B. M., Mitchell, P. H., Skolarus, L. E., Whooley, M. A., Williams, L. S., American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, & Council on Quality of Care and Outcomes Research. (2017). Post stroke depression: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, *48*(2), e30–e43. <https://doi.org/10.1161/STR.000000000000113>
- van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H. J., & van Gijn, J. (1988). Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, *19*(5), 604–607. <https://doi.org/10.1161/01.STR.19.5.604>
- Vanek, J., Prasko, J., Genzor, S., Ociskova, M., Kantor, K., Holubova, M., Slepceky, M., Nesnidal, V., Kolek, A., & Sova, M. (2020). Obstructive sleep apnea, depression and cognitive impairment. *Sleep Medicine*, *72*, 50–58. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.03.017>
- Villa, R. F., Ferrari, F., & Moretti, A. (2018). Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment. *Pharmacology & Therapeutics*, *184*, 131–144. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.11.005>
- Wang, Z., Shi, Y., Liu, F., Jia, N., Gao, J., Pang, X., & Deng, F. (2018). Diverse etiologies for post-stroke depression. *Frontiers in Psychiatry*, *9*, 761. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00761>
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *67*(6), 361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>

How to cite this article: Rabat Y, Houeze R, Sagnier S, et al. Association between neurological outcome and poststroke comorbid mood and anxiety disorders: A real-life experience. *Brain Behav.* 2021;00:e02158. <https://doi.org/10.1002/brb3.2158>

Conclusion

La fréquence importante d'une symptomatologie anxio-dépressive élevée (PSED+) observée en post-AVC dans notre cohorte démontre que, malgré toutes les recommandations, un nombre significatif de patients présentent des complications émotionnelles qui plus est insuffisamment traitées (Ladwig et al., 2018). Dans la mesure où les études récentes sur l'utilisation préventive des traitements ISRS chez les patients AVC ne sont pas unanimes (Kim et al., 2017; Villa et al., 2018), l'amélioration de la détection des troubles anxieux et dépressifs précocement en « post-AVC » devrait être une priorité. Pour ce faire l'utilisation d'outils de e-santé, via des applications mobiles, déjà utilisées en post-AVC par notre équipe, (Jean et al., 2013; Johnson et al., 2009) pourrait constituer une solution d'avenir tant dans le dépistage que la prise en charge thérapeutique de ces patients. En effet, une application EMA a été développée pour mesurer quotidiennement pendant 3 mois les critères DSM5 de l'épisode dépressif majeur, de l'anxiété généralisée et du stress post-traumatique et leur retentissement. Des index spécifiques de vigilance des niveaux de dépression, d'anxiété et de risque suicidaire ont été opérationnalisés, générant des alertes qui sont transmises en temps réel à l'équipe soignante. Cette nouvelle méthodologie d'évaluation en vie quotidienne permet ainsi un suivi régulier et automatisé de la présence des symptômes émotionnels, de leur gravité ainsi que de leurs fluctuations, et donc d'adapter rapidement et de manière personnalisée la prise en charge des patients AVC avec des troubles neuropsychiatriques.

Par ailleurs, ce travail met en avant une forte association entre la présence d'une symptomatologie anxio-dépressive post-AVC et les troubles cognitifs, du sommeil, des mouvements, la sévérité du handicap fonctionnel, ainsi que la douleur ou la fatigue. Si certaines de ces complications font partie intégrante d'un tableau clinique dépressif et/ou anxieux, nos résultats soulignent la nécessité d'évaluer de manière systématique toutes les complications neurologiques post-AVC pour optimiser la prise en charge globale des patients.

Enfin, de façon plus spécifique par rapport à la problématique de cette thèse, nous avons pu observer que plus de 30% de notre échantillon maintenait, malgré les recommandations hygiéno-diététiques, un tabagisme lors la visite de suivi post-AVC. Cette consommation persistante de tabac a été le seul FDR vasculaire associé à la présence d'une symptomatologie anxio-dépressive post-AVC, résultat en accord avec ceux rapportés récemment par Parikh et al. (Parikh et al., 2020). Des études ultérieures devront tester dans quelle mesure une intervention précoce et ciblée sur le sevrage tabagique permet d'améliorer la symptomatologie anxieuse et

dépressive post-AVC. Néanmoins en routine clinique actuelle, l'évaluation d'une addiction aux substances (tabac et alcool) n'est actuellement pas réalisée de façon standardisée et l'évaluation de toute consommation se limite le plus souvent à une dichotomisation en « Oui/Non ». L'évaluation de l'évolution des profils de consommation entre l'hospitalisation et le suivi post-AVC devrait nous permettre de mieux appréhender la relation existante entre le sevrage et le risque de difficultés émotionnelles post-AVC.

Chapitre 2- Les consommations problématiques de substances (tabac, alcool, cannabis) sont-elles des facteurs de risque négligés de la dépression post-AVC ?

Introduction

Dans la littérature sur les AVC, mis à part dans les travaux portant sur le risque de survenue d'AVC en lien avec l'usage de drogues, la quantification des consommations de drogues repose sur une catégorisation binaire (oui/non) ou en 3 classes (consommation actuelle, passée, jamais consommée). En population AVC, que ce soit à la phase aiguë ou chronique, à notre connaissance peu d'études ont évalué la notion d'addiction à ces substances (Chiu et al., 2015). Ainsi la prévalence des addictions aux substances telles que le tabac, l'alcool et le cannabis dans la population de patients victimes d'AVC est à ce jour indéterminée. Pour autant dans un contexte où la HAS préconise aux patients victimes d'AVC l'arrêt de toutes consommations de substances addictives (https://www.has-sante.fr/jcms/c_1252051/fr/prevention-vasculaire-apres-un-infarctus-cerebral-ou-un-accident-ischémique-transitoire), il est raisonnable de penser que la présence d'un trouble addictif ne rendra que plus difficile l'adhésion aux recommandations hygiéno-diététiques. En effet, et indépendamment de l'AVC, les habitudes de vie délétères pour la santé telles les addictions, ont été décrites comme étant étroitement associées à la dépression que ce soit de façon directe ou en lien avec leur sevrage (Busch et al., 2011). A ce jour ce lien consommation-état émotionnel, dans le contexte de la période post-AVC n'a pas été que peu exploré. Ainsi, Perrain et al. (2020) ont intégré la consommation de tabac comme prédicteur potentiel (binarisée fumeur/non-fumeur) de D-PAVC dans le cadre d'une méta-analyse, et identifié une majoration de 40% du risque. Toutefois on notera d'importants biais méthodologiques tels que la non prise en compte des antécédents psychiatriques, ou d'antidépresseurs.

Dans ce contexte, à la lumière des résultats de notre étude précédente, nous avons formulé l'hypothèse selon laquelle les patients avec un profil addictif avant l'AVC auraient une plus forte probabilité d'avoir un statut émotionnel dépressif en post-AVC.

Pour répondre à cette l'hypothèse nous avons mis en place une étude d'épidémiologie clinique comprenant une évaluation des consommations à risque de dommages physiques, psychologiques ou sociaux (qualifiées de consommation problématique de substance) et de la sévérité de la dépendance. Nous avons inclus des patients ayant présenté un premier AVC ou AIT récent, confirmé en imagerie cérébrale, évalués à la consultation post-AVC et ne présentant

pas de troubles de la communication (aphasie, trouble cognitif majeur). L'évaluation détaillée de la dépendance aux substances a été réalisée à l'aide d'échelles cliniques standardisées comme recommandé par la HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/07-042_traceur_guide-adl-avc.pdf). Pour cela, l'Alcohol Use Disorder Test (AUDIT), le Fagerstrom Test Nicotine Dependence (FTND) et la Cannabis Abuse Screening Test (CAST) ont été utilisés pour déterminer respectivement la sévérité de la dépendance des consommations d'alcool, de tabac et de cannabis (Annexe 1). Un entretien psychopathologique mené au cours de l'hospitalisation a permis de déterminer la présence d'un syndrome dépressif actuel et/ou passé (MINI). La sévérité de la symptomatologie dépressive post-AVC a été évaluée à la visite de suivi par l'utilisation de la Center of Epidemiological Studies Depression (CESD ; score ≥ 16) (Annexe 2).

Notre étude avait trois objectifs, *i*) déterminer la proportion de patients avec un 1^{er} AVC ayant une consommation problématique de substances (tabac, alcool, cannabis), *ii*) déterminer parmi les patients ayant une consommation problématique de substances, la proportion de ceux présentant une symptomatologie dépressive à 3 mois de suivi, *iii*) déterminer l'impact de la sévérité initiale et/ou l'évolution de la consommation problématique de substances sur la symptomatologie dépressive retrouvée en post-AVC.

Une première partie des résultats a fait l'objet d'un article publié dans le journal *Scientific Reports*.



OPEN

Implication of problematic substance use in poststroke depression: an hospital-based study

Yolaine Rabat^{1✉}, Igor Sibon^{1,2,4} & Sylvie Berthoz^{1,3,4}

The prevalence of clinically defined problematic substance use among stroke patients is overlooked and its association with post-stroke depression (PSD) is unknown. Our aims were to: (1) estimate the proportion of stroke patients with a problematic substance use as defined by clinical screening scales; (2) determine the proportion of PSD at three months of follow-up; (3) explore if the baseline severity in substance use and its evolution are independent predictors of PSD. A cohort of first-ever non-severe stroke adult patients was screened at baseline and three months post-stroke using recommended cut-off scores of standardized scales for tobacco, alcohol and cannabis abuse. PSD was defined using the Center of Epidemiological Studies Depression scale score. Out of the 244 eligible patients, 74 (30.3%) presented a problematic substance use, including 21 (8.6%) polydrug abusers. Among these patients, the prevalence of PSD was 50.8%, including 29.5% of severe depression. The severity of tobacco dependence at baseline was found to double the risk (*OR* 1.59, 95% *CI* 1.05–2.43) of presenting a PSD, independently of previously reported risk factors. We found no significant evidence for an effect of the evolution in substance use at follow-up. Addictive disorders are part of the critical unmet needs that should be addressed in the management of PSD.

Approximately one-third of stroke patients will experience mood impairments, notably depression, during follow-up¹. This frequent complication is an independent predictor of poor functional outcome, impaired quality of life, stroke recurrence and mortality^{2–5}. According to recent meta-analyses, the most consistent predictors of post-stroke depression (PSD) are higher functional disability, stroke severity, cognitive impairment, personal history of a mood disorder and a lack of social support, while hemisphere or lesion location or subtype of stroke, age and gender have been less consistently reported to be associated with an higher risk of PSD^{6–8}. These meta-analyses also suggest there are different risk factors for PSD at different time points after the stroke.

Independently of stroke, poor lifestyle habits such as chronic tobacco, alcohol and cannabis consumption and related dependence—which can be referred to as problematic substance use (PSU) or addiction disorders —, are known to be tightly associated with depression, in particular during substance use cessation treatment⁹. Smoking, drinking and illicit drug consumption are among the most common modifiable life-style stroke risk factors. Although these lifestyle habits are usually reported in stroke studies¹⁰, related clinically defined problematic substance use are unfrequently evaluated in clinical practice while their presence might represent a potential marker of psychological fragility and preclude the ability to achieve lifestyle changes that are requested following stroke. Moreover, the relationships between problematic substance use and PSD remain overlooked. We searched PubMed from MEDLINE and Scopus and Google scholar for original articles for the following indication terms: (addiction OR alcohol OR tobacco OR cannabis OR substance use disorder OR life-style OR secondary prevention OR behavior change) AND (stroke OR post-stroke outcome OR post-stroke) AND (depression OR mood disorder OR mood impairment). Searches were restricted to articles published in English. One author (Y.R) conducted the data extraction and collected the articles, and two authors (Y.R and S.B) independently inspected the abstracts and discarded those that were not discernibly on the predictors of depression after stroke. The remaining articles were extracted and scrutinized. From an initial set of over 1000 references that came out, we failed to identify one that examined the impact of clinically defined substance use disorder/addiction on PSD.

¹Univ. Bordeaux, CNRS, EPHE, INCIA, UMR 5287, 33000 Bordeaux, France. ²Stroke Unit, Department of Neurology, CHU Bordeaux, Bordeaux, France. ³Department of Psychiatry for Adolescents and Young Adults, Institut Mutualiste Montsouris, Paris, France. ⁴These authors contributed equally: Igor Sibon and Sylvie Berthoz. ✉email: yolaine.rabat@u-bordeaux.fr

To the best of our knowledge, for now, the strongest argument driving the move towards considering problematic substance use as a potential risk factor for PSD appeared in Perrain et al.'s meta-analysis on the clinical risk factors of PSD¹¹. Tobacco consumption (*yes, no*) was identified as a significant predictor with a mean *RR* 1.36 (95% *CI* 0.86–2.16), and was ranked just after cognitive impairment *RR*: 1.52; (95% *CI* 0.59–3.96). In this review, alcohol consumption had a mean *RR* < 1: 0.83 (95% *CI* 0.49–1.42) and with some potential biases.

To contribute to this field of research and fill gaps in the literature, we conducted a monocentric hospital-based study. Our aims were: (1) to describe in a stroke population the proportion of patients with a problematic substance use as defined by recommended cut-off scores of clinical screening scales for addictive behaviors; (2) to determine the proportion of patients with a problematic substance use presenting a PSD at three months of follow-up; (3) to explore if the baseline severity of the problematic substance use and the evolution in substance use following stroke predicts PSD independently of well-known PSD risk factors.

Methods

Study design. This was a retrospective analysis of a prospectively compiled database of consecutive patients admitted to the comprehensive stroke unit of the Bordeaux University Hospital from January to June 2019. This stroke unit admits patients living in close proximity and some patient referred by primary hospitals of the region for endovascular therapy.

We included patients between 18 and 85 years of age with a first ever acute stroke (symptoms onset from less than 15 days) confirmed on brain imaging (MRI or CT) with available data from electronic medical record at admission and three months follow-up. Exclusion criteria were severe stroke as indexed by a score ≥ 18 at the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS;¹²); severe aphasia or cognitive impairment (Montreal Cognitive Assessment—MoCA ≤ 14 ;¹³) impeding answers to the questionnaires, or inability to fluently read/speak French.

Standard protocol approval and patients consent. The study population is part of the ObA2 regional cohort (National commission for data protection CNIL authorization n°911201). Each patient provided oral informed consent for the use of clinical, biological and imaging data as collected in standard care. All methods were carried out in accordance with relevant guidelines and regulations. In addition, the present study has been validated by the local ethical board of the Bordeaux University Hospital (GP-CE-2020-13).

Assessment. Demographic and clinical data including, vascular risk factors, stroke subtypes, stroke severity (NIHSS) and stroke outcome (modified Rankin scale—mRS, which categorizes the level of functional independence) were collected. Patients were asked about tobacco, alcohol and cannabis consumption as a standard evaluation of the vascular risk factors.

When symptoms about problematic substance use of alcohol, cannabis or tobacco were suspected during the routine care assessment, a more detailed evaluation of dependence to these substances was performed using standardized clinical scales that have been validated and as recommended by the French health Authority (HAS):

- Nicotine dependence was assessed using the Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND)¹⁴. Scores can range from zero to ten. The recommended cut-off scores to index the categories of nicotine dependence severity are as follows: below two = no dependence, three to four = mild severity, five to six = moderate severity, seven to ten = extreme severity. Accordingly, patients with a score greater than two were considered to have a problematic tobacco use (PTU).
- Alcohol dependence was measured using the Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT)¹⁵. Scores can range from zero to 40. The recommended cut-off scores to index the categories of alcohol dependence severity are as follows: from six to 12 for women and seven to 12 for men = moderate severity, above 12 = extreme severity. Accordingly, women with a score greater than five and men with a score greater than six were considered to have a problematic alcohol use (PAU).
- Cannabis dependence was assessed using the Cannabis Abuse Screening Test (CAST)¹⁶. Scores can range from zero to six. The recommended cut-off scores to index the categories of cannabis dependence severity are as follows: below two = low risk of dependence, a score of two = moderate risk of dependence, three or more = high risk of dependence. Accordingly, patients with a score of two or more were considered to have a problematic cannabis use (PCU).
- Polysubstance use disorder was defined when a patient scored positively for at least two substances.

In addition, current and/or past major depressive episode was evaluated using the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI 5.0.0)¹⁷.

At the three months follow-up visit, in addition to the conventional evaluations (NIHSS, mRS, MoCA), patients completed the same problematic substance use screening scales and the Center of Epidemiological Studies Depression scale (CESD)¹⁸. CESD scores can range from zero to 60 and index the following categories of depression severity: below 16 for no depression; 16 to 22 for moderate depression; above 23 for severe depression. Finally, evolution in substance use at follow-up was dichotomized into a binary category depending on whether the patients managed versus failed to follow the recommendation, i.e. stopped their consumption or decreased their problematic substance use or not (Better Life-style Habits vs No Better Life-style Habits).

Statistical analyses. The primary research question of the paper and analysis plan are not been pre-registered on a publicly available platform, prior to undertaking the analysis.

Quantitative variables were described using means, standard deviations (SD) and range values. Categorical variables were described using counts and proportions.

Psychological status at follow-up was dichotomized into a binary category (PSD⁺ vs PSD⁻) where PSD⁺ sub-group included patients with moderate and severe depression. Between-group comparisons depending on the presence or not of a PSD at follow-up were conducted using Mann–Whitney and Chi2 or Fischer tests for, respectively, quantitative and categorical variables.

The association between the baseline severity of the problematic substance use and PSD at three months, independently of known PSD risk factors, was tested using multivariate logistic regression models. This was conducted among the problematic tobacco use sub-group only, the problematic alcohol use and problematic cannabis use samples' sizes being not large enough to provide an adequate power to detect statistical significance. Two models were built to test the association between the baseline severity of the problematic tobacco use and PSD. Model 1 included the baseline variables that reached a $p < 0.05$ in the univariate analyses and variables reported in the literature to predict PSD such as age, gender, psychiatric history, and activities of daily living (mRS). The same methodology was used for Model 2, but using the three months follow-up variables reported to be associated with PSD (mRS and MoCA) as well as the evolution in substance use (Better Life-style Habits). $p < 0.05$ was considered statistically significant. All the statistical analyses were conducted using Jamovi 1.1.9.

Statement of ethics. Patients provided oral informed consent. All methods were carried out in accordance with relevant guidelines and regulations. No personal details are included in any parts of the manuscript. All data was obtained in routine care in agreement with the Bordeaux University Hospital ethical review committee (approval ref GP-CE-2020-13). All the participants of the study were included in the “Observatoire Aquitaine des AVC3” (ObA2 registry) supervised by the regional health agency of Nouvelle Aquitaine and having the requested authorization (National commission for data protection CNIL n°911201). The study protocol and procedure complied with the Helsinki declaration.

Results

The study flow-chart is illustrated in Fig. 1.

Problematic substance use prevalence. Among the 244 eligible patients, 74 (30.3%) had a problematic substance use at baseline, problematic tobacco use being the most frequent (77%). Severe problematic substance use for tobacco, alcohol or cannabis concerned respectively 34.0%, 18.2% and 60.0% of the samples. There were 21 polysubstance abusers: 15 were tobacco and alcohol abusers, 5 were tobacco and cannabis abusers, and only one had a problematic substance use for the 3 substances.

Socio-demographic and clinical characteristics of the patients with a problematic substance use are presented in Tables 1 and 2. All but 9 (91.8%) had an ischemic stroke. Regarding psychiatric history, 14.9% and 10.8% endorsed a diagnosis of, respectively, a past and a current depression at baseline.

Prevalence of post-stroke depression among the problematic substance use. Based on the CESD scores collected at follow-up (82.4%; Fig. 1), and independently of the substance, the prevalence of PSD was 50.8%, including 29.5% of severe PSD.

PSD prevalence by substance was 54.8%, 40.0% and 80% for the problematic tobacco use, problematic alcohol use and problematic cannabis use respectively. Half of the poly-substance abusers presented a PSD.

Evolution in substance use in the overall sample (Table 3). At three months of follow-up, 55.8% of the problematic tobacco use, 20.0% of the problematic alcohol use and 50.0% of the problematic cannabis use reported having stopped their consumption. Clinically-defined substance use severity decreased for 32.6% of the problematic tobacco use, 53.3% of the problematic alcohol use; it remained unchanged for 9.3% of the problematic tobacco use, 26.5% of the problematic alcohol use and 33.3% of the problematic cannabis use; and increased for 2.3% problematic tobacco use and 16.7% problematic cannabis use.

In sum, Better Life-style Habits concerned: 88.4% of the problematic tobacco use group; 73.3% of the problematic alcohol use group and 50% of the problematic cannabis use group. It concerned 82.5% of the mono-substance abusers and 57.9% of the poly-substance abusers.

PSD depending on the evolution in substance use (Table 3). Among the patients who achieved Better Life-style Habits, PSD prevalence was 50.0% of the problematic tobacco use group, 40.9% of the problematic alcohol use group, 50.0% of the problematic cannabis use group.

Among those who did not achieve Better Life-style Habits, PSD prevalence was, 80.0% among the problematic tobacco use group, 37.5% among the problematic alcohol use group, and 100.0% among the problematic cannabis use group.

PSD⁺ vs PSD⁻ comparison. The level of tobacco dependence at admission and the mRS at three months of follow-up scores differed significantly between the two groups, the PSD⁺ group endorsing higher scores (respectively $p = 0.032$ and $p = 0.035$). No other variable was significantly different (Table 1).

In the sub-group with a problematic tobacco use (problematic tobacco use, Table 2), female gender was more frequent and levels of tobacco dependence at admission were higher among the PSD⁺ than the PSD⁻ (respectively $p = 0.019$; $p = 0.035$).

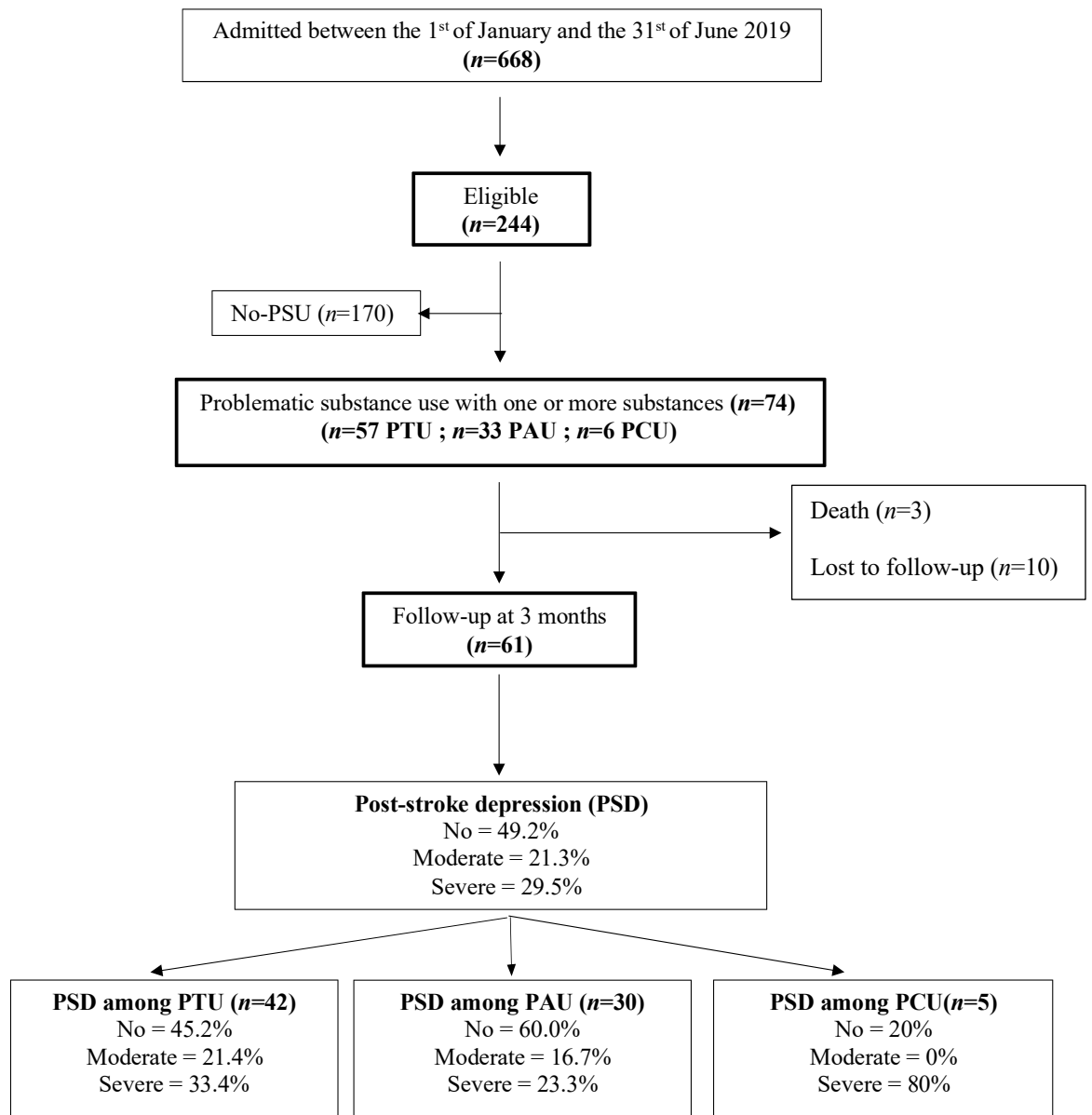


Figure 1. Study flow-chart. *PAU* Problematic Alcohol Users, *PCU* Problematic cannabis users, *PSU* Problematic Substance Users, *PTU* Problematic Tobacco Users.

Multivariate logistic regressions among the problematic tobacco use (Table 4). In Model 1, adding the level of tobacco dependence (model 1b) to the known PSD risk factors (age, gender, stroke severity at admission, history of depression; model 1a) improved significantly the model ($\chi^2 = 5.35$; $p = 0.021$). Baseline levels of tobacco dependence and female gender were independently associated with a greater risk of PSD (respectively OR 1.58, 95% CI 1.03–2.41; OR 14.59; 95% CI 1.46–146.08), but not the other risk factors.

In Model 2, adding the level of tobacco dependence (model 2b) to the known PSD risk factors (age, gender, level of functional independence at follow-up, cognitive functioning at follow-up, history of depression; model 2a) improved significantly the model ($\chi^2 = 7.57$; $p = 0.006$). Baseline levels of tobacco dependence and female gender were independently associated with a higher risk of PSD (respectively OR 1.97, 95% CI 1.11–3.52; OR 19.58, 95% CI 1.26–303.48). This model was not significantly improved when the “evolution of substance” variable was added ($\chi^2 = 1.83$; $p = 0.171$).

Discussion/conclusion

Tobacco, alcohol and cannabis consumption are well-known stroke risk factors and potential causes of addiction disorders but, to date, the influence of their severity on post-stroke emotional outcome has been neglected. The main results of this prospective study are the following: (i) about 30% of the stroke population had a clinically defined problematic substance use, with a predominance of problematic tobacco use (ii) half of the patients with a problematic substance use at admission presented a PSD at three months post-stroke (iii) the severity of

Demographic & Clinical characteristics	Baseline values (<i>n</i> = 74)	CESD defined post-stroke depression at three months (N = 61)		Statistics; <i>p</i> (<i>n</i>)
		PSD ⁻ (<i>n</i> = 30)	PSD ⁺ (<i>n</i> = 31)	
Male, <i>n</i> (%)	51 (68.9%)	25 (41.0%)	20 (32.8%)	0.095 (61)
Age, <i>m</i> ± <i>SD</i> (range)	60.3 ± 12 (23–84)	59.6 ± 13.1 (23–78)	61.3 ± 12.6 (36–84)	0.862(61)
NIHSS at admission, <i>m</i> ± <i>SD</i> (range)	2.73 ± 3.13 (0–17)	2.20 ± 2.71 (0–13)	3.45 ± 3.56 (0–17)	0.057(61)
MoCA at admission, <i>m</i> ± <i>SD</i> (range)	22.7 ± 5.19 (3–29) ^a	22.6 ± 5.47 (3–29)	23.9 ± 4.09 (14–29)	0.444 (52)
MoCA at three months, <i>m</i> ± <i>SD</i> (range)	26.5 ± 3.14 (11–29) ^b	26.0 ± 3.75 (11–29)	27.1 ± 2.39 (19–29)	0.213 (57)
<i>mRS</i> at hospitalization, <i>m</i> ± <i>SD</i> (range)	1.19 ± 1.20 (0–5)	1.17 ± 1.09 (0–4)	1.16 ± 1.32 (0–5)	0.711 (61)
<i>mRS</i> at three months, <i>m</i> ± <i>SD</i> (range)	1.31 ± 0.90 (0–3) ^c	1.00 ± 0.79 (0–3)	1.60 ± 0.93 (0–3)	0.13 (60)
Past or current major depression, <i>n</i> (%)	16 (21.6%)	3 (4.92%)	9 (9.84%)	0.106 (61)
Past depression at admission, <i>n</i> (%)	11 (14.9%)	2 (3.3%)	5 (8.2%)	
Current depression at admission, <i>n</i> (%)	8 (10.8%)	1 (1.6%)	6 (9.8%)	
FTND at admission, <i>m</i> ± <i>SD</i> (range)	5.91 ± 1.94 (3–10) ^d	5.21 ± 1.93 (3–10)	6.35 ± 1.82 (3–10)	0.035 (42)
AUDIT at admission, <i>m</i> ± <i>SD</i> (range)	10.6 ± 5.67 (6–33) ^e	9.94 ± 4.71 (6–26)	11.0 ± 7.15 (37–33)	0.684 (30)
CAST at admission, <i>m</i> ± <i>SD</i> (range)	3.80 ± 1.48 (2–6) ^f	2.00 ± Na	3.75 ± 1.71 (2–6)	NA (5)
Vascular risk factors (admission), <i>n</i> (%)				
Hypertension	34 (45.9%)	15 (24.6%)	15 (24.6%)	0.900 (61)
Dyslipidemia	26 (35.1%)	7 (11.5%)	14 (23.0%)	0.073 (61)
Diabetes	14 (18.9%)	5 (8.20%)	7 (11.5%)	0.561 (61)
Obesity	14 (18.9%)	7 (11.7%)	4 (6.7%)	0.335 (61)
Problematic substance use				
Tobacco (<i>n</i> , %)	57 (77%)	19 (45.2%)	23 (54.8%)	0.510 (42)
Mild severity	14 (25.9%)	7 (16.7%)	4 (9.5%)	
Moderate severity	22 (40.7%)	8 (19.0%)	10 (23.8%)	
Extreme severity	18 (33.3%)	4 (9.6%)	9 (21.4%)	
Alcohol (<i>n</i> , %)	33 (44.6%)	18 (60.0%)	12 (40.0%)	0.096 (30)
Moderate severity	27 (81.8%)	15 (50.0%)	10 (33.3%)	
Extreme severity	6 (18.2%)	3 (10.0%)	2 (6.7%)	
Cannabis (<i>n</i> , %)	6 (8.2%)	1 (20.0%)	4 (80.0%)	NA (5)
Drug use profile (<i>n</i> , %)	74 (100%)	30 (70.1%)	31 (50.9%)	0.934 (61)
Mono-substance abusers	53 (71.6%)	21 (34.4%)	22 (36.2%)	
Poly-substance abusers	21 (28.4%)	9 (14.7%)	9 (14.7%)	

Table 1. Characteristics of the overall sample at baseline. *AUDIT* Alcohol Use Disorders Identification Test, *CAST* Cannabis Abuse Screening Test, *FTND* Fagerström Test for Nicotine Dependence, *CESD* Center of Epidemiological Studies Depression scale, *MoCA* Montreal Cognitive Impairment, *mRS* modified Rankin Scale, *NIHSS* National Institutes of Health Stroke Scale, *PSD*⁺ Sub-group of patients with CESD scores indexing a moderate or severe depression, *PSD*⁻ Sub-group of patients with CESD scores indexing no depression.

^a(*n* = 62), ^b(*n* = 58), ^c(*n* = 61), ^d(*n* = 54), ^e(*n* = 33), ^f(*n* = 5).

tobacco dependence was revealed as an independent risk factor of PSD (iv) evolution in substance use did not seem to increase the risk of PSD.

Stroke patients are routinely asked about their consummatory behaviors in clinical practice and the frequency of current smokers, alcohol drinkers and, more recently, cannabis users are regularly reported in the demographic characteristics of stroke cohorts. While the association between the intensity of substance use (quantities) and the risk of stroke^{19,20} has been demonstrated, the level of dependence to these substances is almost never reported though it might be a major limit in the quitting process that is systematically recommended in stroke secondary prevention. Using standardized clinical evaluations, the present study highlights the high prevalence of problematic substance use in this first-ever stroke population, with notably over 20% of our cohort presenting a tobacco dependence. This result emphasizes the need to conduct a deeper evaluation of these addictive behaviors in daily practice in order to set up specific management and provide better support to allow patients to strike out these risk factors.

In addition, this study suggested for the first-time that stroke patients with a clinically defined problematic substance use might constitute a sub-group with a higher vulnerability to present post-stroke mood impairments. Strikingly, more than half of our sample was categorized with a PSD at follow-up, a rate that is also much higher than the 30% reported in larger stroke cohort studies that used similar CESD cut-offs²¹. Moreover, about 30% of our sample had a severe PSD, suggesting that these patients are prone to develop severe symptoms that may in turn contribute to more pharmaco-resistant depression and a poorer functional outcome in the long term.

In the population without previous history of stroke, substance use disorder, including nicotine dependence, has been previously demonstrated as a risk factor for depression after controlling for sociodemographic

Baseline values (<i>n</i> = 74)	Socio-demographic and clinical characteristics	Baseline characteristics (<i>N</i> = 57)	CESD defined post-stroke depression at three months (<i>n</i> = 42)		Statistics <i>p</i> (<i>n</i>)	
			PSD- (<i>n</i> = 19)	PSD+ (<i>n</i> = 23)		
Problematic tobacco use (<i>n</i> = 57/74; 77%)	Male, <i>n</i> (%)	37 (64.9%)	17 (40.5%)	13 (31.0%)	0.019 (42)	
	Age, <i>m</i> ± <i>SD</i> (range)	58.2 ± 11.4 (23–80)	60.11 ± 11.29 (40–78)	57.35 ± 11.48 (36–80)	0.390 (42)	
	NIHSS at admission <i>m</i> ± <i>SD</i> (range)	2.81 ± 3.31 (0–17)	2.47 ± 3.15 (0–13)	3.65 ± 3.73(0–17)	0.121 (42)	
	MoCA at admission <i>m</i> ± <i>SD</i> (range)	22.4 ± 5.57 (3–29) ^a	21.63 ± 5.97 (3–29)	23.71 ± 4.06 (14–29)	0.258 (36)	
	MoCA at three months <i>m</i> ± <i>SD</i> (range)	26.2 ± 3.47 (11–29) ^b	25.32 ± 4.33 (11–29)	26.90 ± 2.63 (19–29)	0.181 (40)	
	mRS at hospitalization, <i>m</i> ± <i>SD</i> (range)	1.18 ± 1.20 (0–4)	1.32 ± 1.25 (0–4)	1.17 ± 1.32 (0–5)	0.382 (42)	
	mRS at three months <i>m</i> ± <i>SD</i> (range)	1.42 ± 0.87 (0–3) ^c	1.32 ± 0.75 (0–3)	1.57 ± 0.98 (0–3)	0.311 (41)	
	Past or current major depression, <i>n</i> (%)	15 (26.3%)	2 (4.8%)	9 (21.4%)	0.075 (42)	
	Past depression at admission, <i>n</i> (%)	11 (14.9%)	1 (2.4%)	5 (11.9%)	–	
	Current depression at admission, <i>n</i> (%)	8 (10.8%)	1 (2.4%)	6 (14.3%)		
	FTND at admission, <i>m</i> ± <i>SD</i> (range)	5.91 ± 1.94 (3–10)	5.21 ± 1.93 (3–10)	6.35 ± 1.82 (3–10)	0.035 (42)	
	Known risk factors (admission), <i>n</i> (%)					
	Hypertension	23 (40.4%)	8 (19.0%)	10 (23.8%)	0.929 (42)	
	Dyslipidemia	18 (31.6%)	5 (11.9%)	9 (21.4%)	0.381 (42)	
	Diabetes	9 (15.8%)	4 (9.5%)	3 (7.1%)	NA (42)	
	Obesity	7 (12.3%)	3 (7.1%)	2 (4.8%)	NA (42)	
	Problematic substance use					
	Tobacco severity (<i>n</i> , %)	57 (100)	19 (45.2%)	23 (54.8%)	0.510 (42)	
	Mild severity	14 (25.9%) ^d	7 (16.7%)	4 (9.5%)	–	
	Moderate severity	22 (40.7%) ^d	8 (19.0%)	10 (23.8%)		
	Extreme severity	18 (33.3%) ^d	4 (9.6%)	9 (21.4%)		
Drug use profile (<i>n</i> , %)	57 (100)	19 (45.2%)	23 (54.8%)	0.879 (42)		
Mono-substance abusers	36 (63.2%)	12 (28.6%)	14 (33.3%)	–		
Poly-substance abusers	21 (36.8%)	7 (16.7%)	9 (21.4%)			

Table 2. Characteristics of the sub-group of patients with a problematic substance use. *CESD* Center of Epidemiological Studies Depression scale, *FTND* Fagerström Test for Nicotine Dependence, *AUDIT*

Alcohol Use Disorders Identification Test, *CAST* Cannabis Abuse Screening Test, *MoCA* Montreal Cognitive Impairment, *mRS* modified Rankin Scale, *NIHSS* National Institutes of Health Stroke Scale, *PSD*⁺ Sub-group of patients with CESD score indexing a moderate or severe depression, *PSD*⁻ Sub-group of patients with CESD score indexing no depression. a (*n* = 48); b (*n* = 44); c (*n* = 45); d (*n* = 54);

characteristic and psychiatric comorbidity^{9,22,23}. Importantly, the co-occurrence of depression and substance abuse is known to be high, a condition that has been defined as a dual diagnosis, where both disorders have bi-directional relationships, mutually reinforcing each other²⁴. According to the recent review commissioned by the NICE Centre for Public Health in UK, individuals with a dual diagnosis experience some of the worst health, have increased levels of unmet treatment needs and are among the most vulnerable in society²⁵. These comorbidities could relate to the so-called self-medication hypothesis, where substances are used by the patients to cope with their psychological distress^{26,27}. Facing the physical and psychological impact of stroke, these patients are thus exposed to a ‘double’ treatment challenge when asked to follow the secondary prevention recommendation. Therefore, an early identification of problematic substance use might help clinicians to provide appropriate intervention and follow-up to prevent post-stroke mood disorders and favor stroke secondary prevention. Evaluation of the severity of depressive symptomatology during the acute phase should also be part of the standard evaluation for these patients as, independently of stroke, those with more severe symptoms have a higher risk to fail their consumption cessation attempt²⁸.

When we focused on the sub-sample of patients with a problematic tobacco use, we found an independent association between the severity of tobacco dependence at baseline and the risk of presenting a PSD at three months. Among PSD risk factors, female gender, stroke severity and aphasia are the most consistent across publications while, to the best of our knowledge dependence to substance use has never been investigated. According to the review by Kutlubaev and Hackett⁷, among 23 studies on PSD, only two evaluated the association of alcohol and tobacco consumption with PSD. Neither identified an independent role for these factors, which might indicate the specific role of dependence over simple consumption. In a more recent meta-analysis of PSD risk factors, tobacco consumption significantly predicted PSD (mean *RR* 1.36, 95% *CI* 0.86–2.16) but not alcohol consumption (mean *RR* 0.83, 95% *CI* 0.49–1.42)¹¹. Of note, if we confirmed the close relationship between gender and PSD, we failed to identify any independent association with stroke clinical severity (as indexed at

SUD		Baseline Characteristics		CESD defined post-stroke depression at three months			Statistics p (n)	
Tobacco evolution (n, %)		(n = 57)		PSD- (n = 19)		PSD+ (n = 23)	BLH+/BLH- 0.349 (39) (df = 1) - Stop/Dec/ NoCh/Inc NA (39) (df = 3)	
Better life style habits at three months	Stopped their consumption	38 (88.4%) ^a	24 (55.8%) ^a	17 (43.6%)	7 (17.9%)	17 (43.6%)		13 (33.3%)
	Decreased their PSU		14 (32.6%) ^a		10 (25.6%)			4 (10.3%)
No better life style habits at three months	No change in consumption	5 (11.6%) ^a	4 (9.3%) ^a	1 (2.6%)	1 (2.6%)	4 (10.3%)		3 (7.7%)
	Increased their PSU		1 (2.3%) ^a		0 (0%)		1 (2.6%)	
Alcohol evolution (n, %)		(n = 33)		PSD- (n = 18)		PSD+ (n = 12)	BLH+/BLH- 1.000 (30) (df = 1) - Stop/Dec/ NoCh/Inc NA (30) (df = 3)	
Better life style habits at three months	Stopped their consumption	22 (73.3%) ^b	6 (20.0%) ^b	13 (43.3%)	2 (6.7%)	9 (30.0%)		4 (13.3%)
	Decreased their PSU		16 (53.3%) ^b		11 (36.7%)			5 (16.7%)
No better life style habits at three months	No change in consumption	8 (26.7%) ^b	8 (26.7%) ^b	5 (16.7%)	5 (16.7%)	3 (10.0%)		3 (10.0%)
	Increased their PSU		0 (0.0%) ^b		0 (0.0%)		0 (0.0%)	
Cannabis evolution (n, %)		(n = 6)		PSD- (n = 1)		PSD+ (n = 4)	NA (5)	
Better life style habits at three months	Stopped their consumption	3 (50.0%)	3 (50.0%)	1 (20%)	1 (20%)	1 (20%)		1 (20%)
	Decreased their PSU		0 (0.0%)		0 (0%)			0 (0%)
No better life style habits at three months	No change in consumption	3 (50.0%)	2 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (60%)		2 (40.0%)
	Increased their PSU		1 (16.7%)		0 (0%)		1 (20.0%)	

Table 3. Evolution in substance use by substance use disorder group and proportion of PSD in each group. *SUD* Substance use disorder, *BLH+* Better life style habits at three months, *BLH-* No better life style habits at three months ^a(n = 43), ^b(n = 30).

baseline by the NIHSS, and at three months of follow-up by the mRS). The selection of subjects able to fill the different questionnaires excluded more severe patients and those with aphasia, which could explain this result.

The mechanism underlying the association between problematic tobacco use and PSD is still a matter of debate²⁹. Here, the fact that the severity of tobacco dependence doubled the odds of PSD beyond the impact of prior psychological status suggests that additional mechanisms are involved in this association. Dependence to tobacco might also contribute to a brain frailty through structural or molecular brain changes, including dopaminergic or serotonergic pathways that might increase the risk of PSD³⁰.

Surprisingly, while we expected that the favorable evolution in substance use to achieve a better life-style in patients unprepared to quit might contribute to increase their level of acute anxiety and subsequent depressive symptoms³¹, we failed to observe such an effect on the association between the level of tobacco dependence and PSD. Besides being potentially explained by power limitations, this expected deleterious effect might also have been counter-balanced by the strong motivation to quit related to the fear of stroke recurrence. Some studies even reported a reduced severity of depressive symptoms among patients who successfully stopped tobacco consumption³², suggesting of positive reinforcement effect.

The results of the present exploratory study should be interpreted cautiously due to several limitations. First the sample size is relatively small and the predictive results apply to patients with a problematic tobacco use while for those with problematic alcohol use or problematic cannabis use more prospective data will have to be collected. Second, our sample does not reflect the overall stroke population that have been included in hospital-based studies due to the exclusion of more severe and aphasic patients, leading to a lack of variance of stroke severity scores. However, patients with low severity at baseline are often those for whom invisible handicap, such as a mood disorder, is neglected and underdiagnosed; therefore, the identification of specific risk factors such as problematic substance use might represent a true improvement in their management. Third we used a self-report to defined PSD and similar CESD cut-offs for men and women while recent studies suggested that gender related cut-off might be more appropriate. However, gender was accounted for in our analyses.

In conclusion, this exploratory study reports for the first-time in a non-severe first-ever stroke hospital-based population the high frequency and potential deleterious consequences of addictive behaviors on post-stroke mood outcome. To draw firm conclusions on this issue, and to optimize post-stroke management in the long run, additional studies with larger sample size using standardized clinical screening tools will be needed. Moreover, the validity of the screening tools we used will need to be assessed among more severe stroke patients.

Predictor	Estimate	SE	Z	p	Odds ratio	CI 95%
Model 1a						
Age	0.01	0.04	0.31	0.75	1.01	0.95–1.09
Gender	1.83	1.01	1.81	0.07	6.24	0.86–45.19
History of depression	1.47	0.91	1.62	0.11	4.33	0.73–25.69
mRS_hosp	−0.07	0.29	−0.22	0.82	0.94	0.53–1.67
Model 1b						
Age	0.01	0.04	0.37	0.71	1.01	0.94–1.10
Gender	2.56	1.16	2.21	0.03	12.89	1.33–124.43
History of depression	1.42	0.97	1.46	0.14	4.15	0.62–27.98
mRS_hosp	−0.04	0.31	−0.12	0.90	0.96	0.52–1.77
FTND	0.47	0.21	2.16	0.03	1.59	1.05–2.43
Goodness-of-fit indices	Model	Deviance	AIC	AICc	BIC	R ² N
	Model 1a	48.5	58.5	60.1	67.2	0.27
	Model 1b	42.8	54.8	57.2	65.2	0.40
	Model 1a–1b comparison: $X^2 = 5.71$; $p = 0.017$					
Model 2a						
Age	0.05	0.05	0.99	0.32	1.05	0.95–1.16
Gender	2.09	1.08	1.93	0.05	8.08	0.97–67.42
mRS_three_months	0.69	0.51	1.33	0.18	2.00	0.72–5.53
MoCA_three_months	0.14	0.13	1.13	0.26	1.15	0.90–1.48
History of depression	1.53	1.01	1.52	0.13	4.63	0.64–33.33
Model 2b						
Age	0.06	0.06	1.07	0.28	1.06	0.95–1.18
Gender	3.30	1.41	2.32	0.02	26.98	1.68–433.05
mRS_three_months	0.30	0.60	0.50	0.62	1.35	0.42–4.34
MoCA_three_months	0.32	0.15	2.10	0.04	1.37	1.02–1.84
History of depression	1.54	1.17	1.30	0.19	4.65	0.47–46.45
FTND	0.73	0.30	2.43	0.02	2.08	1.15–3.74
Goodness-of-fit indices	Model	Deviance	AIC	AICc	BIC	R ² N
	Model 2a	43.2	55.2	57.8	65.3	0.35
	Model 2b	34.7	48.7	52.2	60.5	0.54
	Model 1a–1b comparison: $X^2 = 8.54$; $p = 0.003$					

Table 4. Predictors of three months post-stroke depression among patients with a problematic tobacco use. Model 1. Impact of hospitalization variables on the prediction of post-stroke depression category before (1a) and after (1b) taking into account the baseline level of tobacco dependence. Model 2. Impact three months follow-up variables on post-stroke depression category before (2a) and after (2b) taking into account the level of tobacco dependence. *FTND* Fagerström Test for Nicotine Dependence, *MoCA* Montreal Cognitive Impairment, *NIHSS* National Institutes of Health Stroke Scale, *mRS_hosp* baseline modified Rankin Scale collected at the end of hospitalization.

Received: 4 February 2021; Accepted: 14 June 2021

Published online: 25 June 2021

References

- Hackett, M. L., Köhler, S., O'Brien, J. T. & Mead, G. E. Neuropsychiatric outcomes of stroke. *Lancet Neurol.* **13**, 525–534 (2014).
- Ayerbe, L., Ayis, S., Crichton, S., Wolfe, C. D. A. & Rudd, A. G. The long-term outcomes of depression up to 10 years after stroke; the South London Stroke Register. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **85**, 514–521 (2014).
- Towfighi, A. *et al.* Poststroke depression: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **48**, 113 (2017).
- Sibolt, G. *et al.* Post-stroke depression and depression-executive dysfunction syndrome are associated with recurrence of ischaemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.* **36**, 336–343 (2013).
- Karahmet, O. Z. *et al.* Poststroke depression: Risk factors and potential effects on functional recovery. *Int. J. Rehabil. Res.* **40**, 71–75 (2017).
- Shi, Y., Yang, D., Zeng, Y. & Wu, W. Risk factors for post-stroke depression: A meta-analysis. *Front. Aging Neurosci.* **9**, 218 (2017).
- Kutlubaev, M. A. & Hackett, M. L. Part II: Predictors of depression after stroke and impact of depression on stroke outcome: An Updated Systematic Review Of Observational Studies. *Int. J. Stroke* **9**, 1026–1036 (2014).
- Robinson, R. G. & Jorge, R. E. Post-stroke depression: A review. *Am. J. Psychiatry* **173**, 221–231 (2016).
- Busch, A. M., Wagener, T. L., Gregor, K. L., Ring, K. T. & Borrelli, B. Utilizing reliable and clinically significant change criteria to assess for the development of depression during smoking cessation treatment: The importance of tracking idiographic change. *Addict. Behav.* **36**, 1228–1232 (2011).
- Hankey, G. J. Stroke. *Lancet* **389**, 641–654 (2017).

11. Perrain, R., Mekaoui, L., Calvet, D., Mas, J.-L. & Gorwood, P. A meta-analysis of poststroke depression risk factors comparing depressive-related factors versus others. *Int. Psychogeriatr.* **32**, 1331–1344 (2020).
12. Brott, T. *et al.* Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale. *Stroke* **20**, 864–870 (1989).
13. Nasreddine, Z. S. *et al.* The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment: MOCA: A brief screening tool for MCI. *J. Am. Geriatr. Soc.* **53**, 695–699 (2005).
14. Etter, J.-F., Le Houezec, J. & Perneger, T. V. A self-administered questionnaire to measure dependence on cigarettes: The cigarette dependence scale. *Neuropsychopharmacology* **28**, 359–370 (2003).
15. Gache, P. *et al.* The alcohol use disorders identification test (AUDIT) as a screening tool for excessive drinking in primary care: Reliability and validity of a French Version. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* **29**, 2001–2007 (2005).
16. Legleye, S., Karila, L., Beck, F. & Reynaud, M. Validation of the CAST, a general population Cannabis Abuse Screening Test. *J. Subst. Use* **12**, 233–242 (2007).
17. Lecrubier, Y. Improved ability to identify symptoms of major depressive disorder (MDD) in general practice. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* **5**, 3–10 (2001).
18. Radloff, L. S. The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Appl. Psychol. Meas.* **1**, 385–401 (1977).
19. O'Donnell, M. J. *et al.* Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): A case-control study. *Lancet* **388**, 761–775 (2016).
20. Falkstedt, D., Wolff, V., Allebeck, P., Hemmingsson, T. & Danielsson, A.-K. Cannabis, tobacco, alcohol use, and the risk of early stroke: A population-based cohort study of 45 000 Swedish men. *Stroke* **48**, 265–270 (2017).
21. Hackett, M. L. & Pickles, K. Part I: Frequency of depression after stroke: An updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int. J. Stroke* **9**, 1017–1025 (2014).
22. Cooper, J., Borland, R., Yong, H.-H. & Fotuhi, O. The impact of quitting smoking on depressive symptoms: findings from the International Tobacco Control Four-Country Survey: Quitting smoking and depressive symptoms. *Addiction* **111**, 1448–1456 (2016).
23. Martínez-Vispo, C., Martínez, Ú., López-Durán, A., Fernández del Río, E. & Becoña, E. Effects of behavioural activation on substance use and depression: A systematic review. *Subst. Abuse Treat. Prev. Policy* **13**, 36 (2018).
24. Ziedonis, D. & Brady, K. Dual diagnosis in primary care. *Med. Clin. N. Am.* **81**, 1017–1036 (1997).
25. Megnin-Rivars *et al.* Severe mental illness and substance misuse (dual diagnosis): Community health and social care services. Draft version v4.0, 1–301 (2015).
26. Leventhal, A. M., Ameringer, K. J., Osborn, E., Zvolensky, M. J. & Langdon, K. J. Anxiety and depressive symptoms and affective patterns of tobacco withdrawal. *Drug Alcohol Depend.* **133**, 324–329 (2013).
27. Fluharty, M., Taylor, A. E., Grabski, M. & Munafò, M. R. The association of cigarette smoking with depression and anxiety: A systematic review. *Nicotine Tob. Res.* **19**, 3–13 (2017).
28. Vázquez, F. L. & Becoña, E. Depression and smoking in a smoking cessation programme. *J. Affect. Disord.* **55**, 125–132 (1999).
29. Parikh, N. S., Salehi Omran, S., Kamel, H., Elkind, M. S. V. & Willey, J. Symptoms of depression and active smoking among survivors of stroke and myocardial infarction: An NHANES analysis. *Prev. Med.* **137**, 106131 (2020).
30. Garcia-Rivas, V. & Deroche-Gamonet, V. Not all smokers appear to seek nicotine for the same reasons: Implications for preclinical research in nicotine dependence. *Addict. Biol.* **24**, 317–334 (2019).
31. Sibon, I., Lassalle-Lagadec, S., Renou, P. & Swendsen, J. Evolution of depression symptoms following stroke: A prospective study using computerized ambulatory monitoring. *Cerebrovasc. Dis.* **33**, 280–285 (2012).
32. Rodríguez-Cano, R. *et al.* Smoking cessation and depressive symptoms at 1-, 3-, 6-, and 12-months follow-up. *J. Affect. Disord.* **191**, 94–99 (2016).

Acknowledgements

Special thanks to: Sharmila Sagnier, Sabrina Debruxelles, Stephane Olindo, Mathilde Poli, Pauline Renou for made neurological evaluation at baseline and/or follow-up; the nurse practitioners and nursing staff at CHU Bordeaux, Stroke Unit, Department of Neurology; Nathalie Heyvang, Lea Milan, Sylvain Ledure, Joséphine Gay and Sandy Mournet for assisting with this study.

Author contributions

Y.R., S.B. and I.S. designed and conceptualized the study. Y.R. had a major role in the acquisition of the data. Y.R., S.B. and I.S. analyzed and interpreted the data, drafted the manuscript for intellectual content. S.B. and I.S. revised the manuscript for the intellectual content. All authors reviewed the manuscript.

Funding

Yolaine Rabat is a PhD fellow funded by the Ministry of Research and Higher Education. This funder had no role in collection, analysis, interpretation of the data, writing the manuscript or the decision to submit it for publication.

Competing interests

Yolaine Rabat has no conflicts of interest. Igor Sibon has received fees for editorial activities with Elsevier, has served as advisor for Servier and Boehringer Ingelheim, has received teaching honoraria from Medtronic and Bayer, as well as research support from the University Hospital Bordeaux and the French Health Ministry. Sylvie Berthoz has received fees for editorial activities with Elsevier.

Additional information

Correspondence and requests for materials should be addressed to Y.R.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or

format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2021

Résultats complémentaires

Sur la base de la théorie de l'automédication, nous avons émis l'hypothèse que chez les patients non préparés à arrêter de fumer, la réduction ou l'arrêt de la consommation de substance afin de répondre aux recommandations hygiéno-diététiques des cliniciens, contribuerait à augmenter les niveaux d'anxiété à la phase aiguë et donc les symptômes dépressifs ultérieurs (Sibon et al., 2012). Or, l'absence d'association positive entre la réduction/arrêt de la consommation de substances et la présence d'une D-PAVC à 3 invalidait cette hypothèse. Outre le fait que ce résultat puisse être expliqué par des limites de puissance statistique, nous avons supposé, qu'il y avait eu un effet de renforcement positif avec une forte motivation à arrêter de fumer liée à la crainte d'une récurrence de l'AVC (Rodríguez-Cano et al., 2016).

Compte tenu des données obtenues dans l'étude 1 et des données de la littérature (Parikh et al., 2020), nous avons testé l'hypothèse d'une association entre la persistance de consommation de tabac et risque de D-PAVC.

Pour se faire nous avons dichotomisé notre cohorte en « Arrêt total de la consommation » ou « Persistance de la consommation » (table S1), puis, nous avons utilisé une régression logistique multivariée avec le même set fixe de prédicteurs que dans l'analyse initiale (âge, sexe, histoire de dépression, mRS d'hospitalisation) (table S2)

Table S1. Description de la population tabagique en fonction de la dichotomisation adoptée vis-à-vis de l'évolution de leur consommation tabagique entre l'hospitalisation et la visite de suivi

	Évolution comportement tabagique à la visite de suivi à 3 mois		Évolution comportement tabagique à la visite de suivi à 3 mois		
	Meilleure qualité de vie	Pas de changement hygiéno-diététique ou pire	Arrêt total de consommation	Persistance de la consommation	
Symptomatologie non-dépressive	19	1	9	11	20
Symptomatologie dépressive	18	4	14	8	22
	37	5	23	19	

Table S2. Prédicteurs de la dépression trois mois après l'AVC chez les patients ayant un usage problématique du tabac.

Prédicteur	Estimate	SE	Z	p	Odds ratio	CI 95%
Modèle 3a :						
Age :	0,03	0,03	0,80	0,43	1,03	0,96 – 1,10
Sexe :	1,60	0,97	1,65	0,10	4,96	0,74 – 33,20
Histoire de dépression :	1,14	0,91	1,25	0,21	3,13	0,52 – 18,80
mRS lors de l'hospitalisation :	-0,17	0,30	-0,55	0,58	0,85	0,47 – 1,53
Modèle 3b :						
Age :	0,03	0,04	0,87	0,39	1,03	0,96 – 1,11
Sexe :	1,91	1,09	1,75	0,08	6,76	0,79 – 57,71
Histoire de dépression :	1,98	1,07	1,85	1,07	7,25	0,89 – 59,17
mRS lors de l'hospitalisation :	-0,11	0,32	-0,35	0,73	0,90	0,48 – 1,67
Arrêt de la consommation tabac :	1,64	0,85	-1,94	0,05	5,17	0,98 – 27,21
Validité du modèle	Modèle	Déviance		AIC	BIC	R ² N
	Modèle 1a	51.3		61.3	70.0	0.200
	Modèle 1b	46.9		58.9	69.3	0.313
	Modèle 1a-1b comparaison: X ² =4.38; p=0.036					

Contrairement à l'approche qui regroupait ceux ayant diminué et ceux ayant arrêté, on retrouve ici une association entre l'arrêt de la consommation de tabac à la visite de suivi en post-AVC et la présence d'une D-PAVC.

Conclusion

Les consommations de substances sont reconnues en tant que facteur de risque d'AVC, mais jusqu'à aujourd'hui l'influence de la sévérité des dépendances à ces substances sur le devenir émotionnel des patients a été complètement négligée.

Notre étude souligne, à l'aide d'évaluations cliniques standardisées, la prévalence élevée des addictions chez les patients ayant subi un premier AVC, avec notamment plus de 30% de notre cohorte présentant une dépendance problématique à une substance ; la consommation problématique « sévère » étant de 34,0% pour le tabac et 18,2% pour l'alcool. De plus, notre étude a permis de suggérer pour la première fois, que les patients victimes d'un AVC et ayant une consommation problématique de substances psychoactives définie cliniquement puissent avoir une fragilité encore plus marquée aux troubles de l'humeur post-AVC.

En effet, plus de la moitié de notre échantillon a été classée comme ayant une symptomatologie dépressive élevée telle que définie par la CESD, ce qui représente une prévalence nettement supérieure aux 33% rapportés à partir d'auto-questionnaires à 3 mois après l'AVC (Hackett & Pickles, 2014). Parmi notre population, 30% des patients ont été détectés comme ayant une symptomatologie dépressive sévère, suggérant qu'ils pourraient présenter un épisode dépressif majeur mais ce diagnostic ne peut être confirmé en l'absence d'entretien diagnostique réalisé au cours de la consultation post-AVC. Dans tous les cas, cette symptomatologie sévère pourrait contribuer, d'une part, à un moins bon pronostic à long terme, et d'autre part à une dépression de type pharmaco-résistante. Indépendamment des populations AVC, il est important de noter que la co-occurrence des troubles de l'humeur et de la toxicomanie est connue pour être élevée, ce double diagnostic (ou pathologie duelle) ayant une relation bidirectionnelle et se renforçant mutuellement (Fluharty et al., 2017; Hides et al., 2019; Kessler et al., 2003). Il est toutefois à noter que le mécanisme qui sous-tend l'association fait encore l'objet de débats (Fluharty et al., 2017; Weinberger et al., 2017).

Dans notre étude, la sévérité de la dépendance au tabac a été détectée comme doublant le risque d'avoir une importante symptomatologie dépressive à 3 mois de suivi et ce au-delà de l'histoire de dépression des patients et des autres FDR connus de la D-PAVC, ce qui suggère des mécanismes supplémentaires impliqués dans cette association. Des études seront nécessaires pour comprendre ce qui sous-tend cette association, mais d'un point de vue neurobiologique, la dépendance au tabac pourrait notamment contribuer à une fragilité cérébrale par le biais de modifications structurelles ou moléculaires du cerveau, notamment des voies dopaminergiques

ou sérotoninergiques qui pourraient augmenter le risque de DPAVC (Garcia-Rivas & Deroche-Gamonet, 2019). D'un point de vue psychologique, les résultats complémentaires que nous avons obtenus sur l'association entre l'arrêt de la consommation de tabac après l'AVC et la DPAVC sont cohérents avec la théorie de l'automédication.

Au total, nous pouvons considérer que les patients confrontés à l'impact physique et psychologique de l'AVC sont donc exposés à un « double » défi thérapeutique, suivre à la fois une rééducation physique et les recommandations hygiéno-diététiques recommandées par les cliniciens. D'après nos résultats, dans la prise en charge de leurs patients tabagiques, les neurologues devront prendre en compte la balance bénéfice/risque entre la prévention du risque vasculaire impliquant l'arrêt de la consommation et l'apparition d'un handicap invisible favorisé par un arrêt brutal de consommation non accompagné.

Comme illustré dans la partie d'introduction de cette thèse, les troubles liés aux consommations de substances ou troubles addictifs font partie des besoins critiques et non satisfaits qui devraient être pris en charge en neurologie vasculaire. Ces nouveaux résultats, s'ils sont confirmés, pourraient permettre aux cliniciens d'intervenir sur l'incidence des troubles de l'humeur en post-AVC et favoriser la prévention secondaire. Ainsi, afin de tirer des conclusions définitives sur cette question et d'optimiser la prise en charge post-AVC à long terme, des études supplémentaires portant sur des échantillons plus importants et utilisant des outils de dépistage clinique standardisés seront nécessaires. D'autres part, il nous paraît également intéressant d'étudier d'autres comportements de type addictifs. Par exemple, l'étude des comportements alimentaires de type addictifs potentiellement très en lien avec les FDR vasculaires de l'AVC.

Chapitre 3 - Addiction à l'alimentation et AVC

Contexte général

Dans le cadre de l'étude d'épidémiologie clinique précédente nous avons été confrontés au cas particulier d'une patiente jeune présentant un infarctus cérébral de mécanisme athéromateux dans un contexte de facteurs de risque usuels se limitant à une consommation de tabac. L'exploration plus approfondie de ses habitudes de vie et la réalisation d'un entretien psychopathologique spécifique dans le cadre de l'étude nous a permis d'identifier l'existence d'une addiction à l'alimentation responsable selon nous d'une hypertriglycéridémie. Cette observation clinique publiée dans *Eating and Weight Disorders* (Étude de cas présentée ci-après (p:80)) a été pour nous l'occasion d'investiguer plus avant le rôle potentiel de l'addiction à l'alimentation comme facteur de risque d'AVC mais aussi des complications émotionnelles post-AVC.

Le rôle de l'alimentation dans le risque de survenue des AVC a pris une place importante au cours des dernières années, notamment depuis l'observation de changements notables dans les habitudes nutritionnelles des pays occidentalisés avec une alimentation hyper-lipidique, trop sucrée, trop salée et hautement palatable. Cette nouvelle façon de s'alimenter a été démontrée comme augmentant les FDR vasculaires (Hooper et al., 2020; Spence, 2019). Pour certains auteurs, l'alimentation est le plus important FDR d'AVC (Spence, 2019) et devrait être le premier cheval de bataille en prévention primaire et secondaire. Conformément à cette suggestion, on peut citer à titre d'illustration, qu'au Japon, la baisse de mortalité par AVC et la réduction générale de la pression artérielle moyenne ont été attribuées aux modifications alimentaires faisant suite aux campagnes publiques visant à réduire la consommation de sel (Huang, 2007). De même que pour l'abus de drogues, les personnes vulnérables sur le plan émotionnel, peuvent glisser vers une surconsommation hédonique de boissons et d'aliments hautement palatables, comportement que certains considèrent comme une addiction à l'alimentation (AA). Ce concept d'AA, bien que discuté depuis de nombreuses décennies (Randolph, 1956), reste très peu pris en compte comme FDR de maladies vasculaires. Pourtant, ce comportement alimentaire non-homéostasique, c'est à dire indépendant des signaux de faim et de satiété, serait susceptible d'augmenter les FDR vasculaires usuels tel que le diabète, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle et l'obésité, participant grandement à l'augmentation du nombre d'AVC (Bechthold et al., 2019; Feigin et al., 2017; Hooper et al., 2020; Spence, 2019). En effet le recours à une alimentation en réponse aux ressentis émotionnels et l'AA ont été

montrés comme fortement associés à l'obésité (Bourdier et al., 2017; Ivezaj et al., 2017; Lennerz & Lennerz, 2018). De plus, le rôle de l'AA dans la sévérité du diabète a par ailleurs été évoqué (Nicolau et al., 2020; Raymond & Lovell, 2015) alors que celui sur l'hypertension doit faire l'objet d'investigations complémentaires. Malgré ces données, au-delà de l'obésité, la prise en compte des désordres de la prise alimentaire est absente de la littérature sur le pronostic post-AVC.

C'est dans ce contexte, que nous avons décidé d'ajouter à notre étude épidémiologique sur la consommation problématique de substances, une évaluation de l'AA telle que conceptualisée par Gearhardt et al. et mesurée par la Yale Food Addiction Scale version n°2 (YFAS 2.0-Annexe 1) (Brunault et al., 2017; Gearhardt et al., 2016).

Nos objectifs étaient de déterminer i) la proportion de patients avec un 1^{er} AVC ayant un diagnostic d'AA et d'explorer le nombre de symptômes et la sévérité du profil addictif des patients, ii) d'examiner l'existence d'une association entre la présence d'un tel type de comportement alimentaire et celle des FDR vasculaires et iii) de préciser la relation entre la sévérité du comportement de type addictif à l'alimentation et les caractéristiques des troubles émotionnels post-AVC.

Pour répondre à ces différentes questions, nous avons proposé aux patients répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude sur la consommation problématique de substances (Chapitre 2), de compléter l'YFAS 2.0. Cette échelle, établie par l'équipe de Ashley Gearhardt (Gearhardt et al., 2009, 2016), transpose les critères d'addiction aux substances à la prise alimentaire et permet d'établir un diagnostic d'AA. Chacun des 11 critères ainsi que la souffrance associée à l'addiction sont évalués par plusieurs items dont les seuils de significativité leurs sont propres ((Gearhardt et al., 2016)+ Annexe 1). Une fois les critères endossés, le niveau de sévérité du diagnostic d'AA est déterminé selon trois grades à partir du nombre de critères endossés. Par ailleurs, dans la lignée d'études récentes interrogeant la valeur des seuils de significativité de chaque item servant aux critères (Penzenstadler et al., 2019), nous avons complété les indicateurs d'un comportement alimentaire de type addictif en calculant un indice de sévérité globale du profil d'addiction à l'alimentation des patients que l'on a nommé GAPSI (Global Addictive Profile Severity Index).

Les résultats des objectifs 1 et 2 font actuellement l'objet d'une soumission d'un article dans le journal *Stroke*. Les résultats de l'objectif 3 ont été présentés en communication orale à l'International Joint Congress of Albatros and World Association on Dual Disorders (2021) et sont actuellement en cours de rédaction pour publication.



Is addictive-like eating an overlooked stroke risk factor? A study case

Y. Rabat¹ · S. Berthoz^{1,2} · I. Sibon^{1,3}

Received: 16 September 2020 / Accepted: 13 January 2021

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG part of Springer Nature 2021

Abstract

Purpose While stroke is already considered a nutrition-related disease, the prevalence of the broad array of disordered eating behaviors is under-reported in this disease. We describe the case of a stroke in a young woman following a recent food addiction to fatty-sweet food.

Methods She was diagnosed with a Night-Eating-Syndrome, with a loss-of-control exclusively towards sugary carbohydrates used to manage her insomnia and distress, and her consummatory behaviors were investigated.

Results This case report illustrates a self-medication of a significant psychological distress by shifting from a healthy diet to an overconsumption of hyper-palatable foods, triggering an addiction disorder. The related hypertriglyceridemia, on top of chronic smoking, contributed to the development of an atherosclerotic plaque and thrombus formation.

Conclusion Food addiction might be considered as an emerging stroke risk factor. We suggest it fosters the need to take into consideration addictive-like eating behaviors and associated mental disorders in the primary and secondary prevention of stroke. This may be particularly relevant for the prevention of stroke in women as they are more prone to comfort their emotions with food.

Level of evidence V, descriptive study.

Keywords Stroke · Food addiction · Stress · Emotional eating · Hypertriglyceridemia · Dyslipidemia

Background

In the modern environment, and particularly for individuals vulnerable to hedonic drives, the well-known interplay between food and mood can lead to a debilitating mental illness prompting deleterious effects on their physical well-being [1]. From a neurobiological perspective, it has been found that highly processed (HP) foods have addictive properties—particularly those containing sugar—and that the regulation of food intake originates from the orchestration of neural circuits involved in both somatic

and affective homeostatic processes. These links have been viewed as the basis for the development of undercontrolled, non-homeostatic, addictive-like consumption of HP foods when being emotional [2, 3]. Such an eating behavior triggers the neurobiological cascade associated with the brain reward pathways, in a similar way as the association between stress (either intrinsic or extrinsic) and drug addiction [1–3]. While there exists no consensual definition of what should be considered addictive-like eating patterns [4], the concepts of emotional eating and food addiction are increasingly discussed as potential underlying mechanisms of overeating and unsuccessful attempts to reduce HP foods intake [1, 2, 4, 5] (see also Supplementary material). Poor dietary habit

have just been identified as the worst risk factors of stroke [6], a disease that is the leading cause of physical disability worldwide. Yet, the impact of addictive-like eating behaviors

S. Berthoz and I. Sibon equally contributors.

✉ Y. Rabat

yolaine.rabat@u-bordeaux.fr

¹ Univ. Bordeaux, CNRS, EPHE, INCIA, UMR 5287, 33000 Bordeaux, France

² Department of Psychiatry for Adolescents and Young Adults, Institut Mutualiste Montsouris, Paris, France

³ Stroke Unit, Department of Neurology, CHU Bordeaux, Bordeaux, France

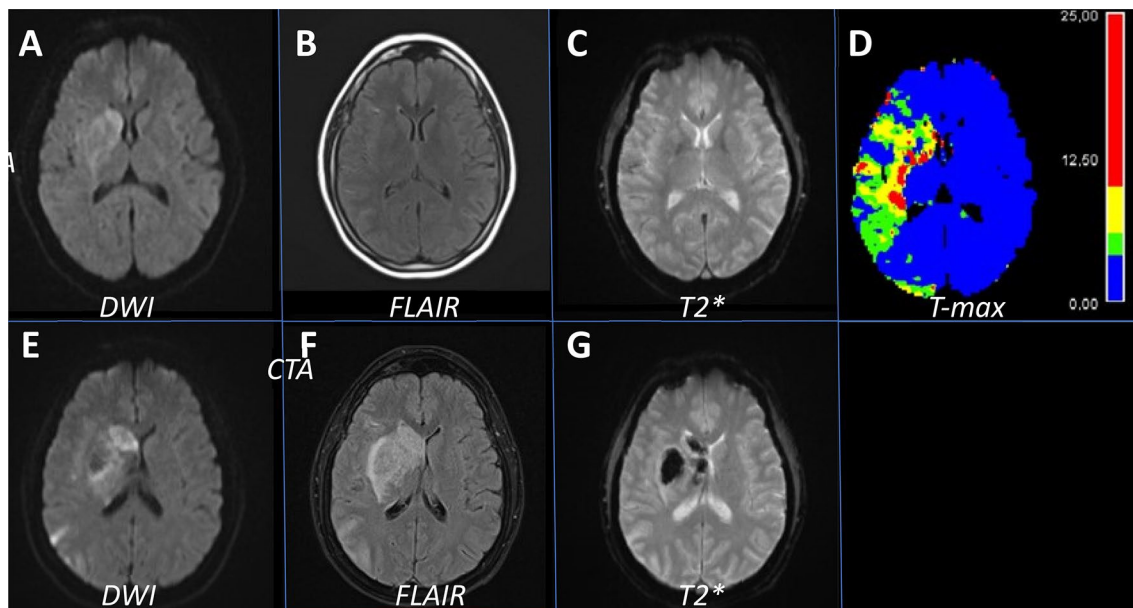


Fig. 1 Brain MRI. Before recanalization of the right middle cerebral artery, brain MRI demonstrated a right lenticulo-caudate acute infarct (a) with FLAIR-DWI (diffusion weighted Imaging) (b, a) and DWI-perfusion (a–d) mismatch and absence of intracerebral hemorrhage

(c). Following recanalization brain MRI demonstrated a cerebral infarct in the right MCA territory (e, f) and deep hemorrhagic transformation (g)

on stroke is largely overlooked.¹ Herein, we report an illustrative case on this issue.

Case description

Initial hospital management

A 38-year-old single mother was hospitalized to receive an intravenous infusion of a prostacyclin analogue for the treatment of a right ulnar artery occlusion of unknown etiology. The patient had no significant personal or family medical history of cardiac, vascular or coagulation disorder. She had no history of high blood pressure, diabetes, obesity or daily alcohol consumption (she reported drinking only during the weekend, but not every weekend, and consuming only one unit of alcohol on these occasions. She did not report any episode of binge drinking in her lifetime) but she reported smoking about 20 cigarettes per days since the age of 20. Before the diagnosis of right ulnar artery occlusion, she was not under chronic treatment.

¹ We searched PubMed from MEDLINE for original articles for the following indication terms: (eating disorders OR food addiction OR emotional eating OR stress-induced eating OR food craving) AND (stroke OR cerebral stroke). Thirty-three papers came out but were related to post-stroke eating disturbances (feeding and swallowing) and/or nutritional support.

Thirty minutes after starting the infusion the patient experienced a sudden onset left-sided sensory and motor deficit and headache. The neurological examination demonstrated a left-side hemiplegia, anesthesia, spatial neglect, homonymous hemianopsia and facial palsy. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score was 16/42. Her BMI was 24.7 kg/m² and the general examination was normal. A brain MRI demonstrated an acute ischemic stroke in the right middle cerebral artery (MCA) with a large diffusion–perfusion mismatch (Fig. 1). The MR angiography identified a proximal occlusion of the right MCA and a thrombus at the origin of the brachiocephalic trunk that could account for the recent occlusion of the right ulnar artery and the cerebral infarct (Fig. 2).

The patient received intravenous thrombolysis and an endovascular thrombectomy. At the end of the procedure, clinical symptoms dramatically improved (NIHSS score was 7/42) and she was transferred to the stroke unit for further clinical management and etiological work-up.

Evaluation of the cause of stroke

CT angiography of the supra-aortic vessels confirmed the presence of a thrombus at the origin of the brachiocephalic trunk and a possible underlying atherosclerotic plaque (Fig. 2). Fibrinogen and sedimentation rate were normal, while CRP was slightly increased which did not suggest a clinically relevant inflammatory ongoing process.

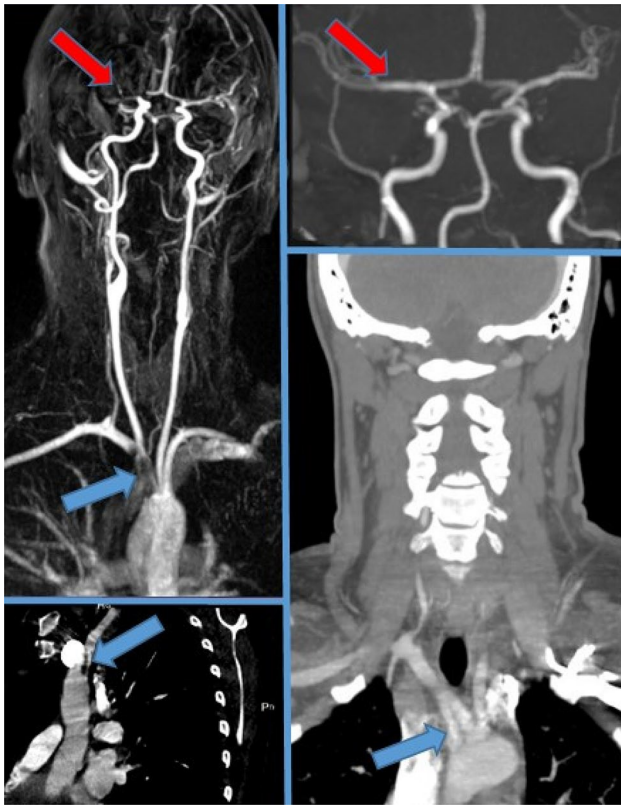


Fig. 2 Angiography of the supra-aortic arteries. Before recanalization of the right middle cerebral artery MR-Angiography (Upper-left) demonstrated a proximal occlusion of the right MCA (red arrow) and partial occlusion of the brachio-cephalic artery (blue arrow). Following recanalization Time of Flight (TOF) (Upper-right) of the intracerebral arteries demonstrated a recanalization of the right MCA artery (red arrow). Coronal and Sagittal CT-Angiography (CTA) of the supra-aortic vessels demonstrating an atherosclerotic plaque of the brachio-cephalic artery (Bottom-left, Bottom-right)

18-FDG-PET imaging ruled out the hypothesis of a vasculitis. CT angiography of the aorta and its branches identified a non-stenosing atheromatous calcified plaque of the left iliac artery that confirmed the presence of a systemic atherosclerotic disease. Normal MR and CT angiography of the right carotid artery together with normal T1-spir MRI sequence ruled out the diagnosis of cervical artery dissection. Cardiac investigations included a transthoracic and transesophageal echocardiography (TTE and TEE) together with a 10 days holter-ECG. None of these investigations identified a potential cardio-embolic source, including endocarditis, patent foramen ovale, left ventricular dysfunction, left atrial enlargement or ischemic heart disease and atrial fibrillation. Paradoxical embolism was excluded based on the negative results of the TTE with bubble test. Biological investigations, including dosage of homocystein plasma level as well as a full screening of inherited thrombophilia, did not demonstrate common procoagulant disorders. The TSH evaluation was normal as well as the

autoimmune evaluation that included dosages of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, antinuclear factors, native anti-DNA, anti-SSA and anti-SSB antibodies. No kidney or liver dysfunction were identified.

Blood and urinary markers of drug abuse were negatives. Among the biological markers of vascular risk factors the HbA1C (6.1%) and LDC-c cholesterol (0.69 g/l) were normal, but there was a significant hypertriglyceridemia (4.24 g/l, reference range 0.35–1.40 g/l). Fasting glucose (1.2 mg/dl), HDL-c-cholesterol (0.27 g/l) and visceral fat (rating of 4 using a Tanita RD953) were in the normal range, which excluded the presence of a metabolic syndrome. This hypertriglyceridemia in the absence of diabetes, renal insufficiency, obesity or family history of hypertriglyceridemia justified to further investigate the patient's lifestyle habits.

Lifestyle habits

The detailed description of the tools that have been used for this investigation is provided in the Supplementary Material.

The investigation of her consummatory behaviors and lifestyle habits revealed that she initiated cannabis smoking shortly after tobacco at the age of 17, used cannabis on a daily basis until the age of 20 but spontaneously stopped at the time of her pregnancy. She endorsed a Fagerström Nicotine Dependence Test score of 7/10, indexing a moderate tobacco dependence, and reported drinking one unit of alcohol per week but not every week. As none of these investigations could explain her abnormal rate of triglycerides, additional evaluations were conducted on her dietary habits. She first completed the Yale Food Addiction Scale 2.0 and was screened positive for 6/11 diagnostic criteria (Inability to cut down, Intense cravings, Use despite causing interpersonal problems, Use in physically hazardous situations, Tolerance, Withdrawal), as well as for the items indexing clinically significant distress. This clinical presentation corresponds to a diagnosis of severe food addiction.

Based on this finding, another clinical interview with a specialist in eating disorders was scheduled.

The patient reported she has always been lean and fit but that she abruptly gained weight in the last months, with a raise from 47 to 72 kg, corresponding to an increase in her BMI of 8.6 points. She admitted to having currently a problem with food, and spontaneously mentioned experiencing increases in cravings for sugar since she was hospitalized. She reported frequent strong cravings for sugary products, grazing as well as bulimia attacks, feeling ashamed and guilty after these attacks and ultimately lying to her family members and denying the evidence when being confronted by them to the lots of empty wrappers or containers. Using the MINI International Neuropsychiatric Interview 7.0.2, the patient met the diagnostic criteria for a Binge Eating Disorder of moderate severity. As the

episodes of binge eating occurred only in night time, with a loss of control exclusively towards sugary carbohydrates that are used to manage her insomnia and comfort her distress, this diagnostic was revised in favor of a Night Eating Syndrome. The interview did not reveal any past eating disorders but the recent co-occurrence between the announcement of the non-renewal of her employment contract, the onset of insomnia and the loss of control towards sugary products. Concerning her mood, this interview revealed no current and/or past major depressive episode but that she had felt strongly irritable and highly stressed for several weeks before the stroke; she spontaneously reported that these changes in her mood were noticed by her family members. She endorsed a total score of 19 on the Hospital Anxiety and Depression Scale, subdivided into a score of 3 for depression and of 16 for anxiety, this latter score being above the cut-off for caseness of severe clinical anxiety.

The patient mentioned that the clinical interview made her realize that from the moment she heard about the end of her work contract, she initiated a ritual at the morning breaks at work: in addition to going smoking and having a cup of coffee, she started buying chocolate bars from the machine, despite recurrent disapproving remarks from her colleagues. Night-eating started a couple of months later, when her employment contract ended.

To complement these investigations, the patient completed the following self-reports:

- The Food Cravings Questionnaire-Trait-reduced: her score (83/90) was well above the cut-off of 50 that has been proposed for caseness of a food addiction.
- The Eating Disorders Examination Questionnaire: it confirmed the existence of repeated bingeing episodes but in the absence of compensatory behaviors. Moreover, she endorsed scores at the four subscales above the 85 (Restraint score: 3.40) or 90 (Eating score: 3.00, Shape score: 5.25 and Weight concerns: 4.40) percentile ranks for adult women of the same age.
- The Emotional Appetite Questionnaire (EMAQ): that showed the patient had an EMAQ Negative score (5.78; norms: 4.30 ± 1.29) above one standard deviation from the norms for women and an EMAQ Positive score (4.14; norms: 4.93 ± 0.99) within the normal range, suggesting the patient uses food items to cope with negative, but not positive, emotional states.
- The PREFQUEST: her scores of sensory liking (hedonic sensations) for sweet (7.58/10), fatty-sweet (8.94/10), fatty-salty (6.33/10) and salty (6.41/10) food items were all in the upper quartiles of the norms for French women of the same age. Her liking for fatty-sweet sensations was particularly high (norms: 3.8 ± 1.8).

Commentary

Modifiable stroke risk factors account for 90% of the risk of stroke [7]. They can be grouped into specific categories such as diseases (atrial fibrillation, carotid stenosis, sick cell disease), physiological factors (hypertension, high fasting glucose, high BMI, high cholesterol, low glomerular filtration rate, chronic inflammation...), poor lifestyle habits (tobacco and illicit drug abuse, dietary at risk, low physical activity...), psychosocial factors (psychosocial stress, depression, job strain, long working hours...) and environmental factors (air pollution...) [7–9].

Stroke etiological work-up should thus aim at identifying all the potential modifiable risk-factors and their determinants to provide optimized and individualized recommendations for secondary stroke prevention. These recommendations often include profound life-style modifications including diet changes. Indeed, diet is well-known to contribute to the severity of the main vascular risk-factors, salty diet increasing the risk of hypertension, high-fat diet contributing to dyslipidemia but also obstructive sleep apnea and associated nocturnal high blood pressure, high-carbohydrate diet disturbing the glycemic control and leading to hypertriglyceridemia.

In this case, high triglyceride level was, with current smoking, one of the most severe identified risk-factor. Hypertriglyceridemia contributes to the occurrence of chronic atherosclerotic arterial wall disease and was recently demonstrated to potentially act as a procoagulant factor by activating thrombin generation in human plasma, thus increasing the risk of acute thrombosis [10].

High triglycerides are usually observed in patients with primary hypertriglyceridemia, chronic alcohol consumption or impaired glucose metabolism [10]. Here, the patient was affected by none of these conditions, while more advanced investigations identified a recent severe eating disorder mainly towards highly palatable fatty-sweet food. Interestingly, this eating disorder was identified while the patient had no excess weight (her BMI corresponding to the upper limit of the normal range), which highlights the benefit of using standardized evaluations of eating behaviors in stroke patients besides that of corpulence.

In the field of addiction, shared pathophysiological mechanisms—including genetic predisposition and psychosocial triggers—are incriminated in the vulnerability to drug, alcohol, smoking and unhealthy eating [3]. These behaviors are each considered an important mood regulating behavior. Like for drug misuse, susceptible individuals can slip into hedonic overconsumption of palatable foods and drinks, and the increase in frequency and quantity of ‘comfort foods’ intake may lead to an addiction

disorder [1, 2]. It stems from epidemiological studies that not only women are more prone than men to engage in this behavior, but also that the association between psychological distress, emotionally driven eating behaviors and over-consumption of energy dense food is stronger among women [11].

In the present case, job strain and insecurity seem to be the main triggering factor. During the interview, the patient mentioned a feeling of injustice to lose the position she had held for 6 years due to government budget restrictions, as well as a deep sense of loss of a major attachment figure represented by her supervisor with whom she described herself as sharing ‘a special bond akin to that of a mother–daughter relationship’. It seems that smoking was not sufficient enough to alleviate her distress and that she needed to increase her hedonic-driven consumption by combining grazing and smoking during her workday, a process that occurred outside her awareness. This unconscious relationship with food escalated to that of an eating disorder when she felt locked up and idled at home and engaged in pathological overthinking.

Final diagnosis

For this patient, diachronic etiological hypothesis that we are assuming is that she had an atheromatous vulnerability caused by chronic tobacco exposure (> 20 years old) to which is added progressively a depletion of mood in relation to the loss of her employment. To cope with her overthinking and food cravings, she self-medicated her psychological distress by shifting from a healthy diet to an overconsumption of palatable food, especially highly processed fatty-sugary items, which lead to an addiction disorder. We believe this was responsible of her hypertriglyceridemia, which triggered formation of a thrombus on an atherosclerotic plaque of the brachiocephalic trunk that embolized in middle cerebral artery.

This case study strongly suggests that addictive-like eating behaviors, whether they are conceptualized as a food or an eating addiction [5], should be considered as an independent stroke risk factor, notably for women. A major strength of this study is that the evaluation was based on different and complementary standardized and validated tools that can be used in a routine clinical setting. Yet, the fact that it is the first publication on this issue—with a single case presentation—and that it is a cross-sectional study constitute important limits and our hypothesis will have to be confirmed by adequately powered prospective epidemiological studies.

What is already known on this subject?

Stroke is the leading cause of disability and second cause of death worldwide. If nutrition affects its pathogenesis, disordered eating behaviors are under recognized and treated in stroke survivors.

What this study adds?

While stroke is considered a nutritional disease, this case study fosters the need to take into consideration compulsive eating and associated mental disorders in the 1ry and 2ry prevention of stroke.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s40519-021-01115-6>.

Funding Yolaine Rabat is a Ph.D. fellow funded by the French Ministry of Research and Higher Education. This funder had no role in collection, analysis, interpretation of the data, writing the manuscript or the decision to submit it for publication.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest All three authors disclose any actual or potential conflict of interest.

Research involving human participant All procedures performed in this case study involving a human participant were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent and patient details The patient provided her written informed consent and no personal details are included in any parts of the manuscript.

References

1. Davis C (2013) From passive overeating to “food addiction”: a spectrum of compulsion and severity. *ISRN Obes* 2013:1–20. <https://doi.org/10.1155/2013/435027>
2. Sinha R, Jastreboff AM (2013) Stress as a common risk factor for obesity and addiction. *Biol Psychiatry* 73:827–835. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.032>
3. Volkow ND, Koob GF, McLellan AT (2016) Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. *N Engl J Med* 374:363–371. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1511480>
4. Paterson C, Lacroix E, von Ranson KM (2019) Conceptualizing addictive-like eating: a qualitative analysis. *Appetite* 141:104326. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2019.104326>
5. Hebebrand J, Albayrak Ö, Adan R et al (2014) “Eating addiction”, rather than “food addiction”, better captures addictive-like eating behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 47:295–306. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.08.016>

6. Spence J (2019) Nutrition and risk of stroke. *Nutrients* 11:647. <https://doi.org/10.3390/nu11030647>
7. Johnson CO, Nguyen M, Roth GA et al (2019) Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 18:439–458. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30034-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30034-1)
8. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S et al (2016) Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 388:761–775. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30506-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30506-2)
9. Hankey GJ (2017) Stroke. *Lancet* 389:641–654. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30962-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30962-X)
10. Salvagno GL, Favaloro EJ, Demonte D et al (2019) Influence of hypertriglyceridemia, hyperbilirubinemia and hemolysis on thrombin generation in human plasma. *Clin Chem Lab Med (CCLM)* 57:1784–1789. <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-0135>
11. Camilleri GM, Méjean C, Bellisle F et al (2016) Intuitive eating is inversely associated with body weight status in the general population-based NutriNet-Santé study: Intuitive Eating and Weight Status. *Obesity* 24:1154–1161. <https://doi.org/10.1002/oby.21440>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Supplementary Material:

This Supplementary Material has been provided by the authors to give readers additional information about their work.

Supplementary Material to:

Is addictive-like eating an overlooked stroke risk factor? A study case

Rabat Y*; PhD Fellow (1), Berthoz S[#]; PhD (1,2), Sibon I[#]; M.D, PhD (1,3)

- (1) Univ. Bordeaux, CNRS, EPHE, INCIA, UMR 5287, F-33000 Bordeaux, France
- (2) Institut Mutualiste Montsouris, Department of Psychiatry for Adolescents and Young Adults, , Paris, France
- (3) CHU Bordeaux; Stroke Unit, Department of Neurology, Bordeaux, France.

Equally contributors

Table of contents

PART 1 - Tools used: 90

Fagerström Nicotine Dependence Test ¹ 90

Yale Food Addiction Scale version 2.0 ² 90

Hospital Anxiety and Depression Scale ⁴ 91

Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI 7.0.2) ⁶ 91

Food Cravings Questionnaire-Trait-reduced ⁷ 91

The Eating Disorders Examination Questionnaire ⁹ 91

The Emotional Appetite Questionnaire (EMAQ) ¹² 92

The PREFQUEST ¹⁴ 92

REFERENCES: 93

PART 1 - Tools used:

Fagerström Nicotine Dependence Test [1]

Nicotine dependence was assessed using the Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND). Scores can range from 0 to 10 and index the following categories of dependence severity: below 2 = no dependence, 3 to 4 = mild severity, 5 to 6 = moderate severity, 7 to 10 = extreme severity. For the French version, we used the one provided by the High Authority of Health (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/outil_tests_fagerstrom.pdf) .

Yale Food Addiction Scale version 2.0 ²

The term “food addiction” (FA) is not new and was first proposed by T.G Randolph in the second part of the 20th century to describe an excessive/compulsive food intake of HP foods but it is only in the last decade that methods emerged to operationalize FA [4]. The Yale Food Addiction Scale (YFAS), which was published in 2009, was elaborated by A. Gearhardt and colleagues who altered the seven DSM-IV-TR criteria for substance use disorder to be applicable to eating behaviors [5]. More recently, in line with the DSM-5 update in addictive disorders criteria and the addition of four criteria, Gearhardt et al. [2] updated their instrument accordingly and released the YFAS 2.0. It is a self-administered questionnaire that includes 35 items that are assumed to assess each of the 11 DSM-5 addictive disorders criteria and clinically significant impairment or distress, as applied to foods high in fat and/or refined carbohydrates. All questions on the YFAS 2.0 have eight frequency response options that range from “Never” (=0) to “Every Day” (=7). To reflect diagnostic thresholds, a cut-off for each question is applied to allow for determination of a diagnosis and severity level (see Gearhardt et al., [2] for more details). For the YFAS 2.0 food addiction “diagnosis” scoring option, both the symptom count score and the clinical significance criterion are used. The determination of a food addiction “diagnosis” and its severity level is as follows: no FA if one or fewer symptoms or if they do not meet criteria for clinical significance; mild FA if two or three symptoms plus clinical

significance; moderate FA if four or five symptoms plus clinical significance; severe FA if six or more symptoms plus clinical significance. For the French version, we used the validated version of Brunault et al.,[3, 6]

Hospital Anxiety and Depression Scale [7]

It is a 14-item self-report questionnaire that assesses the level of anxious and depressive symptoms during the past week. It includes two subscales: Anxiety (7 items) and Depression (7 items). For both subscales, scores can range from 0 to 21; scores below 7 = absence of symptomatology; 8 to 10 = probable symptomatology ; over 11 = definite symptomatology. For the French version, we used the validated version of Lepine et al.,[8].

Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI 7.0.2) [9]

It is a structured diagnostic interview providing standardized assessment of psychiatric disorders defined according to Axis I DSM-5. With D. Sheenan agreement's, the MINI 7.0.2 for DSM-5 version has been adapted in French to assess the following psychiatric disorders: eating disorders, mood disorders and anxiety disorders.

Food Cravings Questionnaire-Trait-reduced [10]

It is a self-administered questionnaire consisting of 15 items that assess several aspects of food craving: lack of control over eating, thoughts or preoccupation with food, intentions and plans to consume food, emotions before or during food craving, cues that may trigger food craving. Each item is scored on a six-point scale ranging from never/not applicable to always. Scores can range from 0 to 90. A cut-off score of 50 has been proposed for caseness of food addiction[8]. For the French version, we used the validated version of Brunault et al.,[11].

The Eating Disorders Examination Questionnaire [12]

It is a self-report questionnaire that includes 28 items assessing the frequency of disordered eating behaviors and symptoms over the past 28 days. Each of the 28 items are scored using 7-points scale (from Never = 0 to Every day =6). The EDE-Q provides subscale scores reflecting the severity of aspects of the psychopathology of eating disorders: Restraint, Eating Concern,

Shape Concern and Weight Concern. For the percentile ranks for adult women of the same age, we referred to Mond et al. 2006 [13]. For the French version, we used the validated version of Carrard et al.,[14].

The Emotional Appetite Questionnaire (EMAQ) [15]

Food consumption has been found to be an important mood regulating behavior [16, 17]. In this setting, the terms ‘comfort eating’ or ‘Emotional Eating’ (EE) have been used to reflect the tendency to eat in response to emotions rather than to feelings of hunger and satiety. Several self-reports have been developed to assess EE but not all were suited to measuring the fact that food intake can either increase or decrease in response to negative as well as positive emotions [18] until Geliebter and Aversa developed the EMAQ [19]. It is a 22 items self-report questionnaire based on ratings of the tendency to eat less, equally or more in response to different negative and positive emotional states and situations. The scale contains 9 items assessing negative emotions, 5 items assessing positive emotions, 5 items assessing negative situations and 3 assessing positive situations. For each item, participants were asked to rate on a 9-point Likert-type scale whether they ate less (from 1 to 4), the same (5), or more (from 6 to 9) food compared to usual. In the present study, we used the EMAQ global positive score (obtained by averaging the EMAQ positive emotions and positive situations scores) and the EMAQ global negative score (obtained by averaging negative emotions and negative situations scores).

For the norms of EMAQ Negative score and EMAQ Positive score, we referred to Bourdier et al. 2017 [18].

The PREFQUEST [20]

It is a self-rated questionnaire that measures overall sensory liking towards sweetness, fattiness and saltiness (i.e the qualitative hedonic evaluation from sensation), with items divided into liking for sweets (21 items), fatty-sweet (20 items), salty (11 items) and fatty-salty (31 items) that are scattered into four successive sections: liking for foods, preferred level of seasoning for a given food, preferred dishes in a menu and sensory types-related dietary behaviours. For the norms and percentile quartiles for adult women of the same age, we referred to Lampure et al. [21, 22]

REFERENCES:

1. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom K-O (1991) The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Addiction* 86:1119–1127. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1991.tb01879.x>
2. Gearhardt AN, Corbin WR, Brownell KD (2016) Development of the Yale Food Addiction Scale Version 2.0. *Psychology of Addictive Behaviors* 30:113–121. <https://doi.org/10.1037/adb0000136>
3. Brunault P, Courtois R, Gearhardt AN, et al (2017) Validation of the French Version of the DSM-5 Yale Food Addiction Scale in a Nonclinical Sample. *The Canadian Journal of Psychiatry* 62:199–210. <https://doi.org/10.1177/0706743716673320>
4. Meule A Back by Popular Demand: A Narrative Review on the History of Food Addiction Research. 8
5. Gearhardt AN, Corbin WR, Brownell KD (2009) Preliminary validation of the Yale Food Addiction Scale. *Appetite* 52:430–436. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2008.12.003>
6. Brunault P, Berthoz S, Gearhardt AN, et al (2020) The Modified Yale Food Addiction Scale 2.0: Validation Among Non-Clinical and Clinical French-Speaking Samples and Comparison With the Full Yale Food Addiction Scale 2.0. *Frontiers in Psychiatry* 11:. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.480671>
7. Zigmond AS, Snaith RP (1983) The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 67:361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
8. Brunault P, El Archi S, Ballon N, et al (2018) Validation de la version française du Food Cravings Questionnaire-Trait-reduced: un auto-questionnaire simple et de passation rapide pour mesurer le craving alimentaire. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 176:788–795. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2018.08.002>
9. Sheehan DV (2016) MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW M.I.N.I English version 7.0.2 for DSM-5
10. Meule A, Hermann T, Kübler A (2014) A short version of the Food Cravings Questionnaire Trait: the FCQ-T-reduced. *Frontiers in Psychology* 5:. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00190>
11. Lépine JP, Godchau M, Brun P, Lempérière T (1985) [Evaluation of anxiety and depression among patients hospitalized on an internal medicine service]. *Ann Med Psychol (Paris)* 143:175–189
12. Fairburn CG, Beglin SJ (1994) Assessment of eating disorders: interview or self-report questionnaire? *Int J Eat Disord* 16:363–370
13. Mond JM, Hay PJ, Rodgers B, Owen C (2006) Eating Disorder Examination Questionnaire (EDE-Q): Norms for young adult women. *Behaviour Research and Therapy* 44:53–62. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2004.12.003>

14. Carrard I, Lien Rebetez MM, Mobbs O, Van der Linden M (2015) Factor structure of a French version of the eating disorder examination-questionnaire among women with and without binge eating disorder symptoms. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity* 20:137–144. <https://doi.org/10.1007/s40519-014-0148-x>
15. Nolan LJ, Halperin LB, Geliebter A (2010) Emotional Appetite Questionnaire. Construct validity and relationship with BMI. *Appetite* 54:314–319. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2009.12.004>
16. Bruch H (1964) Psychological Aspects of Overeating And Obesity. *Psychosomatics* 5:269–274. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(64\)72385-7](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(64)72385-7)
17. Hamburger WW (1957) Psychological aspects of obesity. *Bull N Y Acad Med* 33:771–782
18. Bourdier L, Lalanne C, Morvan Y, et al (2017) Validation and Factor Structure of the French-Language Version of the Emotional Appetite Questionnaire (EMAQ). *Frontiers in Psychology* 8:. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00442>
19. Geliebter A, Aversa A (2003) Emotional eating in overweight, normal weight, and underweight individuals. *Eating Behaviors* 3:341–347. [https://doi.org/10.1016/S1471-0153\(02\)00100-9](https://doi.org/10.1016/S1471-0153(02)00100-9)
20. Deglaire A, Méjean C, Castetbon K, et al (2012) Development of a questionnaire to assay recalled liking for salt, sweet and fat. *Food Quality and Preference* 23:110–124. <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2011.08.006>
21. Lampuré A, Deglaire A, Schlich P, et al (2014) Liking for fat is associated with sociodemographic, psychological, lifestyle and health characteristics. *British Journal of Nutrition* 112:1353–1363. <https://doi.org/10.1017/S0007114514002050>
22. Lampuré A, Schlich P, Deglaire A, et al (2015) Sociodemographic, Psychological, and Lifestyle Characteristics Are Associated with a Liking for Salty and Sweet Tastes in French Adults. *The Journal of Nutrition* 145:587–594. <https://doi.org/10.3945/jn.114.201269>

Running Title: Food addiction: prevalence, severity and impact on vascular stroke risk factors

Short Title: Food addiction: a new stroke risk factor

Rabat Y, PhD Fellow (1); Lalanne C, PhD (2); Berthoz S, PhD (1,3); Sibon I*, M.D, PhD (1,4)

(1) Univ. Bordeaux, CNRS, EPHE, INCIA, UMR 5287, F-33000 Bordeaux, France.

(2) University Paris Diderot, Paris, France.

(3) Institut Mutualiste Montsouris, Department of Psychiatry for Adolescents and Young Adults, Paris, France.

(4) CHU Bordeaux; Stroke Unit, Department of Neurology, Bordeaux, France.

***: Correspondance** to, Université de Bordeaux, INCIA CNRS UMR 5287, 146 Rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, France.

igor.sibon@chu-bordeaux.fr

Word-count: 1976/2000

Tables: 2

ABSTRACT:

Background and purpose: Unhealthy diet is an independent stroke risk factor, but the role of disordered eating behaviors on stroke is unknown. Our aim was to evaluate the prevalence and severity of addictive-like eating behaviors in stroke patients and their association with the main vascular stroke risk factors.

Methods:

We included first-ever non-severe stroke patients with no severe aphasia or dementia. Addictive-like eating was assessed using the Yale Food Addiction Scale 2.0. The variables of interest were: i) the proportion of patients meeting the diagnosis of Food Addiction (FA); ii) FA symptoms count and severity; iii) addictive-like eating profile severity. Their association with four main vascular risk factors were tested using univariate analyses (Mann-Whitney, Chi-squared or Fisher tests), followed by multivariate logistic regressions.

Results:

Over a 4-month period, 101 patients (62.8 ± 13.7 yo; women: 39.6%) were consecutively screened. Five patients endorsed a FA diagnosis. Overall, 38.6% of the sample screened positive for at least one of the symptom criteria. Impaired control was the most frequent symptoms' domain (25.7%) and Inability to cut down was the most frequent symptom (16.8%). FA diagnosis was associated with dyslipidemia only. The severity of the addictive profile was associated with dyslipidemia and diabetes, but independently predicted dyslipidemia only ($p=0.05$; $OR=1.25$; $95\%CI=1.00-1.56$).

Conclusions:

Besides chronic tobacco and alcohol use, addictive-like eating behaviors emerge as new factors that should be addressed in stroke prevention.

ABBREVIATIONS:

BMI: Body Mass Index

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

FA: Food Addiction

GAPSI: Global Addictive Profile Severity Index

HP: Highly palatable

mRS: modified Rankin Scale

NIHSS: National Institute of Health Stroke Score

VRF: vascular risk factor

YFAS.2.0: Yale Food Addiction Scale 2.0

yo: years-old

INTRODUCTION:

Epidemiological studies have emphasized that an optimal control of blood pressure, glucose and lipid metabolism associated with daily physical activity, avoidance of tobacco, alcohol and illicit drug together with a Mediterranean-style diet might lower the risk of vascular event by 80 %¹⁻⁴. All published guidelines to improve the control of vascular risk factors (VRF) include a non-pharmacological part focusing on dietary recommendations including salt, carbohydrates or lipid restrictions⁵⁻⁷. While the lack of willpower of stroke patients to adjust their dietary habits is often stressed, the notion of a more complex psychophysiological barrier to follow these recommendations is now raising through the concept of food addiction (FA), i.e a non-homeostatic compulsive over-consumption of ultra-processed foods⁸. Although well described in people with high BMIs^{9,10}, this concept has not yet been evaluated in stroke patients (Supplemental Introduction). This hospital-based study aimed to investigate the prevalence of FA diagnosis in stroke patients and the association of addictive-like eating patterns with the presence of VRF.

METHODS:

Data that support the present findings are available from the authors upon reasonable request.

Study procedure

Adults, with a first-ever stroke and no severe aphasia or cognitive impairment (Supplemental Methods-Study design), consecutively admitted to our comprehensive stroke unit between March and July 2019, were screened using the Yale Food Addiction Scale 2.0 (YFAS2.0¹¹) that assesses each DSM-5 substance use disorders criteria as applied to foods. The variables of interest were: i) the proportion of patients meeting a diagnosis of FA; ii) FA symptoms count and severity; iii) a global addictive profile severity index (GAPSI; Supplemental Methods-

Assessment). Demographic, clinical variables and the presence of the four main VRF (hypertension, dyslipidemia, obesity, diabetes) were recorded.

Ethical statement

Patients provided their oral informed consent for the use of clinical data collected in standard care. The study was carried out in accordance with the last version of the Declaration of Helsinki and approved by the local ethical board (CER-BDX-2022-04).

Statistical analyses

Numerical variables were summarized using means, standard deviations and range. Categorical variables were summarized using counts and frequencies. Two-group comparisons for each VRF (coded as binary indicators), demographic and clinical variables were first performed using univariate analyses (Mann-Whitney, Pearson chi-square or Fisher tests for independent samples). The first component of a principal component analysis applied to all FA symptoms, scored on a four-category ordered scale, was used to build a global addictive profile severity index (GAPSI) (Supplemental Methods-Statistical analyses). A series of multivariate logistic regressions were used to study the impact of a fixed set of predictors (sex, age, BMI, GAPSI) on each VRF, except in the case of obesity for which BMI was not accounted for.

RESULTS:

Descriptive and bivariate statistics are presented in Table.1 and Supplementary Table.1. Five percent of the patients, all with ischemic stroke, endorsed a FA diagnosis. Overall, 38.6% of the patients screened positive for at least one of the FA symptom criteria, and 23.8% for at least two. Inability to cut down was the most prevalent symptom (16.8%); for 25.7% of the sample,

at least one of the endorsed symptoms belonged to the “Impaired control” domain of substance use disorders criteria.

Dyslipidemia was the only VRF significantly associated with the FA diagnosis ($p=0.04$), with 4/5 patients with a FA diagnosis having dyslipidemia.

Considering the severity of each individual FA symptom (Supplementary Table.2), significant associations were found between: 1) having dyslipidemia and the severity of “Persistent desire” ($p=0.032$), “Consuming in physically hazardous situations” ($p=0.024$) and “Clinical impairment” ($p=0.030$); 2) having obesity and the severity of “Persistent desire” and “Failure to fulfill major role obligations” (both: $p=0.014$).

Higher GAPSII scores were associated with dyslipidemia ($p=0.016$) and diabetes ($p=0.038$). GAPSII scores independently predicted dyslipidemia only ($p=0.05$; OR=1.25; 95%CI=1.00-1.56) (Table.2, Supplementary Table.3).

DISCUSSION:

Despite the awareness that poor dietary habits may be the worst stroke risk factor^{4,12}, the impact of addictive-like eating behaviors on stroke is overlooked. To our knowledge, this is the first study investigating this issue.

The 5% FA prevalence observed in this sample is slightly lower than the approximately 8% recently reported in the general population in Europe (8.2%¹³ ; 7.9%¹⁴). However, in line with the fact that addictive-like eating is a disease of modernity, the FA prevalence and number of symptoms decrease with age¹⁰, which could explain this discrepancy (Overall sample : 62.8 years ; FA subgroup: 57.0 years ; European population: 28.9¹³ and 41.3 years¹⁴).

In people with disordered eating behaviors, the prevalence of FA ranges from 25% to 80%^{9,10}.

While being a woman and having obesity are associated with the highest FA prevalence in the

general population, our findings are more mixed suggesting it should be preferable not to focus only on this population among stroke patients.

In addition, similarly to the general population^{10,11}, “Persistent desire or unsuccessful attempts to cut down or control food intake” was the most frequently reported symptom in our stroke population.

Interestingly, independently from obesity, the severity of the addictive-like eating profile was significantly associated with dyslipidemia, and to a lesser extent with diabetes, which further suggests a greater influence of disordered eating symptomatology than weight status on the severity of the VRF. Our findings add to the recent literature linking FA and metabolic markers¹⁵ and emphasize that beside unhealthy food regimens, disordered eating behaviors might be considered as emerging VRFs. If making a diagnosis of FA remains controversial, our results point out the need to assess an addictive tendency toward foods when considering the optimal management of stroke secondary prevention.

This study should be considered exploratory due to the relatively small sample size. Moreover, the participants represented a specific group of non-severe cases so additional studies are needed to confirm the findings apply to other stroke patient groups.

CONCLUSION

Together with tobacco and alcohol, addictive-like eating behaviors should be added to the list of substance-related and addictive disorders specifically addressed in stroke patients’ management. Their identification offers new perspective to improve post-stroke secondary prevention.

Acknowledgments: “None”

Sources of funding:

Yolaine Rabat is a PhD fellow funded by the Ministry of Research and Higher Education.

Disclosures:

Yolaine Rabat, Christophe Lalanne and Sylvie Berthoz declare no conflicts of interest. Igor Sibon has served as an advisor for Servier and Boehringer Ingelheim, has received teaching honoraria from Medtronic and Bayer. The French Ministry of Research and Higher Education had no role in the design, execution, interpretation, or writing of the study.

REFERENCES

1. Liu K, Daviglus ML, Loria CM, Colangelo LA, Spring B, Moller AC, Lloyd-Jones DM. Healthy Lifestyle Through Young Adulthood and the Presence of Low Cardiovascular Disease Risk Profile in Middle Age: The Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) Study. *Circulation*. 2012;125:996–1004.
2. Larsson SC, Akesson A, Wolk A. Healthy diet and lifestyle and risk of stroke in a prospective cohort of women. *Neurology*. 2014;83:1699–1704.
3. Larsson SC, Akesson A, Wolk A. Primary prevention of stroke by a healthy lifestyle in a high-risk group. *Neurology*. 2015;84:2224–2228.
4. Spence J. Nutrition and Risk of Stroke. *Nutrients*. 2019;11:647.
5. Bechthold A, Boeing H, Schwedhelm C, Hoffmann G, Knüppel S, Iqbal K, De Henauw S, Michels N, Devleesschauwer B, Schlesinger S, et al. Food groups and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2019;59:1071–1090.
6. Srouf B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, Andrianasolo RM, Chazelas E, Deschasaux M, Hercberg S, Galan P, et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). *BMJ*. 2019;11451.
7. Saulle R, Lia L, De Giusti M. A systematic overview of the scientific literature on the association between Mediterranean Diet and the Stroke prevention. *LA CLINICA TERAPEUTICA*. 2019;396–408.
8. Davis C. From Passive Overeating to “Food Addiction”: A Spectrum of Compulsion and Severity. *ISRN Obesity*. 2013;2013:1–20.
9. Hauck C, Cook B, Ellrott T. Food addiction, eating addiction and eating disorders. *Proc. Nutr. Soc.* 2020;79:103–112.
10. Oliveira J, Colombarolli MS, Cordás TA. Prevalence and correlates of food addiction: Systematic review of studies with the YFAS 2.0. *Obesity Research & Clinical Practice*. 2021;15:191–204.
11. Gearhardt AN, Corbin WR, Brownell KD. Development of the Yale Food Addiction Scale Version 2.0. *Psychology of Addictive Behaviors*. 2016;30:113–121.
12. Rabat Y, Berthoz S, Sibon I. Is addictive-like eating an overlooked stroke risk factor? A study case. *Eat Weight Disord* [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 27]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40519-021-01115-6>
13. Brunault P, Courtois R, Gearhardt AN, Gaillard P, Journiac K, Cathelain S, Réveillère C, Ballon N. Validation of the French Version of the DSM-5 Yale Food Addiction Scale in a Nonclinical Sample. *Can J Psychiatry*. 2017;62:199–210.
14. Hauck C, Weiß A, Schulte EM, Meule A, Ellrott T. Prevalence of ‘Food Addiction’ as Measured with the Yale Food Addiction Scale 2.0 in a Representative German Sample and Its Association with Sex, Age and Weight Categories. *Obes Facts*. 2017;10:12–24.
15. Nelder M, Cahill F, Zhang H, Zhai G, Gulliver W, Teng W, Shan Z, Sun G. The Association Between an Addictive Tendency Toward Food and Metabolic Characteristics in the General Newfoundland Population. *Front. Endocrinol*. 2018;9:661.

TABLES

Table 1. Characteristics of the sample (n=101)

Male, n(%)	61 (60.4%)
Age, $m \pm SD$ (range)	62.8 \pm 13.7 (22-85)
BMI*, $m \pm SD$ (range)	27.6 \pm 5.77 (17.8-52.4)
NIHSS, $m \pm SD$ (range)	2.31 \pm 3.13 (0-17)
mRS prehospitalization, $m \pm SD$ (range); (n=95)	0.263 \pm 0.775 (0-4)
VRF, n(%)	
Hypertension	52-(51.5%)
Dyslipidemia	34-(33.7%)
Obesity*	29-(29.0%)
Diabetes	21-(20.8%)
FA, n(%)	
FA diagnosis	5-(5.0%)
Symptom criteria:	
(1)Inability to cut down	17-(16.8%)
(2)Dangerous situation	16-(15.8%)
(3)Interpersonal problems	13-(12.9%)
(4)Withdrawal	12-(11.9%)
(5)Time spent	11-(10.9%)
(6)Tolerance	9-(8.9%)
(7)Loss of control	7-(6.9%)
(8)Adverse consequences	6-(5.9%)
(9)Craving	6-(5.9%)
(10)Impaired daily functioning	5-(5.0%)
(11)Activities given up	4-(4.0%)
Clinical significance:	9-(8.9%)
<i>Distress</i>	3-(3.0%)
<i>Impairment</i>	8-(7.9%)
Domains (symptom criteria):	
Impaired control (1,5,7,9)	26-(25.7%)
Risky use (2,8)	19-(18.8%)
Pharmacological criteria (4,6)	17-(16.8%)
Social impairment (3,10,11)	17-(16.8%)
Symptom count:	
0	62-(61.4%)
1	15-(14.9%)
2	6-(5.9%)
3	9-(8.9%)
4	2-(2.0%)
5	2-(2.0%)
6	2-(2.0%)
7	2-(2.0%)
8	1-(1.0%)

*(n=100)

Table 2. Association between the global addictive profile severity index (GAPSI) and Dyslipidemia

<i>DYSLIPIDEMIA</i>							
<i>Predictor</i>	<i>Estimate</i>	<i>SE</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>	<i>Penalty-scale</i>	<i>Odds Ratio</i>	<i>95%CI</i>
<i>Sex</i>	-0.80	0.50	-1.61	0.11	0.71	0.45	0.17-1.19
<i>Age linear</i>	0.06	0.04	1.54	0.12	13.72	1.06	0.98-1.14
<i>Age quadratic</i>	-0.01	0.04	-0.25	0.81	10.36		
<i>BMI linear</i>	-0.02	0.09	-0.18	0.85	5.81	0.98	0.82-1.18
<i>BMI quadratic</i>	0.09	0.11	0.81	0.42	4.86		
<i>GAPSI</i>	0.22	0.11	1.94	0.05	2.24	1.25	1.00-1.56
<i>Goodness-of-fit indices</i>	LR Chi ²	Pr(>chi ²)	Penalty	R ²	Brier	C	
	17.33	0.00	1.37	0.21	0.19	0.73	

Food addiction: prevalence, severity and impact on vascular stroke risk factors

Food addiction: a new stroke risk factor

Rabat Y, PhD Fellow¹; Lalanne C, PhD²; Berthoz S, PhD^{1,3}; Sibon I, M.D, PhD^{1,4}*

Univ. Bordeaux, CNRS, EPHE, INCIA, UMR 5287, F-33000 Bordeaux, France. ¹

University Paris Diderot, Paris Sorbonne Cité, Paris, France. ²

Institut Mutualiste Montsouris, Department of Psychiatry for Adolescents and Young Adults, Paris, France. ³

CHU Bordeaux; Stroke Unit, Department of Neurology, Bordeaux, France. ⁴

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Supplemental Information

- Introduction
- Study design
- Assessment
- Statistical analyses

Supplemental Results

Table 1. Characteristics of the five patients who endorsed a FA diagnosis

Table 2. Characteristics of the overall sample and by vascular stroke risk factor

Table 3. Symptoms (treated as ordered categorical factors) by vascular stroke risk factor

Table 4. Association between the global severity of the addictive profile and each vascular risk factor

Table 5. Principal component analysis on the YFAS2.0 addiction-related items used to compute the Global Addictive-like eating Profile Severity Index (GAPSI)

Figure 1. Predicted values of Pr(Dyslipidemia)

References

I. Supplemental information:

Introduction:

We searched PubMed from MEDLINE for original articles for the following indication terms: (eating disorders OR food addiction OR emotional eating OR stress-induced eating OR food craving) AND (stroke OR cerebral stroke). The papers that came out were all related to post-stroke eating disturbances (feeding and swallowing) and/or nutritional support.

Study design:

Hospital-based setting. Inclusion criteria: Patients aged between 18 and 85 years, with a first-ever non-severe stroke (NIHSS score ≤ 18 ; symptoms onset < 15 days). Exclusion criteria: severe aphasia or dementia impeding answers to the questionnaires, or inability to fluently read/speak French.

The study population is part of the ObA2 regional cohort (National commission for data protection CNIL authorization n°911201).

Assessment:

YFAS 2.0

Patients were asked about their addictive-like eating behaviors by completing the Yale Food Addiction Scale 2.0^{1,2} (YFAS 2.0). It is a self-administered questionnaire of 35 items that are assumed to assess each of the 11 DSM-5 substance use disorders criteria as applied to foods high in fat and/or refined carbohydrates, plus the associated clinically significant impairment or distress. For each item, frequency response options range from “Never” (=0) to “Every Day” (=7).

The eleven criteria can be classified into four domains of addiction symptoms: 1) Impaired control; 2) Risky use; 3) Pharmacological criteria and 4) Social impairment.

The scoring encompasses a food addiction (FA) symptom count, *i.e.* the number of symptoms endorsed using specific thresholds for each criterion (see Gearhardt et al.,¹ for more details) and a “diagnosis” of FA. The determination of this condition and its level of severity is as follows: no FA if no more than one symptom; mild FA if two to three symptoms plus clinical significance; moderate FA if four to five symptoms plus clinical significance; severe FA if six or more symptoms plus clinical significance.

In addition, following recent studies using the YFAS2.0³, we complemented our analyses on the severity of the phenotype and computed a Global Addictive-like eating Profile Severity Index (GAPSI).

To do so, the items were-scored on a four-category ordered scale:

1= from “Never” to “Less than once a month”; 2= from “Once a month” to “Two to three times a month”; 3= from “Once a week” to “Two to three times a week” and 4= from “Four to six times a week” to “Everyday”. As the evaluation of each symptom encompasses several items, the categorization was based on the one item endorsing the highest frequency score.

Statistical analyses:

To compute the GAPSI, a principal component analysis (PCA) was applied to all the 11 addiction-related items symptoms plus 1 item summarizing the associated clinically significant impact (distress and/or impairment), scored on a four-category ordered scale. The first component was used to build a weighted summary, or global severity index, for the addictive profile. PCA scores reflect the combination of the symptoms weighted according to their

contribution on the factor. Higher PCA scores reflect higher individual frequency scores on most of the symptom criteria.

Restricted cubic splines (three knots) were used to take into account possible departure from linearity in the case of continuous predictors (age and BMI). The number of predictors was deliberately limited to those known from literature review and from univariate testing in order to conform to the 10-15 events per variable rule of thumb (even if the lowest minority class was 20 positive cases out of 98 in the case of diabetes). The parameters of those models were estimated using ridge (L2) penalization, whereby the tuning of model hyper-parameters (penalty) was performed using repeated 10-fold cross-validations (25 repetitions). The final solution chosen was the one that most minimized the cross-validated log-likelihood on the optimal penalty parameter.

Parameter estimates corrected for overfitting were obtained using bootstrap resampling (B=200): for each bootstrap sample, the same regression model was used and the accuracy measure of each parameter was compared to that found in the original sample, and a final optimism corrected estimate was computed by averaging those apparent biases over all bootstrap iterations. Calibration of each regression model was assessed by comparing predicted probabilities with observed frequencies for the corresponding outcome.

The pseudo R-squared value and Somer's D index were used to assess the goodness of fit of each model.

All the statistical tests were performed using R statistical software (version 4.1.0) and by considering a fixed type I error rate of 5%. Multiple comparisons were controlled using a stepwise FDR correction.

II. Supplementary results:

Suppl. Table 1. Characteristics of the five patients who endorsed a FA diagnosis

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Overall
Sex	Male	Women	Male	Women	Women	2m;3w
Age	63	38	64	48	72	57.0±13.7
NIHSS	3	7	11	1	2	3.0±2.4
Weight status	Obese	Normal	Obese	Normal	Obese	
BMI	31.6	24.4	40.8	21.3	37.2	31.1±8.3
Hypertension	Yes	No	No	No	Yes	2/5
Diabetes	Yes	No	No	No	No	1/5
Dyslipidemia	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4/5
FA severity	Mild	Severe	Severe	Severe	Severe	
GAPSI	2.7	7.2	6.7	5.2	11.2	6.6±3.1
Other addictions	Alcohol Tobacco	Tobacco	Alcohol	Tobacco Cannabis	None	4/5

Suppl. Table 2. Characteristics of the overall sample and by vascular stroke risk factor

	Admission (n=101)	Hypertension		Stat. <i>p</i>	Diabetes		Stat. <i>p</i>	Dyslipidemia		Stat <i>p</i>	Obesity (n=100)		Stat. <i>p</i>
		HTA- (n=49)	HTA+ (n=52)		Dia- (n=80)	Dia+ (n=21)		Dys- (n=67)	Dys+ (n=34)		Ob- (n=71)	Ob+ (n=29)	
Demographic & Clinical characteristics													
Male, n(%)	61 (60.4%)	30 (61.2%)	31 (59.6%)	0.87	45 (56.3%)	16 (76.2%)	0.10	38 (56.7%)	23 (67.6%)	0.29	45 (63.4%)	15 (51.7%)	0.28
Age, <i>m±SD</i> (range)	62.8±13.7 (22-85)	56.26 ±14.03	68.92 ±10.07	0.001	61.74 ±14.68	66.76 ±7.80	0.10	60.58 ±14.56	67.12 ±10.59	0.013	61.37 ±14.83	66.38 ±9.87	0.072
BMI, <i>m±SD</i> (range); (n=100)	27.6±5.77 (17.8-52.4)	26.03 ±5.02	28.87 ±6.22	0.005	27.07 ±5.52	29.00 ±6.75	0.09	26.64 ±5.07	29.19 ±6.86	0.021	24.60 ±2.96	34.53 ±5.01	<.001
NIHSS, <i>m±SD</i> (range)	2.31±3.13 (0-17)	1.84 ±2.94	2.75 ±3.3	0.014	2.34 ±3.42	2.19 ±1.66	0.151	2.06 ±2.48	2.79 ±4.13	0.47	2.13 ±3.08	2.83 ±3.29	0.063
Vascular risk factors, n (%)													
Hypertension	52 (51.5%)				34 (42.5%)	18 (85.7%)	<.001	25 (37.3%)	27 (79.4%)	<.001	31 (43.7%)	20 (69.0%)	0.022
Dyslipidemia	34 (33.7%)	7 (14.3%)	27 (51.9%)	<.001	21 (26.3%)	13 (61.9%)	0.002				20 (28.2%)	13 (44.8%)	0.11
Obesity (n=100)	29 (29.0%)	9 (18.4%)	20 (39.2%)	0.022	21 (26.6%)	8 (38.1%)	0.30	16 (23.9%)	13 (39.4%)	0.11			
Diabetes	21 (20.8%)	3 (6.1%)	18 (34.6%)	<.001				8 (11.9%)	13 (38.2%)	0.002	13 (18.3%)	8 (27.6%)	0.30
YFAS2.0													
FA diagnosis, n(%)	5 (5.0%)	2 (40.0%)	3 (60.0%)	0.67	4 (80.0%)	1 (20.0%)	1.000	1 (20.0%)	4 (80.0%)	0.043	2 (40.0%)	3 (60.0%)	0.15
Global severity of the addictive profile, <i>m±SD</i>	-3.05 ⁻¹⁵ ±2.23	-0.18 ±2.25	0.17 ±2.23	0.15	-0.16 ±2.28	0.60 ±1.96	0.038	-0.37 ±1.77	0.72 ±2.83	0.016	-0.31 ±1.81	0.70 ±2.96	0.09

BMI= Body Mass Index; MoCA= Montreal Cognitive Impairment; mRS= modified Rankin Scale; NIHSS= National Institutes of Health Stroke Scale; FA= Food addiction; HTA+/- = Patients with(+)/without(-) hypertension; Dia+/- = Patients with(+)/without(-) diabetes; Dys+/- = Patients with(+)/without(-) dyslipidemia; Ob+/- = Patients with(+)/without(-) obesity.

All student tests were made as follow: $H_0 < 1$ except for MoCA = $H_0 > 1$

Suppl. Table 3. Food addiction symptoms (treated as ordered categorical variables) by vascular stroke risk factor

Food addiction symptom criteria:		Baseline values (n=101)	Hypertension (N=101)		Stat.; <i>p</i>	Diabetes (N=101)		Stat.; <i>p</i>	Dyslipidemia (N=101)		Stat.; <i>p</i>	Obesity (N=100)		Stat.; <i>p</i>
			HTA- (N=49)	HTA+ (N=52)		Dia- (N=80)	Dia+ (N=21)		Dys- (N=67)	Dys+ (N=34)		Ob- (N=71)	Ob+ (N=29)	
(1) Persistent desire or unsuccessful efforts to cut down or control consumption of certain foods, <i>n</i> (%)	1cat	61 (60.4%)	34 (55.7%)	27 (44.3%)	0.065	52 (85.2%)	9 (14.8%)	0.113	46 (75.4%)	15 (24.6%)	0.032	48 (78.7%)	13 (21.3%)	0.014
	2cat	13 (12.9%)	6 (46.2%)	7 (53.8%)		9 (69.2%)	4 (30.8%)		6 (46.2%)	7 (53.8%)		9 (75.0%)	3 (25.0%)	
	3cat	14 (13.9%)	4 (28.6%)	10 (71.4%)		9 (64.3%)	5 (35.7%)		8 (57.1%)	6 (42.9%)		8 (57.1%)	6 (42.9%)	
	4cat	13 (12.9%)	5 (38.5%)	8 (61.5%)		10 (76.9%)	3 (23.1%)		7 (53.8%)	6 (46.2%)		6 (46.2%)	7 (53.8%)	
(2) Eating certain foods in physically hazardous situations, <i>n</i> (%)	1cat	83 (82.2%)	42 (50.6%)	41 (49.4%)	0.341	68 (81.9%)	15 (18.1%)	0.162	59 (71.1%)	24 (28.9%)	0.024	59 (71.1%)	24 (28.9%)	0.995
	2cat	4 (4.0%)	2 (50.0%)	2 (50.0%)		3 (75.0%)	1 (25.0%)		2 (50.0%)	2 (50.0%)		3 (75.0%)	1 (25.0%)	
	3cat	8 (7.9%)	3 (37.5%)	5 (62.5%)		5 (62.5%)	3 (37.5%)		5 (62.5%)	3 (37.5%)		4 (57.1%)	3 (42.9%)	
	4cat	6 (5.9%)	2 (33.3%)	4 (66.7%)		4 (66.7%)	2 (33.3%)		1 (16.7%)	5 (83.3%)		5 (83.3%)	1 (16.7%)	
(3) Continued use despite social or interpersonal problems, <i>n</i> (%)	1cat	88 (87.1%)	42 (47.7%)	46 (52.3%)	0.643	70 (79.5%)	18 (20.5%)	0.779	61 (69.3%)	27 (30.7%)	0.123	64 (72.7%)	24 (27.3%)	0.391
	2cat	4 (4.0%)	1 (25.0%)	3 (75.0%)		4 (100%)	0 (0.0%)		1 (25.0%)	3 (75.0%)		0 (0.0%)	3 (100%)	
	3cat	5 (5.0%)	4 (80.0%)	1 (20.0%)		3 (60.0%)	2 (40.0%)		3 (60.0%)	2 (40.0%)		4 (80.0%)	1 (20.0%)	
	4cat	4 (4.0%)	2 (50.0%)	2 (50.0%)		3 (75.0%)	1 (25.0%)		2 (50.0%)	2 (50.0%)		3 (75.0%)	1 (25.0%)	
(4) Withdrawal, <i>n</i> (%)	1cat	71 (70.3%)	35 (49.3%)	36 (50.7%)	0.696	58 (81.7%)	13 (18.3%)	0.380	49 (69.0%)	22 (31.0%)	0.328	52 (74.3%)	18 (25.7%)	0.181
	2cat	17 (16.8%)	9 (52.9%)	8 (47.1%)		12 (70.6%)	5 (29.4%)		11 (64.7%)	6 (35.3%)		12 (70.6%)	5 (29.4%)	
	3cat	7 (6.9%)	3 (42.9%)	4 (57.1%)		6 (85.7%)	1 (14.3%)		4 (57.1%)	3 (42.9%)		5 (71.4%)	2 (28.6%)	
	4cat	6 (5.9%)	2 (33.3%)	4 (66.7%)		4 (66.7%)	2 (33.3%)		3 (50.0%)	3 (50.0%)		2 (33.3%)	4 (66.7%)	

(5) Considerable time spent to obtain, consume, or recover from effects of food, <i>n</i> (%)	1cat	64 (63.4%)	34 (53.1%)	30 (46.9%)	0.210	54 (84.4%)	10 (15.6%)	0.053	45 (70.3%)	19 (29.7%)	0.087	46 (71.9%)	18 (28.1%)	0.429
	2cat	17 (16.8%)	7 (41.2%)	10 (58.8%)		14 (82.4%)	3 (17.6%)		13 (76.5%)	4 (23.5%)		13 (81.3%)	3 (18.8%)	
	3cat	16 (15.8%)	7 (43.8%)	9 (56.3%)		9 (56.3%)	7 (43.8%)		9 (56.3%)	7 (43.8%)		12 (75.0%)	4 (25.0%)	
	4cat	4 (4.0%)	1 (25.0%)	3 (75.0%)		3 (75.0%)	1 (25.0%)		0 (0.0%)	4 (100%)		0 (0.0%)	4 (100%)	
(6) Tolerance, <i>n</i> (%)	1cat	87 (86.1%)	41 (47.1%)	46 (52.9%)	0.442	71 (81.6%)	16 (18.4%)	0.170	58 (66.7%)	29 (33.3%)	0.786	63 (73.3%)	23 (26.7%)	0.272
	2cat	4 (4.0%)	1 (25.0%)	3 (75.0%)		2 (50.0%)	2 (50.0%)		3 (75.0%)	1 (25.0%)		2 (50.0%)	2 (50.0%)	
	3cat	5 (5.0%)	4 (80.0%)	1 (20.0%)		4 (80.0%)	1 (20.0%)		4 (80.0%)	1 (20.0%)		2 (40.0%)	3 (60.0%)	
	4cat	5 (5.0%)	3 (60.0%)	2 (40.0%)		3 (60.0%)	2 (40.0%)		2 (40.0%)	3 (60.0%)		4 (80.0%)	1 (20.0%)	
(7) Food consumed in larger quantities or over a longer period than intended, <i>n</i> (%)	1cat	51 (50.5%)	24 (47.1%)	27 (52.9%)	0.692	40 (78.4%)	11 (21.6%)	0.735	36 (70.6%)	15 (29.4%)	0.322	39 (76.5%)	12 (23.5%)	0.295
	2cat	24 (23.8%)	11 (45.8%)	13 (54.2%)		19 (79.2%)	5 (20.8%)		15 (62.5%)	9 (37.5%)		15 (62.5%)	9 (37.5%)	
	3cat	21 (20.8%)	12 (57.2%)	9 (42.9%)		16 (76.2%)	5 (23.8%)		14 (66.7%)	7 (33.3%)		14 (70.0%)	6 (30.0%)	
	4cat	5 (5.0%)	2 (40.0%)	3 (60.0%)		5 (100%)	0 (0.0%)		2 (40.0%)	3 (60.0%)		3 (60.0%)	2 (40.0%)	
(8) Continuing to eat certain foods despite physical or psychological problems, <i>n</i> (%)	1cat	87 (86.1%)	44 (50.6%)	43 (49.4%)	0.313	71 (81.6%)	16 (18.4%)	0.160	60 (69.0%)	27 (31.0%)	0.158	64 (73.6%)	23 (26.4%)	0.129
	2cat	7 (6.9%)	2 (28.6%)	5 (71.4%)		4 (57.4%)	3 (42.9%)		4 (57.1%)	3 (42.9%)		5 (71.4%)	2 (28.6%)	
	3cat	4 (4.0%)	2 (50.0%)	2 (50.0%)		4 (100%)	0 (0.0%)		2 (50.0%)	2 (50.0%)		1 (33.3%)	2 (66.7%)	
	4cat	3 (3.0%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)		1 (33.3%)	2 (66.7%)		1 (33.3%)	2 (66.7%)		1 (33.3%)	2 (66.7%)	
(9) Craving, <i>n</i> (%)	1cat	88 (87.1%)	43 (48.9%)	45 (51.1%)	0.819	71 (80.7%)	17 (19.3%)	0.393	58 (65.9%)	30 (34.1%)	0.970	64 (73.6%)	23 (26.4%)	0.166
	2cat	7 (6.9%)	4 (57.1%)	3 (42.9%)		4 (57.1%)	3 (42.9%)		7 (100%)	0 (0.0%)		4 (57.1%)	3 (42.9%)	
	3cat	4 (4.0%)	1 (25.0%)	3 (75.0%)		4 (100%)	0 (0.0%)		2 (50.0%)	2 (50.0%)		1 (25.0%)	3 (75.0%)	
	4cat	2 (2.0%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)		1 (50.0%)	1 (50.0%)		0 (0.0%)	2 (100%)		2 (100%)	0 (0.0%)	
(10) Failure to fulfill major role obligations, <i>n</i> (%)	1cat	95 (95.0%)	47 (49.5%)	48 (50.5%)	0.665	75 (78.9%)	20 (21.1%)	0.928	63 (66.3%)	32 (33.7%)	0.737	69 (73.4%)	25 (26.6%)	0.014

	2cat	2 (2.0%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)		1 (50.0%)	1 (50.0%)		2 (100%)	0 (0%)		1 (50.0%)	1 (50.0%)	
	3cat	2 (2.0%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)		2 (100%)	0 (0%)		1 (50.0%)	1 (50.0%)		0 (0.0%)	2 (100%)	
	4cat	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (100%)		1 (100%)	0 (0%)		0 (0.0%)	1 (100%)		0 (0.0%)	1 (100%)	
(11) Giving up important social, occupational, or recreational activities because of food consumption, <i>n</i> (%)	1cat	95 (94.1%)	46 (48.4%)	49 (51.6%)	0.934	76 (80.0%)	19 (20.0%)	0.501	64 (67.4%)	31 (32.6%)	0.375	68 (72.3%)	26 (27.7%)	0.248
	2cat	3 (3.0%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)		1 (33.3%)	2 (66.7%)		2 (66.7%)	1 (33.3%)		2 (66.7%)	1 (33.3%)	
	3cat	2 (2.0%)	2 (100%)	0 (0%)		2 (100%)	0 (0%)		1 (50.0%)	1 (50.0%)		1 (50.0%)	1 (50.0%)	
	4cat	1 (1.0%)	0 (0%)	1 (100%)		1 (100%)	0 (0%)		0 (0.0%)	1 (100%)		0 (0.0%)	1 (100%)	
Clinical Significance														
Clinical distress, <i>n</i> (%)	1cat	86 (85.1%)	44 (51.2%)	42 (48.8%)	0.907	71 (82.6%)	15 (17.4%)	0.509	59 (68.6%)	27 (31.4%)	0.633	62 (72.9%)	23 (27.1%)	0.204
	2cat	5 (5.0%)	2 (40.0%)	3 (60.0%)		3 (60.0%)	2 (40.0%)		5 (100%)	0 (0.0%)		3 (60.0%)	2 (40.0%)	
	3cat	1 (1%)	0 (0.0%)	1 (100%)		1 (100%)	0 (0.0%)		1 (100%)	0 (0.0%)		0 (0%)	1 (100%)	
	4cat	9 (8.9%)	3 (33.3%)	6 (66.7%)		5 (55.6%)	4 (44.4%)		2 (22.2%)	7 (77.8%)		6 (66.7%)	3 (33.3%)	
Clinical impairment, <i>n</i> (%)	1cat	93 (92.1%)	45 (48.4%)	48 (51.6%)	0.091	73 (78.5%)	20 (21.5%)	0.085	61 (65.6%)	32 (34.4%)	0.030	67 (72.8%)	25 (27.2%)	0.321
	2cat	5 (5.0%)	2 (40.0%)	3 (60.0%)		4 (80.0%)	1 (20.0%)		5 (100%)	0 (0.0%)		2 (40.0%)	3 (60.0%)	
	3cat	0 (0.0%)												
	4cat	3 (3.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)		3 (100%)	0 (0.0%)		1 (33.3%)	2 (66.7%)		2 (66.7%)	1 (33.3%)	

Suppl. Table 4. Association between the global addictive-like eating profile severity index (GAPSI) and each vascular risk factor

DYSLIPIDEMIA							
Additional model:							
Predictor	Estimate	SE	Z	p	Penalty-scale	OR	95%CI
<i>Sex:</i>	-0.64	0.51	-1.25	0.21	0.71	0.53	0.19-1.44
<i>Age linear:</i>	0.04	0.04	1.06	0.29	13.72	1.04	0.97-1.12
<i>Age quadratic:</i>	0.01	0.04	0.13	0.90	10.36		
<i>BMI linear:</i>	-0.02	0.09	-0.17	0.87	5.81	0.98	0.82-1.18
<i>BMI quadratic:</i>	0.09	0.11	0.77	0.44	4.86		
<i>Diabetes:</i>	1.15	0.55	2.08	0.04	0.41	3.15	1.07-9.27
<i>GAPSI</i>	0.18	0.11	1.60	0.11	2.24	1.20	0.96-1.49
<i>Goodness-of-fit indices</i>	LR Chi ²	Pr(>chi ²)	Penalty	R ²	Brier	C	
	21.43	0.00	1.06	0.27	0.18	0.78	
DIABETES							
Model a:							
Predictor	Estimate	SE	Z	p	Penalty-scale	OR	95%CI
<i>Sex:</i>	-0.99	0.64	-1.55	0.12	0.39	0.37	0.11-1.30
<i>Age linear:</i>	0.14	0.06	2.32	0.02	7.52	1.15	1.02-1.30
<i>Age quadratic:</i>	-0.12	0.06	-1.94	0.05	5.67		
<i>BMI linear:</i>	0.00	0.13	0.02	0.98	3.18	1.00	0.77-1.30
<i>BMI quadratic:</i>	0.03	0.15	0.21	0.83	2.66		
<i>GAPSI</i>	0.14	0.11	1.26	0.21	1.22	1.16	0.92-1.45
<i>Goodness-of-fit indices</i>	LR Chi ²	Pr(>chi ²)	Penalty	R ²	Brier	C	
	15.99	0.01	1.81	0.21	0.14	0.80	
DIABETES							
Model b:							
Predictor	Estimate	SE	Z	p	Penalty-scale	OR	95%CI
<i>Sex:</i>	-0.78	0.64	-1.22	0.22	0.50	0.46	0.13-1.61
<i>Age linear:</i>	0.11	0.05	1.97	0.05	9.70	1.11	1.00-1.24
<i>Age quadratic:</i>	-0.10	0.06	-1.74	0.08	7.32		
<i>BMI linear:</i>	0.01	0.12	0.10	0.92	4.11	1.01	0.80-1.28
<i>BMI quadratic:</i>	0.00	0.14	0.03	0.98	3.43		
<i>Dyslipidemia:</i>	1.16	0.55	2.10	0.04	0.33	3.19	1.08-9.42
<i>GAPSI</i>	0.10	0.12	0.89	0.37	1.58	1.11	0.88-1.39
<i>Goodness-of-fit indices</i>	LR Chi ²	Pr(>chi ²)	Penalty	R ²	Brier	C	
	19.58	0.00	1.95	0.25	0.14	0.82	
OBESITY							
Predictor	Estimate	SE	Z	p	Penalty-scale	OR	95%CI
<i>Sex:</i>	0.60	0.49	1.22	0.22	0.39	1.82	0.69-4.78
<i>Age linear:</i>	0.11	0.05	2.34	0.02	7.52	1.11	1.02-1.22
<i>Age quadratic:</i>	-0.10	0.05	-1.95	0.05	5.67		
<i>GAPSI</i>	0.20	0.11	1.89	0.06	1.23	1.23	0.99-1.52
<i>Goodness-of-fit indices</i>	LR Chi ²	Pr(>chi ²)	Penalty	R ²	Brier	C	
	13.07	0.01	1.11	0.16	0.18	0.70	
HYPERTENSION							

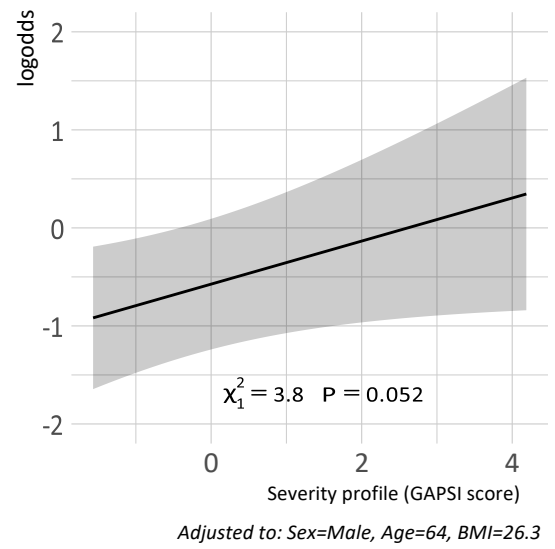
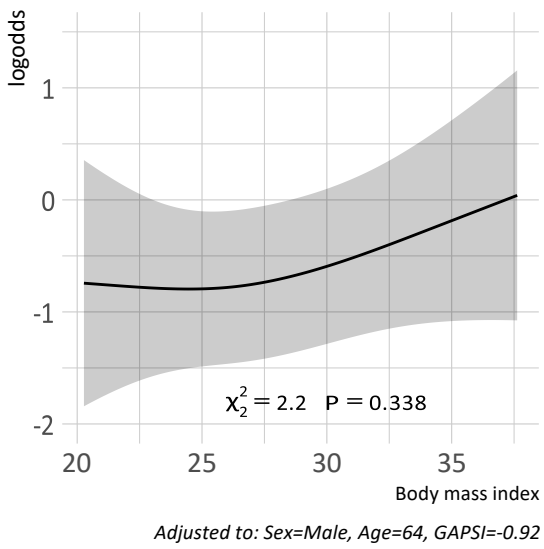
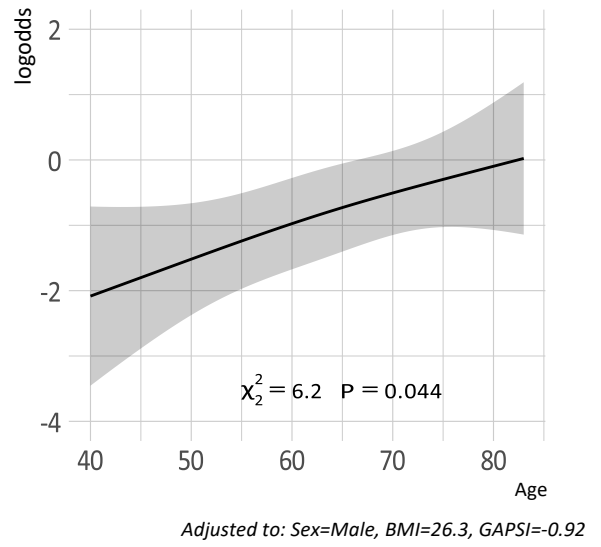
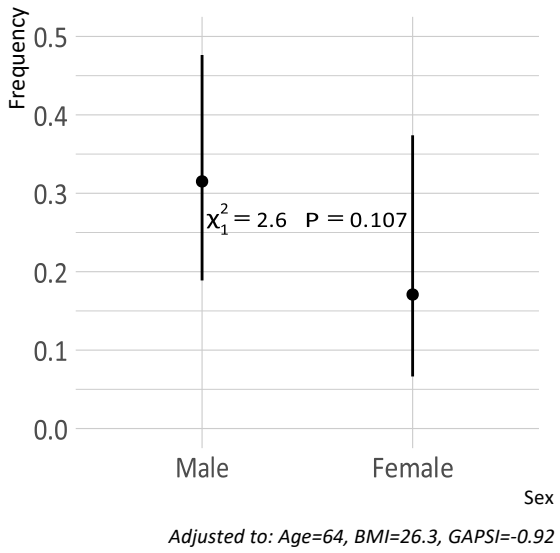
<i>Predictor</i>	<i>Estimate</i>	<i>SE</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>	<i>Penalty-scale</i>	<i>OR</i>	<i>95%CI</i>
<i>Sex:</i>	-0.29	0.49	-0.60	0.55	0.71	0.74	0.29-1.95
<i>Age linear:</i>	0.08	0.04	2.03	0.04	13.72	1.08	1.00-1.16
<i>Age quadratic:</i>	0.02	0.04	0.34	0.74	10.36		
<i>BMI linear:</i>	0.08	0.09	0.89	0.37	5.81	1.09	0.91-1.30
<i>BMI quadratic:</i>	-0.00	0.11	0.00	1.00	4.86		
<i>GAPSI :</i>	0.07	0.12	0.56	0.58	2.24	1.07	0.85-1.34
<i>Goodness-of-fit indices</i>	LR Chi ²	Pr(>chi ²)	Penalty	R ²	Brier	C	
	30.11	<0.001	1.37	0.33	0.19	0.79	

Suppl. Table 5. Principal component analysis on the YFAS2.0 addiction-related items used to compute the Global Addictive-like eating Profile Severity Index (GAPSI)

GAPSI scores	Cor (1st axis)	Contrib (%)
(1) Persistent desire or unsuccessful efforts to cut down or control consumption of certain foods.	0.715	10.360
(3) Continued use despite social or interpersonal problems.	0.696	9.823
(8) Continuing to eat certain foods despite physical or psychological problems.	0.695	9.779
(5) Considerable time spent to obtain, consume, or recover from effects of food.	0.689	9.620
(4) Withdrawal.	0.679	9.334
(9) Craving.	0.667	9.011
(11) Giving up important social, occupational, or recreational activities because of food consumption.	0.640	8.296
(10) Failure to fulfill major role obligations.	0.639	8.278
(2) Eating certain foods in physically hazardous situations.	0.629	8.021
Clinical significance.	0.590	7.045
(6) Tolerance.	0.524	5.576
(7) Food consumed in larger quantities or over a longer period than intended.	0.489	4.855

Suppl. Figure 1. Predicted values of Pr(Dyslipidemia)

Each panel represents the expected values predicted by a multivariate logistic regression model, adjusted for sex, age, BMI, and GAPSII score depending on the predictor of interest. In the case of discrete predictor, values are expressed as frequency while for continuous predictors expected values are on the log-odds scale on the y-axis. The chi-squared statistic reflects the main effect of the predictor (Wald test). Shaded bands (continuous predictors) and error bars (discrete predictor) represent 95% confidence intervals. Note that BMI and age are modelled using cubic splines, which explains the non-linearity of the fitted curve.



III. References

1. Gearhardt AN, Corbin WR, Brownell KD. Development of the Yale Food Addiction Scale Version 2.0. *Psychology of Addictive Behaviors*. 2016;30:113–121.
2. Brunault P, Courtois R, Gearhardt AN, Gaillard P, Journiac K, Cathelain S, Réveillère C, Ballon N. Validation of the French Version of the DSM-5 Yale Food Addiction Scale in a Nonclinical Sample. *Can J Psychiatry*. 2017;62:199–210.
3. Penzenstadler L, Soares C, Karila L, Khazaal Y. Systematic Review of Food Addiction as Measured with the Yale Food Addiction Scale: Implications for the Food Addiction Construct. *CN*. 2019;17:526–538.

Résultats complémentaires : Existe-il un lien entre l'addiction à l'alimentation telle que mesurée par l'YFAS.2.0 et les difficultés émotionnelles post-AVC ?

Matériel et méthodes

a. Outils de mesure

En complément des variables définies dans l'article précédent (NIHSS, mRS, AA, GAPI et HAD), la variable « histoire de dépression » des patients a été définie par la présence d'un trouble dépressif majeur actuel ou passé évalué par un entretien structuré (section EDM du MINI), et/ou par la prise d'un traitement antidépresseur.

b. Analyses statistiques

Les variables numériques ont été résumées à l'aide de moyennes, d'écart types et d'amplitude. Les variables catégorielles ont été résumées par numérations et fréquences. Les notes seuils de la littérature ont été utilisées pour dichotomiser les patients selon leur statut psychologique. Les analyses d'association entre l'AA et la symptomatologie anxieuse, dépressive et anxio-dépressive ont été effectuées à l'aide de tests de Mann-Whitney pour les variables continues et du Chi2 pour les variables catégorielles. Une série de régressions multivariées, linéaires et logistiques, ont ensuite été utilisées pour étudier l'impact d'un ensemble fixe de prédicteurs (sexe, NIHSS, ATCD de dépression, GASPI) sur la sévérité de la symptomatologie anxieuse, dépressive et anxio-dépressive dans une approche catégorielle et dimensionnelle respectivement.

Des splines cubiques restreintes (3noeuds) ont été utilisées pour tenir compte d'un éventuel écart à la linéarité dans le cas du prédicteur GAPI. Le nombre de prédicteurs a été délibérément limité à ceux connus dans la littérature et par les tests univariés afin de se conformer à la règle empirique de 10/15 événements par variable. Les paramètres de ces modèles ont été estimés à l'aide de la pénalisation rudge (L2), l'ajustement des hyperparamètres du modèle (pénalité) étant effectué à l'aide de validations croisées 10 fois répétées (25 répétitions). La solution finale choisie était celle qui minimisait le plus la log-vraisemblance validée par recoupement sur le paramètre de pénalité optimal.

Les estimations de paramètres corrigées pour l'overfitting ont été obtenues en utilisant un ré-échantillonnage bootstrap (B=200) : pour chaque échantillon bootstrap, le même modèle de

régression a été utilisé et la mesure de précision de chaque paramètre a été comparée à celle trouvée dans l'échantillon original, et une estimation finale corrigée de l'optimisme a été calculée en faisant la moyenne de ces biais apparents sur toutes les itérations bootstrap. Le calibrage de chaque modèle de régression a été évalué en comparant les probabilités prédites aux fréquences observées pour le résultat correspondant.

La valeur du pseudo R-carré et l'indice D de Somer ont été utilisés pour évaluer la qualité de l'ajustement de chaque modèle.

Tous les tests statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel statistique R (version 4.1.0) et en considérant un taux d'erreur de type I fixe de 5%. Les comparaisons multiples ont été contrôlées en utilisant une correction par étapes FDR. Le seuil de significativité a été fixé à $p < 0.05$.

Résultats

Parmi les 89 patients pour lesquels les scores de HAD à 3 mois étaient disponibles, 30 (33.7%) ont une symptomatologie anxieuse élevée, 23 (25.8%) une symptomatologie dépressive élevée, et 19 (21.3%) ont une symptomatologie anxio-dépressive élevée ; 5% des patients répondaient aux critères du diagnostic d'AA. Les variables démographiques et cliniques de notre population sont présentées en Table.1.

Table 1. Caractéristiques de l'échantillon

Caractéristiques cliniques et démographiques	Patient (n=101)
Homme, n (%)	61 (60.4%)
Age, m±SD (amplitude)	62.8±13.7 (22-85)
IMC, m±SD (amplitude) ; (n=100)	27.6±5.77 (17.8-52.4)
NIHSS, m±SD (amplitude)	2.31±3.13 (0-17)
mRS pré-hospitalisation, m±SD (amplitude) ;(n=95)	0.263±0.775 (0-4)
Diagnostic d'AA à l'admission, n (%)	5-(5.0%)
Symptômes à l'admission :	
(1) Désir persistant/efforts infructueux pour diminuer :	17 (16.8%)
(2) Consommation quand physiquement dangereux :	16 (15.8%)
(3) Poursuivre malgré problème sociaux ou interpersonnels	13 (12.9%)
(4) Sevrage	12 (11.9%)
(5) Beaucoup de temps passé	11 (10.9%)
(6) Tolérance	9 (8.9%)
(7) Plus grande quantité/Perte de contrôle	7 (6.9%)
(8) Consommation malgré les conséquences	6 (5.9%)
(9) Craving	6 (5.9%)

(10) Incapacité à remplir des obligations majeurs	5 (5.0%)
(11) Abandon/diminution act. sociales/prof/loisir	4 (4.0%)
Détresse liée à l'alimentation :	9 (8.9%)
Clinical Distress	3 (3.0%)
Clinical Impairment	8 (7.9%)
Score de GASPI à l'admission	-0.344±1.56 (-1.57 – 5.64)
Statut émotionnel à la visite de suivi à 3mois	
Présence d'une histoire de dépression à l'admission, n(%)	17 (16.8%)
Symptomatologie anxieuse, (n=89)	
Sévérité, m±SD (amplitude)	6.42±4.25 (0-16)
Prévalence, n (%)	30 (33.7%)
Symptomatologie dépressive, (n=89)	
Sévérité, m±SD (amplitude)	5.24±4.29 (0-20)
Prévalence, n (%)	23 (25.8%)
Symptomatologie anxio-dépressive, (n=89)	
Prévalence, n (%)	19 (21.3%)

Les premières analyses uni-variées de l'association entre le diagnostic d'AA et le statut émotionnel des patients en post-AVC a mis en évidence des résultats significatifs (Table.2). Cependant, compte tenu de notre petit échantillon de 5 patients avec un diagnostic d'AA (Table.1 du matériel supplémentaire de l'article précédent : Article 4 – Informations supplémentaires (p : 104)) et de l'impact du comportement alimentaire sur la survenue des AVC, nous avons décidé de poursuivre nos analyses statistiques avec l'indice de la sévérité globale du profil addictif des patients (GASPI).

Table 2. Analyses uni-variées entre le statut émotionnel des patients et le diagnostic d'addiction à l'alimentation.

Diagnostic AA		p-value	Univariate test
Symptomatologie anxieuse			
	Sévérité	0,082	Mann-Whitney
	Prévalence	0,109	Fisher
Symptomatologie dépressive			
	Sévérité	0,045	Mann-Whitney
	Prévalence	0,051	Fisher
Symptomatologie anxio-dépressive			
	Prévalence	0,029	Chi-2

Dans les modèles linaires multivariés, GAPSI apparait comme un prédicteur de la gravité de la symptomatologie anxieuse et dépressive au-delà de l'histoire de dépression des patients, du sexe et de la sévérité de l'AVC, tous étant des prédicteurs connus de la D-AVC (Table.4).

Table 4. Régressions linéaires multivariées entre la sévérité globale du profil d'addiction à l'alimentation (GAPSI) des patients et la sévérité de la symptomatologie anxieuse et dépressive.

HAD 3months Level of Anxiety						
Predictor	<i>Estimate</i>	<i>SE</i>	<i>Z</i>	<i>p#</i>	<i>P-value (joint-tests)</i>	<i>95%CI</i>
<i>Sex:</i>	1.17	0.91	1.29	0.20		-0.64 – 2.99
<i>NIHSS hospital:</i>	-0.01	0.13	-0.06	0.95		-0.28 – 0.26
<i>History of dep:</i>	0.96	1.12	0.85	0.40		-1.28 – 3.19
<i>GAPSI linear:</i>	-0.37	0.67	-0.54	0.59	0.01	0.03 – 0.84
<i>GAPSI quadratic:</i>	2.62	1.90	1.38	0.17		
Goodness-of-fit indices	LR Chi ²		Pr(>chi ²)		R ² adjusted	
	13.42		0.02		0.09	
HAD 3months Level of Depression						
Predictor	<i>Estimate</i>	<i>SE</i>	<i>Z</i>	<i>p#</i>	<i>P-value (joint-tests)</i>	<i>95%CI</i>
<i>Sex:</i>	0.72	0.92	0.78	0.44		-1.11 – 2.55
<i>NIHSS hospital:</i>	-0.02	0.14	-0.14	0.90		-0.29 – 0.26
<i>History of dep:</i>	2.03	1.14	1.78	0.08		-0.23 – 4.28
<i>GAPSI linear:</i>	-0.26	0.68	-0.39	0.70	0.01	0.02 – 0.83
<i>GAPSI quadratic:</i>	2.27	1.92	1.18	0.24		
Goodness-of-fit indices	LR Chi ²		Pr(>chi ²)		R ² adjusted	
	13.31		4.67		0.09	

GAPSI= Global Addictive Profil Severity Index

En revanche dans les modèles logistiques multivariés, GAPSI ne semble pas être un prédicteur des catégories D-PAVC ou A-PAVC (telles que définies à partir des notes seuils à l'HAD), mais on notera une tendance avec la comorbidité anxio-dépressive (Table.5). Dans ces derniers modèles l'histoire de la dépression est un prédicteur indépendant du statut émotionnel des patients.

Table 5. Régressions logistiques multivariées entre la sévérité globale du profil addictif à l'alimentation (GAPSI) des patients et les catégories Dépression post-AVC, Anxiété post-AVC et comorbidité Anxio-Dépressive post-AVC.

HAD 3months Anxiety-2Cat								
Predictor	Estimate	SE	Z	p#	P-value (joint-tests)	Penalty-scale	OR & Effect size	95%CI
Sex:	0.58	0.49	1.18	0.24	0.26	0.49	1.79	0.68-4.71
NIHSS hospital:	-0.03	0.08	-0.35	0.72		3.28	0.97	0.84-1.13
History of dep:	1.18	0.56	2.11	0.04		0.71	3.26	1.09-9.76
GAPSI linear:	-0.11	0.26	-0.42	0.67		2.22	1.14	0.92-1.42
GAPSI quadratic:	0.81	0.78	1.05	0.30		0.78		
Goodness-of-fit indices	LR Chi ²	Pr(>chi ²)	Penalty	R ²	Brier	C		
	10.95	0.03	1.25	0.14	0.20	0.70		
HAD 3months Depression 2Cat								
Predictor	Estimate	SE	Z	p#	P-value (joint-tests)	Penalty-scale	OR & Effect size	95%CI
Sex:	0.05	0.56	0.08	0.94	0.12	0.22	1.05	0.35-3.13
NIHSS hospital:	-0.02	0.09	-0.23	0.81		1.47	0.98	0.82-1.16
History of dep:	1.13	0.61	1.84	0.07		0.32	3.10	0.93-10.34
GAPSI linear:	-0.62	0.41	-1.53	0.13		0.99	1.05	0.83-1.32
GAPSI quadratic:	2.20	1.19	1.85	0.06		0.35		
Goodness-of-fit indices	LR Chi ²	Pr(>chi ²)	Penalty	R ²	Brier	C		
	9.89	0.06	1.11	0.14	0.17	0.66		
HAD 3months AnxDep 2Cat								
Predictor	Estimate	SE	Z	p#	P-value (joint-tests)	Penalty-scale	OR & Effect size	95%CI
Sex:	0.27	0.61	0.43	0.66	0.07	0.22	1.30	0.39-4.32
NIHSS hospital:	-0.06	0.10	-0.58	0.56		1.47	0.94	0.78-1.15
History of dep:	1.57	0.64	2.44	0.01		0.32	4.82	1.36-17.03
GAPSI linear:	-0.72	0.44	-1.64	0.10		0.99	1.08	0.84-1.39
GAPSI quadratic:	2.62	1.29	2.04	0.04		0.35		
Goodness-of-fit indices	LR Chi ²	Pr(>chi ²)	Penalty	R ²	Brier	C		
	14.87	0.01	1.62	0.21	0.14	0.74		

GAPSI= Global Addictive Profil Severity Index

Suite à une remarque faite lors de la présentation de ces résultats au congrès de l'Albatros, j'ai complété mes recherches avec l'ajout de variables liées aux consommations problématiques à d'autres substances, non seulement sur le plan descriptif mais également dans les modèles linéaires prédisant la sévérité de la symptomatologie anxieuse et/ou dépressive.

Cette analyse complémentaire nous a permis de mettre en évidence que 42,6% des patients de cette cohorte avaient une consommation problématique à l'une des trois substances étudiées (tabac, alcool, cannabis), dont 15% avec deux consommations de substances considérées

comme problématiques. Plus spécifiquement, un tiers de la cohorte avait une consommation problématique au tabac (n=31) et un cinquième avait une consommation problématique d'alcool (n=21).

Concernant les modèles multivariés, l'ajout de la variable « être dépendant à une autre substance », « être dépendant au tabac » ou encore « la sévérité de la dépendance au tabac » lors de l'hospitalisation n'a pas changé l'association entre GAPSI et la symptomatologie dépressive ou anxieuse en post-AVC (Table 6).

Table 6. Association de la sévérité du profil d'addiction à l'alimentation et de la symptomatologie anxieuse ou dépressive en fonction des autres substances.

	Symptomatologie anxieuse	Symptomatologie dépressive
Set classique : Sexe, NIHSS, Histoire de dépression et GAPSI (présenté au congrès)	$p = 0.010$	$p = 0.013$
Set classique + une autre dépendance que l'AA	$p = 0.007$	$p = 0.013$
Set classique + dépendance au tabac	$p = 0.008$	$p = 0.012$
Set classique + sévérité de la dépendance au tabac	$p = 0.007$	$p = 0.010$

Conclusion

Les premiers résultats de cette étude épidémiologie sur l'AA ont permis de montrer que la dyslipidémie est associée au diagnostic d'AA. Ces données confortent les résultats de Nelder et al (2018) qui avaient rapporté une association entre AA et les marqueurs de dyslipidémie que sont l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie. De plus, la sévérité globale du profil alimentaire de type addictif (GAPSI) est significativement associée à la dyslipidémie et au diabète, ce qui va dans le sens de notre hypothèse d'une influence de la symptomatologie des troubles alimentaires sur les FDR vasculaires.

Les résultats complémentaires soulignent l'existence d'une forte association entre la propension à adopter un comportement alimentaire de type addictif et le risque de développer des troubles de l'humeur et anxieux en post-AVC. Nos résultats sont en accord avec les données de Pursey et al (2014) qui rapportaient une association entre dépression et AA syndromique ou avec un nombre plus élevé de symptômes d'AA en population générale ou en population de patients souffrant d'obésité. Ces résultats, associés à ceux observés avec la sévérité de la dépendance au tabac (Chapitre 2), suggèrent qu'au-delà du type de substance addictive, l'addiction constitue un facteur de risque indépendant de survenue de symptomatologie dépressive en post-AVC. Ces résultats exploratoires devront être confirmés et répliqués au travers d'études incluant un plus grand nombre de patients représentant l'hétérogénéité de la population de patients victimes d'AVC.

Au total, au même titre que l'alcool et le tabac, l'addiction à l'alimentation et la sévérité globale du profil alimentaire de type addictif (GAPSI) apparaissent comme de nouveaux facteurs à prendre en compte dans la prévention des AVC.

Chapitre 4 - Personnaliser la médecine préventive de la rechute dans le sevrage tabagique : l'IRM peut-elle aider à l'identification de phénotypes intermédiaires ?

Introduction

Au moyen des différents travaux de cette thèse, nous avons montré que la sévérité de la dépendance au tabac doublait la probabilité d'avoir un trouble de l'humeur en post-AVC et identifié une association potentielle entre la présence de troubles de l'humeur et l'arrêt de la consommation de tabac. Considérant l'impact négatif des troubles de l'humeur sur le pronostic post-AVC, il serait intéressant de disposer d'outils de prédiction de l'efficacité du sevrage tabagique. Parmi les biomarqueurs actuellement disponibles pour prédire cette évolution, la littérature met en avant d'une part les échelles cliniques et de façon plus récente les données d'imagerie cérébrale. Si de rares études ont identifié une association entre l'arrêt brutal et spontané de la consommation de tabac et les lésions vasculaires de l'insula (Naqvi et al., 2007) cette observation reste inconsistante en pratique clinique et l'identification de marqueurs radiologiques, anatomiques ou fonctionnels, indépendants de la lésion cérébro-vasculaire pourrait constituer un atout pour la prise en charge des patients. En dehors de la pathologie cérébro-vasculaire de nombreux travaux se sont intéressés aux marqueurs IRM pouvant être associés à la réussite du sevrage tabagique chez des sujets dépendants à la nicotine et désireux d'arrêter de fumer.

Dans ce contexte nous avons mené une analyse descriptive des principales études réalisées dans ce domaine afin d'identifier les marqueurs les plus reproductibles rendant compte de « où » et « comment » le traitement au sevrage tabagique agit dans le cerveau, mais aussi « pourquoi » son efficacité varie d'un patient à un autre. Cette nouvelle médecine « de précision » pourrait permettre d'améliorer, voire surpasser les facteurs prédictif actuels (i.e : nombre de cigarettes fumées par jours ou encore le score de sévérité à la FTND ; (Heatherton et al., 1991)). L'adaptation, par utilisation des biomarqueurs IRM, des traitements médicamenteux en fonction de la susceptibilité individuelle des patients pourrait être une avancée notable dans la prise en charge des patients.

Ce travail a fait l'objet d'un article de revue publié dans le journal *Biology (MDPI)*.

Review

Precision Preventive Medicine of Relapse in Smoking Cessation: Can MRI Inform the Search of Intermediate Phenotypes?

Yolaine Rabat ¹, Sandra Chanraud ², Majd Abdallah ¹, Igor Sibon ^{1,3,†} and Sylvie Berthoz ^{1,4,*,†}

¹ University Bordeaux, CNRS, EPHE, INCIA, UMR 5287, 33000 Bordeaux, France; yolaine.rabat@u-bordeaux.fr (Y.R.); majd.abdallah@inria.fr (M.A.); igor.sibon@chu-bordeaux.fr (I.S.)
² EPHE-PSL University, 75014 Paris, France; sandra.chanraud@u-bordeaux.fr
³ Stroke Unit, Department of Neurology, CHU Bordeaux, 33000 Bordeaux, France
⁴ Department of Psychiatry for Adolescents and Young Adults, Institut Mutualiste Montsouris, 75014 Paris, France
* Correspondence: sylvie.berthoz-landron@inserm.fr; Tel.: +33-5-57-57-15-26
† Equally contributors.

Simple Summary: Addiction to tobacco is a serious health and economical problem because it is one of the most addictive and the most consumed substance in the world. Although well documented, and despite the desire of numerous smokers to quit, maintenance of abstinence is a daily challenge for most of them. The heterogeneity in achieving this maintenance raises the question of potential differences in brain reactivity. An emerging field of research has been interested in brain markers helping to identify individuals who are the most likely to relapse. Using brain imaging techniques such as Magnetic Resonance Imaging (MRI), one can hope it will be possible to offer tailored care for each patient.



Citation: Rabat, Y.; Chanraud, S.; Abdallah, M.; Sibon, I.; Berthoz, S. Precision Preventive Medicine of Relapse in Smoking Cessation: Can MRI Inform the Search of Intermediate Phenotypes? *Biology* **2022**, *11*, 35. <https://doi.org/10.3390/biology11010035>

Academic Editors: Michael Fritz and Marc Fakhoury

Received: 22 November 2021
Accepted: 20 December 2021

Published: 27 December 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Chronic tobacco smoking remains a major health problem worldwide. Numerous smokers wish to quit but most fail, even if they are helped. The possibility of identifying neuro-biomarkers in smokers at high risk of relapse could be of incredible progress toward personalized prevention therapy. Our aim is to provide a scoping review of this research topic in the field of Magnetic Resonance Imaging (MRI) and to review the studies that investigated if MRI defined markers predicted smoking cessation treatment outcome (abstainers versus relapsers). Based on the available literature, a meta-analysis could not be conducted. We thus provide an overview of the results obtained and take stock of methodological issues that will need to be addressed to pave the way toward precision medicine. Based on the most consistent findings, we discuss the pivotal role of the insula in light of the most recent neurocognitive models of addiction.

Keywords: smoking-cessation; addiction; MRI; neuro-biomarkers; insula; relapse

1. Introduction

Chronic tobacco smoking is one of the main risk factors of cancers and cardio-vascular diseases and contributes to the death of more than 8 million people every year [1,2]. Hence, it remains a major public health problem with huge economic consequences worldwide. Despite numerous public health campaigns about the deleterious effects of smoking, the recurrent increase of tobacco taxation and the ongoing development of different treatments, few smokers achieve abstinence. Numerically, while most smokers declare a willingness to quit, less than half of them will try, and only 5% will remain abstinent without any help at 6 months, a rate that will increase to about 50% using nicotine replacement therapies (NRT) and/or pharmacological treatment [3,4].

One critical question is, therefore, why is it so difficult for smokers to quit? Numerous factors with potential interactive effects have been associated with a higher risk of treatment

failure or relapse, suggesting that a bio-psycho-social approach must be adopted to guide clinical practice [5].

First, at the psychological level, personality characteristics related to poor inhibition skills, such as sensation-seeking and impulsivity, or to increased hedonic sensitivity, such as reward dependence, are thought to impact the cessation attempt. Moreover, in line with the self-medication theory, smoking is commonly used as a coping strategy, to reduce internal stresses or feelings of psychological distress. Relying on such a mood regulation strategy could dampen the motivation to quit [6].

Second, at the behavioral level, routines in user behavior (such as lighting and holding a cigarette) and environmental cues (such as cigarette stores or social situations) might automatically launch the urge to smoke (i.e., the experience of craving [7]), which relates to relapse. The greater the number of years of smoking and/or the number of cigarettes smoked, the more difficult it is for smokers to quit.

Moreover, these psychosocial factors are supported by brain molecular changes. At the cerebral level, nicotine is one of the most addictive drugs and modulates the mesolimbic reward pathways [8]. Notably, each cigarette smoked triggers the release of an important quantity of dopamine in the nucleus accumbens that mediates the rewarding and pleasure effect of nicotine, which in turn reinforces tobacco dependence. However, the magnitude of this effect and its consequences on global brain functioning is different between subjects, depending on the individual genetic background encompassing a large setting of genes involved in drug metabolism, susceptibility to addictive behaviors or susceptibility to psychiatric diseases, but also changes in the brain structure and function [9].

Such consequences on the brain can be approached by neuroimaging studies, with already existing reviews demonstrating that the brain is structurally and functionally modified by chronic tobacco smoking [10,11]. Nowadays, there is hope that neuroimaging studies will also help to establish not only 'where' and 'how' in the brain smoking cessation treatments work, but also why their effectiveness varies between patients. Indeed, from a clinical perspective, it could improve, or even outperform, the current outcome predictive factors of who will be a responder or not to smoking cessation treatment, and thus use these biomarkers to tailor the treatment strategies. Until now, the major predictors used in clinical practice are the number of cigarettes smoked by days and/or a scale of dependence, such as the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence (FTND) [12].

The idea that a given treatment should be provided according to the individual susceptibility to respond or not to such treatment is the cornerstone of the precision medicine concept, which "does not literally mean the creation of drugs or medical devices that are unique to a patient, but rather the ability to classify subpopulations that differ in their susceptibility to a particular disease, in the biology and/or prognosis of those diseases they may develop, or in their response to a specific treatment" (see Appendix E [13]). In this framework, the suggestion of using neurobiomarkers for predicting smoking cessation success is not new and was further supported by the results of Naqvi et al. in 2007 who reported the spontaneous cessation of smoking after a brutal acute insular brain insult in a cohort of 69 smokers [14]. However, due to the traumatic nature of stroke, these results are difficult to transpose to all the persons willing to stop smoking. Therefore, examining brain structures as well as cerebral anatomical and functional networks among treatment-seeking smokers, or nicotine-dependent individuals willing to quit, is important to understand which of these markers can be used to predict the success or failure of smoking cessation interventions.

The purpose of this article is thus to present an overview of the progress made in this field of research and what would remain to be improved for offering, in a longer term, more personalized programs.

2. Materials and Methods

We searched PubMed from MEDLINE for original articles for the following indication terms: (nicotine OR tobacco OR smoke*) AND (abstinence* OR cessation OR relapse*) AND

(fMRI OR MRI OR “real-time fMRI” OR neuroimaging OR neurobiomarker). Papers had to be on humans, using brain magnetic resonance imaging (MRI), published in the English language between January 2007 (publication date of the above-mentioned seminal paper relating the beneficial effect of brain injury on successful smoking cessation) and December 2021 and restrained to tobacco consumption. We excluded studies with an endpoint other than comparing abstainers versus relapsers, such as studies interested in the change in smoking habits or tobacco craving or with an abstinence length of less than oneweek.

For each article, we reported the characteristics of the population, type and duration of therapies, length of abstinence, the proportion of relapse at follow-up, methodologies of brain MRI acquisition, and analysis and the conclusion from the authors.

3. Results

Twenty-four articles meeting our selection criteria were identified. Their main methodological characteristics are summarized in Table 1 (See Supplementary Material for the flowchart). In addition, the MRI findings are presented graphically in Figures 1 and 2.

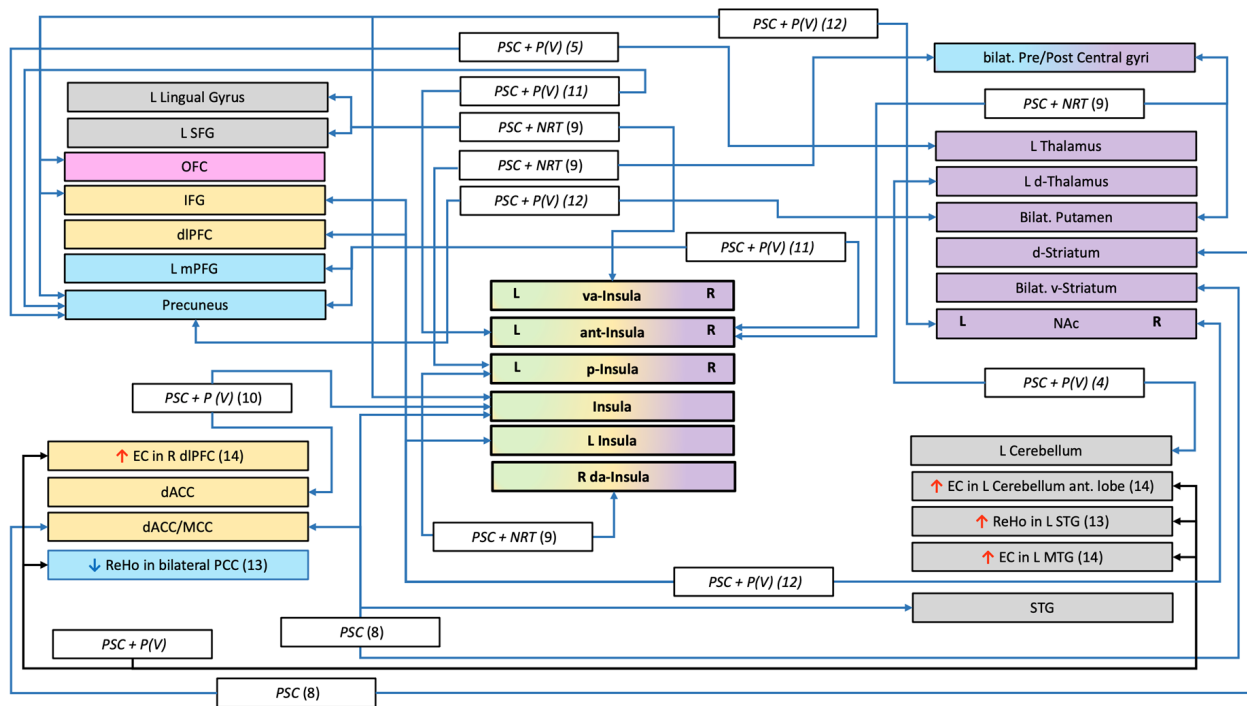


Figure 1. Structures and connections highlighted as precursor to relapse after a quit attempt in resting-state studies. <—> = lower connectivity between structures; ↑ = greater fMRI activation; ↓ = lower fMRI activation; □ white rectangle = treatment use (NRT (Nicotine Replacement Therapy), P (Pharmacotherapy with: V = Varenicline, EVP = selective alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor); PCS (Psychological Counselling Session)); □ coloured rectangles = network implicated (Blue = Default Mode Network; Gray = Undetermined network or not part of a specific network; Green = Salience Network; Orange = Executive Control Network; Pink = Reward network; Purple = Habit formation); (n) = number of the study (see Table 1); EC = Eigenvector centrality; ReHo = Regional Homogeneity; Ant = anterior; d = dorsal; dl=dorsolateral; L = Left; v = ventro-anterior; R = Right; m=medial; ACC = Anterior Cingular Cortex; IFG= Inferior Frontal Gyrus; OFC = Orbital Frontal Cortex; NAc= Nucleus accumbens; SFG = Superior Frontal Gyrus.

Table 1. Main characteristics of included studies comparing future abstainers and relapsers.

Authors and N°	Population; % of Abstainers	Treatment	Duration of ttt; End Point; Abstinence Criteria	Scans: All Had at Least One MRI Before the Treatment	Interpretation of the Authors
Froeliger-2010 1	N = 18 (16w; 4 m) 39.06 yo (9.37) 10R/8A 44.44%	Single arm study NRT (RNC + Patch)	Treatment: 10 weeks End point: 4 weeks point prevalence abstinence Criteria: - Self-reported abstinence in the 21 days leading up to the 4 weeks clinic visit - CO ≤ 8ppm	Whole Brain 1.5 T GE NVi SIGNA scanner	Results: Relapse was associated with lower GMV in the left putamen and right occipital lobe and greater GMV in bilateral hippocampus and right cuneus. Maintaining smoking abstinence is associated with higher prequit brain volume in regions that subserve habit learning and visual processing, and lower brain volume in regions that subserve long-term memory processes and visual information processing. Covariates: years smoked and cigarettes per day as covariates, Total Intracranial Volume TIV and sex.
A N A T O M I C A L Froeliger-2017 2	N = 81 40R (21 w;19 m) 41A (24 w;17 m) 50.62%	Randomized control trial Before the quit date: Two-arms 30 days smoking cessation program Gp1: continue smoking Gp2: low nicotine cigarettes + NRT (patch) After the quit date: NRT (patch) + PCS both groups	Treatment: 10 weeks End point: 10 weeks Criteria: - Daily diaries of cigarette use - CO < 8 ppm - relapse was defined as 7 days consecutive of smoking at least 1cig/day	Whole Brain 3T scanners (Signa Excite HD and MR750; GE Healthcare). Contingency management has been used during the post-scan behavioral task.	Results: Relapsers had lower GMV in right IFG. Together, these findings suggest that reduced prefrontal gray matter volume may reduce inhibitory control over behavioral response to conditioned drug-cues. This finding is consistent with the extant literature implicating drug addiction-related neuroplasticity in fronto-striatal circuitry, which mediates cue-induced relapse as being associated with frontally mediated behavior inhibition. Covariates: FTND (nuisance covariate)
Wang-2019a 3	N = 74 All men 46R/28A 37.83%	Single arm study Pharm (Varenicline) +PCS	Treatment: 12 weeks End point: last 4 weeks Criteria: - weekly self-reports of smoking behavior - CO ≤ 6ppm	ROI: Insula (anterior and posterior) 3.0 T GE Signa MR scanner GMV + SCN	Results: No association Smoking cessation outcomes showed no correlations with the gray matter volume and seed-based structural covariance network of insular subregions prior to smoking cessation. Covariates: Not reported
Qian-2019 4	N = 73 All men 44R/29A 39.73%	Single arm study Pharm (Varenicline) + PCS	Treatment: 12 weeks End point: last 4 weeks Criteria: Continuously abstinent for the last 4 weeks of treatment - weekly self-reports of smoking behavior - CO ≤ 6ppm	Whole brain + ROI (OFC, dorsal striatum, postcentral gyrus, thalamus) 3.0 T GE Signa MR scanner	Results: Relapsers had lower GMV in the right post-central gyrus, right dorsal striatum, and left OFC. Structural integrity of OFC is important for quitting smoking. Smaller dorsal striatum grey matter volume may be associated with a disturbance of DA functions, and it may contribute to the neurobiology of nicotine abstinence symptomatology. Covariates: Age and education years.

Table 1. Cont.

Authors and N°	Population; % of Abstainers	Treatment	Duration of ttt; End Point; Abstinence Criteria	Scans: All Had at Least One MRI Before the Treatment	Interpretation of the Authors
Wang-2020 5	N = 74 All men 47R/27A 36.49%	Single arm study Pharm (Varenicline) + PCS	Treatment: 12 weeks End point: last 4 weeks Criteria: Continuously abstinent for the last 4 weeks of treatment - Weekly self-reports of smoking behavior - CO ≤ 6 ppm	ROI: Thalamus 3.0 T GE Signa MR scanner	Results: Relapsers had greater left thalamic GMV. Pre-existing abnormalities in the thalamus may potentially predispose individuals to the initiation of smoking and the development of nicotine dependence, such as the genetic factor. Covariates: Not reported.
Huang-2017 6	N = 66 All men 38R/28A 42.42%	Single arm study Pharm (Varenicline) + PCS	Treatment: 12 weeks End point: last 4 weeks Criteria: Continuously abstinent for the last 4 weeks of treatment - Weekly self-reports of smoking behavior - CO ≤ 6 ppm	Whole Brain 3.0 T GE Signa MR scanner	Results: Relapsers had higher fractional anisotropy in the right cerebellum and in post-central gyrus. Considering the general function of these two structures and the related evidence, we suggested that the higher FA may indicate the formation of habitual/automatic smoking behaviors that promote smoking relapse. Covariates: Age and education years.
Wang-2021a 7	N = 58 All men 38R/20A 34.48%	Single arm study Pharm (Varenicline) + PCS	Treatment: 12 weeks End point: last 4 weeks Criteria: Continuously abstinent for the last 4 weeks of treatment - Weekly self-reports of smoking behavior - CO ≤ 6 ppm	ROI: Insular seed regions and OFC and NAc targets 3.0 T GE Signa MR scanner	Results: No association Cessation likelihood may be more susceptible to insula-related functional connectivity than insula-related structural connectivity. Covariates: Not reported

Table 1. Cont.

Authors and N°	Population; % of Abstainers	Treatment	Duration of ttt; End Point; Abstinence Criteria	Scans: All Had at Least One MRI Before the Treatment	Interpretation of the Authors
Sweitzer-2016 (b) 8	N = 37 23R (13 w;10 m) 14A (6 w; 8 m) 37.84%	Single arm study PCS (Contingency management)	Treatment: 3 weeks Endpoint: 18 days of abstinence Criteria: - Any smoking after achieving an initial 24 h abstinence (ie, two consecutive abstinent samples), - Self-report - CO ≤ 8 ppm or a 50% reduction from baseline	2 randomized MRI (condition: satiety and 24 h of abstinence) Whole brain: connectivity with ventral and dorsal striatum seed regions	Modulation of striatal connectivity with the cingulo insula network during early withdrawal may be associated with smoking cessation outcomes. Covariates: Age, sex, cigarettes smoked per day, and session order (i.e., abstinent or satiated condition first).
Addicott-2015 9	N = 85 41R (23 w;18 m) 44A (23 w;22 m) 51.76%	Randomized control trial Before the quit date: Two-arms 30 days smoking cessation program Gp1: continue smoking Gp2: low nicotine cigarettes + NRT (patch) After the quit date: NRT (patch) + PCS both groups	Treatment: 10 weeks Endpoint: 10 weeks Criteria: - relapse = 7 days consecutive of smoking cigarettes (at least one per/day) following the quit day or lost to follow-up (N = 14 *) - Daily diaries of cigarette and NRT use + expired CO on four occasions spaced across the 10 weeks of post-quit date treatment	1 MRI in satiated state Whole brain: connectivity with bilateral posterior, ventroanterior and dorsoanterior insula seed regions.	Relapse vulnerability is associated with weaker connectivity between the posterior insula and primary sensorimotor cortices. Perhaps greater connectivity in this network improves the ability to inhibit a motor response to cigarette cravings when those cravings conflict with a goal to remain abstinent. Covariates: Treatment group and FTND scores.
Wilcox-2017 10	N = 144 (53 w;91 m) N = 82 varenicline treatment, N = 62 placebo 120R/24A 16.67%	Randomized control trial Pharm (Varenicline) Gp1: Varenicline + PCS Gp2: Placebo + PCS	Treatment: 12 weeks End point: 12 weeks Criteria: - Number of cigarettes in previous 30 days	MRI in abstinence state (N= 8 were not) ROI network: - 6 networks utilized Dorsolateral PFC, dorsal ACC, rostral ACC, Insula, Caudate, Putamen	No main effect of treatment group. Covariates: Treatment group and baseline smoking.
Qian-2019 4	N = 73 44R/29A 39.73%	Single arm study Pharm (Varenicline)+PCS	Treatment: 12 weeks End point: last 4 weeks Criteria: Continuously abstinent for the last 4 weeks of treatment - Weekly self-reports of smoking behavior - CO ≤ 6 ppm	1 MRI in satiated state Whole brain connectivity with OFC, dorsal striatum, postcentral gyrus and thalamic seed regions	Decreased thalamus-cerebellar FC may hinder the communication between the frontal lobe and the cerebellum, invalidating the top-down regulations. Therefore, the relapsers may experience difficulties in utilizing cognitive abilities to reverse habitual behaviors. Covariates: Age and education years.

RESETTING - STATE

Table 1. Cont.

Authors and N°	Population; % of Abstainers	Treatment	Duration of ttt; End Point; Abstinence Criteria	Scans: All Had at Least One MRI Before the Treatment	Interpretation of the Authors
Wang-2020 5	N = 74 All men 47R/27A(#) 36.49%	Single arm study Pharm (Varenicline) + PCS	Treatment: 12 weeks End point: last 4 weeks Criteria: Continuously abstinent for the last 4 weeks of treatment - Weekly self-reports of smoking behavior - CO ≤ 6 ppm	1 MRI in satiated state Whole brain: connectivity with thalamic seed regions	Relapsers showed lower left thalamo-precuneus functional connectivity. Thalamo-precuneus functional connectivity degradation may be associated with both the maintenance of smoking behavior and smoking relapse. Covariates: White matter signal and corticospinal fluid signal in addition to head motion (nuisance covariates).
Wang-2019b 11	N = 30 All men 14R/16A 53.33%	Single arm study Pharm (Varenicline) + PCS	Treatment: 12 weeks End point: last 4 weeks Criteria: Continuously abstinent for the last 4 weeks of treatment - Weekly self-reports of smoking behavior - CO ≤ 6 ppm	2 MRI scanning sessions in satiated state: - at baseline - after treatment Whole brain: connectivity with insula seed regions.	Altered interregional functional connectivity but not regional activity of insular subregions is associated with smoking cessation outcome. Increased FC network of the anterior insula could help resist relapse to improve smoking cessation likelihood. Covariates: White matter signal and corticospinal fluid signal in addition to head motion (nuisance covariates). Age was added in the fALFF analysis.
Wang-2021b 12	N = 30 All men 14R/16A 53.33%	Single arm study Pharm (Varenicline) + PCS	Treatment: 12 weeks End point: last 4 weeks Criteria: Continuously abstinent for the last 4 weeks of treatment - Weekly self-reports of smoking behavior - CO ≤ 6 ppm	2 MRI scanning sessions in satiated state: - at baseline - after treatment Whole brain: connectivity with striatum (NAc, caudate, putamen) seed regions.	Lower NAc-based functional connectivity with the fronto-insular areas may reflect both a lower awareness of subjective urge to smoke and a lower ability of cognitive control for maintaining abstinence. Covariates: White matter signal and corticospinal fluid signal in addition to head motion (nuisance covariates); Age.
Wang-2017 13	N = 55 All men 32R/23A 41.82%	Single arm study Pharm (Varenicline) + PCS	Treatment: 12 weeks End point: 12 weeks Criteria: Continuously abstinent for 12 weeks - Weekly self-reports of smoking behavior - CO ≤ 6 ppm	1 MRI in satiated state Whole brain: Reho	Relapsers had decreased ReHo in the bilateral PCC and increased ReHo in the left STG, suggesting that regional brain function variables may be promising predictors of smoking relapse. Covariates: Years of education, years smoked, cigarettes smoked per day and FTND score.
Shen-2017 14	N = 57 36R/21A 36.84%	Single arm study Pharm (Varenicline) + PCS	Treatment: 12 weeks End point: last 4 weeks Criteria: Continuously abstinent for the last 4 weeks of treatment - Weekly self-reports of smoking behavior - CO ≤ 6 ppm	1 MRI in satiated state Whole brain: Eigenvector centrality (EC) mapping.	These findings suggest that the DIPFC, MTG, and cerebellum may be important substrates of smoking relapse vulnerability. The data also suggest that relapse-vulnerable smokers can be identified before quit attempts, which could enable personalized treatment and improve smoking cessation outcomes. Covariates: Years smoked, cigarettes per day.

Table 1. Cont.

Authors and N°	Population; % of Abstainers	Treatment	Duration of ttt; End Point; Abstinence Criteria	Scans: All Had at Least One MRI Before the Treatment	Interpretation of the Authors			
D R U G C U E S	I N H I B I T I O N	2	Froeliger-2017 (Study 1)	<p>Randomized control trial</p> <p>Before the quit date: Two-arms 30 days smoking cessation program</p> <p>Gp1: continue smoking Gp2: low nicotine cigarettes + NRT (patch)</p> <p>After the quit date: NRT (patch) + PCS both groups</p>	<p>Treatment: 10 weeks End point: 10 weeks</p> <p>Criteria: - daily diaries of cigarette use - CO < 8 ppm - relapse was defined as 7 days consecutive of smoking at least 1 cig/day</p>	<p>1 MRI in satiated state</p> <p>ROI: Right IFG, bilateral thalamus, subthalamic nucleus, presupplementary motor area and left primary motor cortex</p> <p>Contingency management has been used during the post-scan behavioral task.</p>	<p>Individual differences in corticothalamic circuitry function have important implications for smoking cessation and relapse vulnerability.</p> <p>Covariates: Baseline FTND.</p>	
			15	Gilman-2018	<p>Randomized control trial</p> <p>Pharm (EVP-6124 or placebo) +</p> <p>NRT (patch or placebo) + PCS for all groups</p> <p>Gp1: EVP-6124 + NRT Gp2: EVP-placebo + NRT Gp3: EVP-6124 + NRT-placebo Gp4: EVP-placebo + NRT-placebo</p>	<p>Treatment: 12 weeks End point: 2 weeks</p> <p>Criteria: - Self-report of 2 weeks abstinence - CO < 10 ppm - Cotinine < 50 ng/mL.</p>	<p>1 MRI in satiated state</p> <p>ROI: bilateral ant insula, right IFG</p>	<p>Results from the current study suggest that while brain activation during inhibition to smoking cues does not significantly differ from inhibition to neutral cues, decreased activation in the anterior insula to inhibition of smoking cues may be associated with relapse among smokers attempting to remain abstinent.</p> <p>Covariates: FTND.</p>
					16	McClernon-2007	<p>Single arm study</p> <p>NRT (RNC + Patch) + PCS</p>	<p>Treatment: 8 to 9 weeks End point: 1 month</p> <p>Criteria: - Self-reports of no cigarette smoking since the quit day - CO < 9 ppm</p>

Table 1. Cont.

Authors and N ^a	Population; % of Abstainers	Treatment	Duration of ttt; End Point; Abstinence Criteria	Scans: All Had at Least One MRI Before the Treatment	Interpretation of the Authors
Janes–2010 17	N = 21 All women 9R/12A 57.14%	Single arm study NRT: (Patch+ nicotine gum (lozenge)) + PCS	Treatment: 8 weeks End point: 8 weeks Criteria: - 7 days or more consecutive or more than once/week for 2 or more consecutive weeks - Self-reported abstinence - CO < 9 ppm	1 MRI Whole brain	Insula and amygdala activation might imply that smoking-related images are more emotionally salient and may induce interoceptive awareness to a greater extent than neutral images in smokers vulnerable to relapse. (In addition . . .) vulnerable subjects may be more likely to prepare for, or initiate, motor responses geared toward reducing interoceptive sensations related to craving. Covariates: Not reported
Owens–2018 18	N = 32 23R/9A for 49 days of treatment 28.13% **	Single arm study NRT (Patch) + PCS	Treatment: 9 weeks End point: 49 days Criteria: - Self-reported timeline follow back calendar - CO < 10 ppm At each session Lost of follow-up are in relapser group	1 MRI (2 h of abstinence) ROI: R&L ventral striatum, caudal and rostral ACC, left amygdala	Greater in ventral striatum, amygdala and ACC was associated with less difficulty quitting, suggesting their activity is an indicator of less severe risk for lapse. Clinically, this implies that for smokers who have transitioned from incentive learning and more deliberative cognitive processing to having habits learning and automatized drug seeking, smoking cessation is more difficult. Covariates: Self-reported craving prior and during the MRI session.
Hartwell–2013 19	N = 21 (12 w;9 m) 11R/10A 47.62%	Single arm study Pharm (Varenicline) + PCS	Treatment: 5 weeks End point: 5 weeks Criteria: - 7 days point prevalence abstinence - CO ≤ 3 ppm - Cotinine < 200 ng/mL	2 MRI: - 1 at baseline (resist and crave during scan) - 1 month after quit date Whole brain ***	Successful smoking cessation with varenicline is associated with increased activation, prior to a quit attempt, in brain areas related to attentiveness and memory while resisting the urge to smoke. Covariates: Not reported.
Janes–2017 20	N = 23 (7 w;16 m) 13R/10A 43.48%	Randomized control trial Pharm (EVP-6124 or placebo) + NRT (patch or placebo) + PCS for all groups Gp1: EVP-6124 + NRT Gp2: EVP-placebo + NRT Gp3: EVP-6124 + NRT-placebo Gp4: EVP-placebo + NRT-placebo	Treatment: 12 weeks End point: 2 weeks Criteria: - Self-report of 2 weeks abstinence - CO < 10 ppm, - Cotinine < 50 ng/mL.	1 MRI in satiated state ROI: Bilate insula, striatum (nucleus accumbens, putamen, caudate), and thalamus.	The current work supports prior results and builds on the concept that the insula and dorsal striatum work in concert to maintain nicotine dependence. Covariates: Not reported

Table 1. Cont.

	Authors and N°	Population; % of Abstainers	Treatment	Duration of ttt; End Point; Abstinence Criteria	Scans: All Had at Least One MRI Before the Treatment	Interpretation of the Authors
	Allenby-2020 21	N = 75 (35 w;40 m) 52R/23A 30.67%	Single arm study PCS	Treatment: 1 weeks End point: 1 weeks Criteria: - Self-report abstinence - Urine cotinine < 100 ng/mL - CO ≤ 5 ppm	2 MRI (satiety and 24 h of abstinence) Whole brain	This study provides the first evidence that changes in smoking cue reactivity in the ACC during acute abstinence predict smoking relapse, thereby improving our understanding of the neurobiology of smoking cessation. Covariates: Abstinence-induced changes in craving and withdrawal, sex, age, baseline smoking (cigarettes per day and CO at intake).
H E A L T H Y	Chua-2011 22	N = 91 (44 w;47 m) 45A/42R 4 lost 51.72%	Single arm study NRT (Patch) + PCS	Treatment: 10 weeks End point: 4 months after the intervention Criteria: - Self-reported 7 days point prevalence abstinence	2 MRI (two tasks) Whole brain + ROI: (dorsomedial PFC, precuneus/PCC, angular gyrus)	The dmPFC region has been associated with the evaluative and decision-making aspect of self-related processing which could underlie the efficacy of tailored message interventions. Covariates: Number of cigarettes per day at baseline.
M E S S A G E	Owens-2017 23	N = 48 (17 w;31 m) 24R/24A 50.00%	Single arm study NRT (Patch) + PCS	Treatment: 9 weeks End point: 30 days Criteria: - Self reported - CO ≤ 10 ppm	1 MRI (2 h of abstinence) ROI: vmPFC, Right and Left amygdala	Neurocognitive processes in the vmPFC may be critical to understanding how Graphic Warning Labels on cigarette packaging induce behavior changes and may be useful as a predictor of smoking cessation treatment prognosis. Covariates: FTND
R E W A R D	Sweitzer-2016 (a) 24	N = 36 (19 w;17 m) 23R/13A 36.11%	Single arm study PCS Contingency management during treatment	Treatment: 3 weeks End point: 18 days of abstinence Criteria: - Self-reported abstinence - CO < 8 ppm or a 50% reduction from baseline	2 randomized MRI (condition: satiety and 24 h of abstinence) ROI: Right and Left striatum (head of the caudate)	Results support the importance of blunted reward sensitivity as a risk factor for relapse and highlight the moderating effect of abstinence state. Early abstinence may be a particular period of vulnerability. Covariates: Age, sex, abstinence-induced craving, and baseline cigarette per day
	Grosskopf-2020 25	N = 44 (21 w;23 m) 19R/25A 56.82%	Single arm study PCS	Treatment: length not reported End point: 30 days Criteria: - Smoking less than 1 day over a 30-day period - CO verified	2 MRI: -1 at baseline in satiated state - 2 to 5 weeks after quit date Whole brain:	Tobacco abstinence did not affect discounting behavior as well as related fMRI brain activity in smokers. Covariates: FNTD and discounting behavior.

Table 1. Cont.

Authors and N°	Population; % of Abstainers	Treatment	Duration of ttt; End Point; Abstinence Criteria	Scans: All Had at Least One MRI Before the Treatment	Interpretation of the Authors
F U N C T I O N A L	Janes-2010 17	All women 9R/12A 57.14% N = 21	Single arm study NRT (Patch + nicotine gum (lozenge) + PCS	Treatment: 8 weeks End point: 8 weeks Criteria: 7 days or more consecutive or more than once/week for 2 or more consecutive weeks - Self-reported abstinence - CO < 9 ppm	1 MRI Relapsers may have decreased top-down control of emotion regulation. This could result in increased interoceptive awareness of smoking-related cues, leading to enhanced smoking cue reactivity, interference effects, and relapse vulnerability. Covariable: Not reported
C O N N E C T I V I T Y	Froeliger-2017 2	N = 81 40R (21 w;19 m) 41A (24w;17m) 50.62%	Randomized control trial Before the quit date: Two-arms 30 days smoking cessation program Gp1: continue smoking Gp2: low nicotine cigarettes + NRT (patch) After the quit date: NRT (patch) + PCS both groups	Treatment: 10 weeks End point: 10 weeks Criteria: -Daily diaries of cigarette use -CO < 8 ppm -Relapse was defined as 7 days consecutive of smoking at least 1cigarette/day	1 MRI ROI: Thalamus Inferior frontal gyrus Contingency management has been used during the post-scan behavioral task. Baseline differences in corticothalamic circuitry function were associated with mediated IC and smoking relapse vulnerability. These findings warrant further examination of interventions for augmenting corticothalamic neurotransmission and enhancing inhibitory control during the course of tobacco use disorder treatment. Covariates: FTND (nuisance covariate).

At baseline = before the treatment; ppm: parts per million; NRT: Nicotine replacement therapy; PCS: Psychological counselling session; RNC: Reduced nicotine cigarettes; Pharm.: Pharmacotherapy; (#) Inconsistent reporting of the number of relapsers: 47 are announced in the Statistical analyses section while 54 are mentioned in the Thalamus based rsFC Result Section; * = No information is provided on the proportion of Gp1 or Gp2 among these 14 participants lost to follow-up; ** = The abstinence rate did not take into account the fact that 14/46 participants did not initiate a quit attempt so the adjusted abstinence prevalence is 19.57%; *** = 2 participants were excluded from the MRI analyses. As no information on whether these participants were abstainers or relapsers, we do not know how many abstainers versus relapsers were included in the final MRI analyses. Gp: Group; w: women; m: men; CO: Carbone monoxide; ROI: Region of Interest; fALFF: Fractional amplitude of low frequency fluctuation; dl: dorsolateral; vm: ventro medial; ACC: Anterior Cingulate Cortex; ACG: Anterior Cingulate Gyrus; IFG: Inferior Frontal Gyrus; MTG: Middle Temporal Gyrus; MFG: Middle Frontal Gyrus; NAc: nucleus Accumbens; OFC: Orbito-Frontal Cortex; PCC: Posterior Cingulate Cortex; PFC: Prefrontal Cortex; SFG: Superior Frontal Gyrus; FTND: Fagerstrom Test for Nicotine Dependence.

In all these studies, participants had at least one MRI acquisition before any therapeutic intervention and a predefined quit date. Nevertheless, the time-lapse between MRI acquisition and the beginning of treatment varied across studies. Moreover, therapeutic modalities (type of treatment and duration), as well as the definition of abstinence, were specific to each study. Given this heterogeneity, it was not possible to conduct a meta-analysis and we focused on a descriptive analysis and critical synthesis.

The different studies were first grouped according to the MRI acquisition: anatomical, resting state (RS), and task-based. They were further layered by the type of cessation treatment used: NRT (but independently from the route of administration and dosage), pharmacological treatment (but independently from the drug subtypes and dosage), and psychological counselling sessions (PCS) (but independently from the number of sessions, the qualification of the therapist, and the method used).

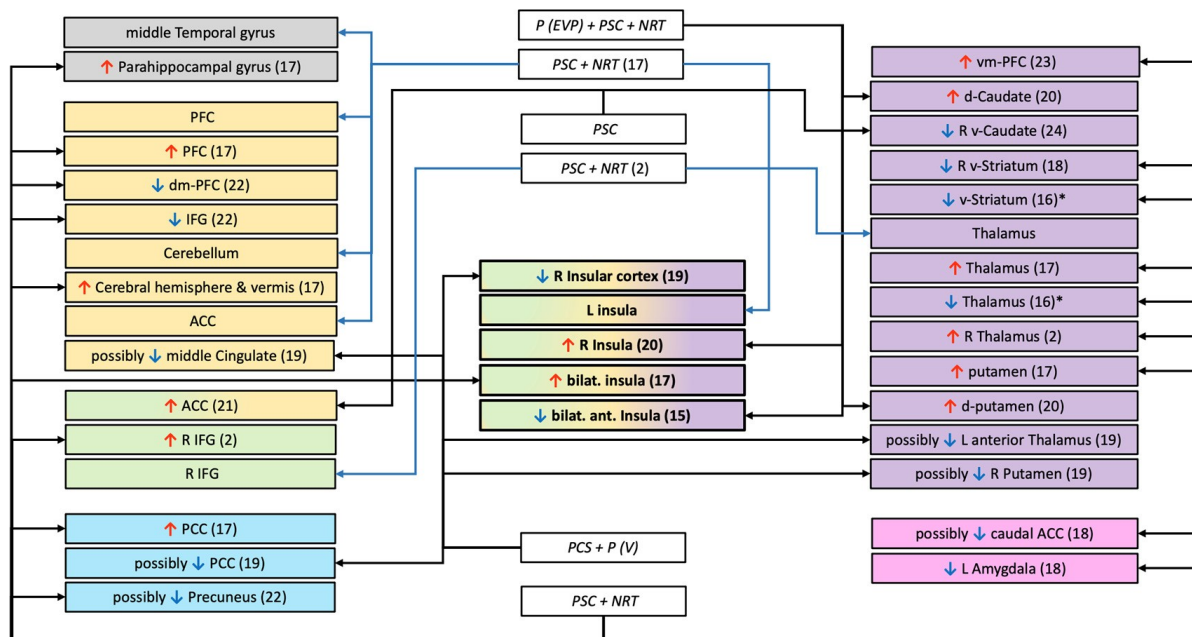


Figure 2. Structures and connections highlighted as precursor to relapse after a quit attempt in task-based studies (drugs-cues, monetary reward, or inhibition tasks). ↑ = greater fMRI activation; ↓ = lower fMRI activation; □ white rectangle = treatment use (NRT (Nicotine Replacement Therapy), P (Pharmacotherapy with: V = Varenicline, EVP = selective alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor); PCS (Psychological Counselling Session)); □ coloured rectangles = network implicated (Blue = Default Mode Network; Gray = Undetermined network or not part of a specific network; Green = Salience Network; Orange = Executive Control Network; Pink = Reward network; Purple = Habit formation); * = visual inspection of the figure; (n) = number of the study (see Table 1); d = dorsal; dm = dorso-median; L = Left; v = ventral; vm = ventro-median; R = Right; ACC = Anterior Cingulate Cortex; IFG = Inferior Frontal Gyrus; PCC = Posterior Cingulate Cortex; PFC = Pre Frontal Cortex.

3.1 Anatomical

Five studies [15–19] addressed the question of macrostructural anatomical differences underlying the ability to achieve abstinence. They differed in both the type of treatment and the length of abstinence. Three used a whole brain (WB) voxel-based morphometry (VBM [20]) analysis [15,16,18] and the other used different regions of interest (ROIs) [17,19]. The two studies from Froeliger et al. reported differences in grey matter volume (GMV) between abstainers and relapsers, either in different regions or in opposite direction (Table 1). In the three studies using varenicline and PCS, relapse was associated with decreased GMV in the right post-central gyrus, right dorsal striatum, and left OFC in one study [18], and with increased left thalamic GMV in another one [19]. The third study found no association between GMV in insular subregion (TIV corrected) and treatment outcome [17].

Two studies from the same research team investigated if microstructural anatomical alterations are associated with treatment outcome (varenicline + PCS) [21,22]. Using a whole brain approach and comparing 28 abstainers and 38 relapsers, relapse was associated with higher fractional anisotropy in the cerebellum and post-central gyrus [21]. In a further study including as many relapsers but fewer abstainers and an insular ROI, no differences were observed between the two groups [22].

3.2 Restings State (RS)

Functional MRI RS connectivity analyses are based on the demonstration of strong temporal correlations between the spontaneous, intrinsic fluctuations at rest of the BOLD signal (reflecting neuronal activity while people lie still and think of nothing in particular) in different regions. The time-course of this signal from the seed-region is correlated with the BOLD signal time-course in every other voxel in the brain. These communicating regions tend to be engaged simultaneously throughout daily tasks and sustain a communication activity even in resting conditions [23].

Brain networks reconstructed by RS analyses are highly consistent within and between individuals and present high functional and anatomical coherence [24].

The more frequently reported and consistent networks across studies are the Default Mode Network (DMN), the task-positive (in opposition of the DMN), the sensorimotor network, the visual network, the fronto-parietal network (sometimes named the attentional network), and the auditory network.

We identified nine studies that examined if the pre-cessation brain activity at rest would predict the treatment outcome.

In the Sweitzer et al. (2016) study, participants underwent two fMRI sessions before the initiation of a PCS: the first after smoking ad libitum and the second after 24 h of abstinence. These authors used a whole-brain connectivity approach with the ventral and dorsal striatum as seed regions and modelled age, sex, cigarettes smoked per day and session order as covariates. Relapse was independently associated with weaker connectivity after abstinence (relative to satiety) between the bilateral ventral striatum and the insula, the superior temporal gyrus (STG), and the anterior/mid cingulate cortex [25].

In a study combining NRT and PCS, Addicott et al. (2015) focused on insula-based networks and used treatment group and FTND scores as covariates. Relapse was independently associated with weaker functional connectivity between (i) the posterior insula and pre-central gyrus, the post-central gyrus, and bilateral putamen; (ii) the ventral anterior insula and left superior frontal gyrus (SFG) and lingual gyrus; (iii) the right dorso-anterior insula and left posterior insula [26].

The study by Wilcox et al. (2017) that included people treated either by pharmacotherapy or placebo focused on the functional connectivity between six ROIs (Table 1) [27]. Taking the treatment group into account, they found no differences between the relapsers and abstainers. Nonetheless, irrespective of treatment group, lower levels of connectivity between the insula and dorsal anterior cingulate cortex (dACC) predicted greater smoking quantity prior the endpoint, and this was the case independently from the FTND score.

In four studies conducted by the same research team, the treatment combined varenicline and PCS [18,19,28,29]. All studies used a whole brain approach but different seed regions. Two studies assessed the association with baseline connectivity only [18,19], and the two others compared post- versus pre-treatment changes in connectivity [28,29]. Relapse was associated with reduced baseline functional connectivity between the thalamus and cerebellum in the Qian et al. (2019) study, and between the thalamus and precuneus in the Wang et al. (2020a) study. During treatment, relapse was associated with decreased connectivity (from before to after the treatment) between the insula and the precuneus as well as the medial frontal gyrus [28], and between the striatum and the insula, orbito-frontal cortex (OFC), dorsolateral PFC, inferior frontal gyrus (IFG) and precuneus [29], while abstainers showed the opposite pattern of changes.

Another voxel-wise method to evaluate local functional connectivity is the measure of regional homogeneity (ReHo), which is defined as the average functional connectivity values of a voxel with its surrounding voxels and reflects how much each region is connected to its neighbors [30]. Using this method, Wang et al. (2017) demonstrated that, among people who received a pharmacological treatment combined to PCS, relapse was associated with a decreased ReHo in the bilateral posterior cingulate cortex (PCC) as well as an increased ReHo in the left STG, independently from baseline smoking and FTND score [31].

Finally, Shen et al. (2017) used a voxel-wise eigenvector centrality (EC) measure to identify key functional brain networks. EC gives information about the wide-reaching influence of a functional area. The eigenvector value is relative to the number of connections to other highly connected areas [32]. In a sample under pharmacological treatment, independently from baseline smoking, relapse was associated with increased EC in the middle frontal gyrus (MFG) and SFG, the left middle temporal gyrus (MTG) and STG, and the left anterior cerebellum [33].

3.3 Task-Based Studies

3.3.1 Functional Activation

Functional activation studies exploit endogenous brain activity for mapping brain responses during periodic and specific cognitive/emotional tasks.

Inhibition

Several models consider that the development and maintenance of addiction is tightly linked to impaired inhibitory control (IC) following exposure to a representation of the substance. We found two articles that examined if the pre-cessation brain reactivity during IC tasks predicted treatment outcome using an ROI approach.

Froeliger et al. (2017) investigated the activation of the right inferior frontal gyrus (IFG), bilateral thalamus, subthalamic nucleus, presupplementary motor area, and left primary motor cortex during a Go/NoGo task with various neutral stimuli. Following a combined treatment of NRT and PCS, relapse was associated with increased activation in the right IFG and thalamus, and this was the case independently from FTND score [15]. Moreover, greater right IFG activity was associated with worse behavioral performances.

Gilman et al. (2018) also used a Go/NoGo task with tobacco-related (versus neutral) images and a ROI approach among people under four different treatments (pharmacotherapy EVP-6124 and/or NRT in addition to PCS). Relapse was associated with decreased activation in the bilateral anterior insula with tobacco-related stimuli NoGo trials independently from FTND score but without taking the treatment group into account [34].

Drug Cues or Healthy Messages

Because people with a substance use disorder are more sensitive to environmental cues specifically related to their drug consumption, drug-cues reactivity paradigms are considered an ideal way to observe engaged pathways of reward- and/or cognitive-control-related regions to predict substance use disorders treatment outcomes [35].

Smoking Cues vs. Neutral

Out of the six studies that were identified, all but three [36–38] used an ROI approach but different ones.

Three studies included patients treated with NRT combined to PCS [37,39,40]. The McClernon et al. study (2007) involved three fMRI sessions (baseline, quit date, 2–4 weeks following quitting). At baseline, relative to abstainers, relapsers seemed to have lower smoking cue reactivity in the ventral striatum and thalamus. Moreover, there was a Scan session X Stimulus type X Treatment outcome interaction. For relapsers, the differences between responses to smoking and control cues were negligible at all three scans; for abstainers, there was a greater activation to smoking than control cues in the thalamus and

ventral striatum before treatment, and this pattern was reversed after treatment. In the Jane et al. study (2010), relapse was associated with greater smoking cue reactivity in the bilateral insula, PCC, parahippocampal gyrus, thalamus, putamen, cerebellar hemispheres and vermis, and prefrontal cortex (PFC). In the most recent study, relapse was associated with lower smoking cue reactivity in the ventral striatum and amygdala independently of the level of craving before and during the scanning session [40].

Two studies were conducted among smokers treated by pharmacotherapy either alone [36] or in combination with NRT [41]. In the study by Janes et al. (2017), relapse was associated with greater reactivity in the right insula and dorsal striatum (dorsolateral putamen and dorsal caudate). Hartwell et al. (2013) designed a more complex paradigm involving two fMRI sessions (baseline and post quit) with two experimental conditions each [36]: while being allowed to experience craving, and conversely when being asked to resist the craving. A whole-brain analysis at baseline revealed no specific brain activation associated with smoking cessation outcome when participants were allowed to crave. Conversely, during craving resistance at baseline, relapse was associated with a lower reactivity in the insular cortex, putamen, anterior thalamus, middle cingulate, and PCC. When contrasting the baseline and post-quit sessions, no differences were found for either the crave or resist conditions among the relapsers, while, for the abstainers, greater activation was found at baseline in the bilateral SFG (extending into the PFC) but in the resist condition only.

Finally, Allenby et al. (2020) also used two fMRI sessions during cue exposure but both at baseline: the first after smoking ad libitum, and the second after 24 h of abstinence. Using a whole-brain analysis, and contrasting the sessions (abstinence versus smoking), relapse was associated with a greater cue reactivity in the ACC in people treated by PCS independently from abstinence-induced changes in craving and withdrawal, sex, age, and baseline smoking [38].

Health Messages

The two studies that investigated the brain reactivity to messages on the negative health consequences of tobacco used a ROI approach in people under NRT combined with PCS [42,43].

Based on the general evidence that tailored interventions are more effective than generic ones, Chua et al. (2011) used audio-visual blocks of personally tailored, untailored and neutral messages. Relapse was associated with decreased activation in the medial PFC, IFG, and possibly in the precuneus following tailored (versus neutral) messages specifically, and independently from number of cigarettes per day at baseline. Owens et al. (2017) focused on the difference between graphic warning labels or text only warning labels and control images. Relapse was associated with greater activation in the ventromedial PFC during graphic warning labels (versus control images), and this was the case beyond the influence of FTND score.

Reward

While smoking is known to be associated with a dysregulation of the reward system, determining if a global (i.e., to multiple rewards, such as monetary and food stimuli) or a domain-specific dysfunction (the substance) predicts the issue of the quit attempt is believed to facilitate the identification of more targeted interventions such as contingency management (i.e., providing monetary incentives for periods of abstinence).

This question was addressed by Sweitzer et al. in the same study sample described above (see section B. Resting state) [44]. Relapse was associated with a decreased activity in the striatum (right ventral caudate) with monetary reward anticipation during abstinence (versus satiety), but not in the smoking anticipation condition. This effect remained after controlling for age, sex, and the number of cigarettes smoked per day, as well as the level of craving during the 24 h of abstinence.

Based on the consistent finding that substance use disorders are associated with poor abilities to delay gratification (e.g., choose 10 euros immediately over 30 euros in 3 months, also called temporal discounting), Grosskopf et al., (2020) examined if post- versus pre-treatment changes in brain activity during a temporal discounting task is associated with treatment outcome. No significant differences were observed between relapsers and abstainers [45].

3.3.2 Functional Connectivity

Cerebral areas' interactions allow the study of the brain as a network justifying connectivity approach. Using functional imaging data, researchers can investigate not only which individual brain areas are involved in a task, but also how information flows between brain areas [46] and how functional areas change their connectivity to participate in different networks at different times (Smith et al., 2012) or under different behavioral circumstances.

We identified three studies that examined if the pre-cessation task-based functional connectivity (tbFC) predicted treatment outcome.

Two included participants treated by a combination of NRT and PCS [15,37]. Janes et al., (2010) used the presentation of smoking cues (vs neutral ones) and two Independent Component Analysis (ICA) defined ROIs and found that relapse was associated with weaker tbFC between left insula, PFC, ACC, cerebellum, and MTG [37]. Finally, using functionally defined ROIs selected from the data collected during the IC task that has been described above (NoGo versus Go trials, see section C.1.a) and baseline FTND scores as nuisance covariates, Froeliger et al. reported that relapse was associated with a decreased tbFC between the right IFG and the thalamus [15]. Notably, the tbFC mediated the association between behavioral inhibitory control performances and treatment cessation outcome.

4. Discussion

Despite the implementation and enforcement of tobacco control policies and the development of different types of interventions, smoking remains a defining challenge in global health with huge individual and economic consequences. Even with the help of treatment, still about one out of two smokers fail to achieve successful abstinence. Tailored strategies allowing the early identification of patients at high risk of relapse are urgently required. Magnetic Resonance Imaging, which is able to capture brain anatomy and activity in targeted areas and networks, might be one of the most interesting tools providing biomarkers for this purpose.

In this overview on the characterization of MRI cerebral biomarkers predictive of smoking cessation treatment outcome, we identified 25 studies including about 1250 patients that investigated this topic over the past 15 years. The fact that we did our research only in PubMed could have reduced our findings. However, as we also included studies that were identified from reference lists, we think this had little impact on our findings. Two main observations can be drawn from these data: (i) the insula, along with its associated networks, is the structure the most consistently associated with the ability to quit smoking, and (ii) the methodology used in these studies is highly heterogeneous, impeding a quantitative synthesis despite the significant number of patients evaluated.

While a meta-analysis could not be practicable, the insula appeared tightly involved in smoking cessation treatment outcomes. This finding reinforces the observation from the seminal work of Naqvi et al. (2007) showing that insular damage increased the likelihood to quit smoking abruptly and easily. This was confirmed and extended by further prospective studies [47] with an impact on longer abstinence [48] together with increased motivation for remaining abstinent [49], less frequent and severe withdrawal symptoms [50], and decreased smoking urges [51]. Notably, as summarized graphically in Figure 3, specific patterns of connectivity of the insula were predictive of treatment outcome. This observation adds to the evidence implicating the insula in tobacco addiction through the dysregulation of a complex network rather than a mere macrostructural insular change.

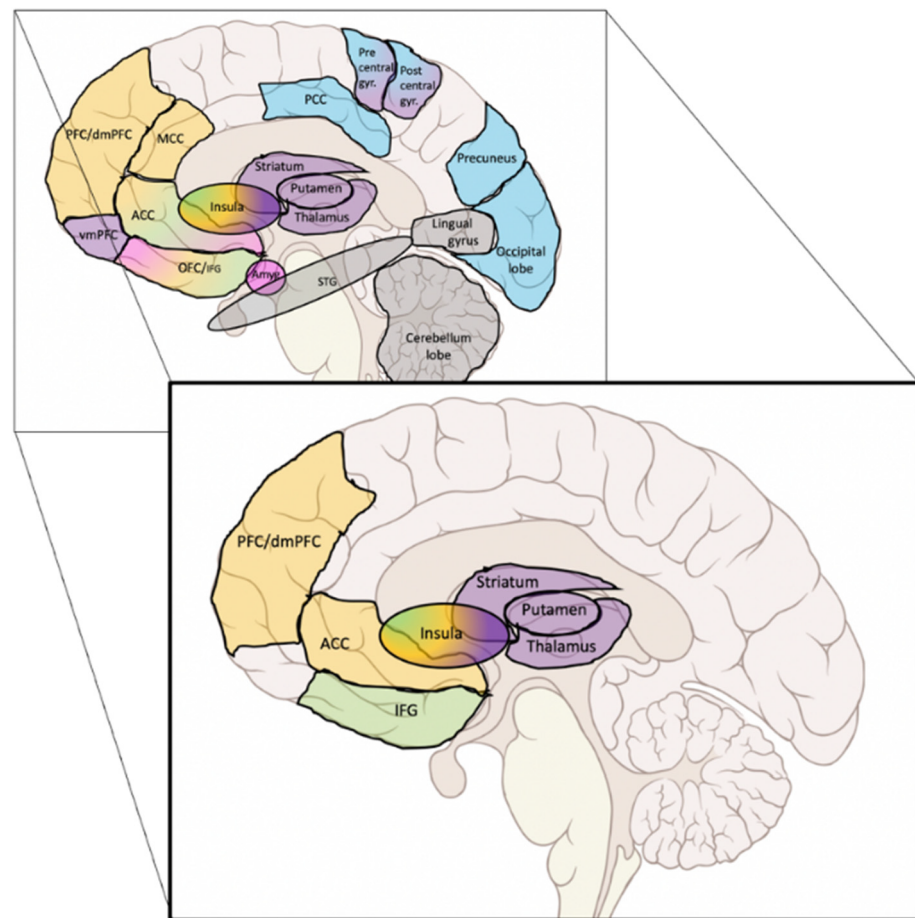


Figure 3. Main results of the structures and networks that predicted treatment outcome. Background rectangle: graphical summary of all the findings. Forefront rectangle: most consistently reported findings. Colours = network (Blue = Default Mode Network; Orange = Executive Control Network; Green = Saliency Network; Purple = Habit formation; Pink = Reward network; Gray = Undetermined network or not part of a specific network).

At the anatomical and histological level, three major subdivisions of the insula have been identified in humans and animals, including the granular insula, located in the posterior dorsal portion, the agranular insula in the anterior ventral portion, and the dysgranular part in the middle portion. Each subdivision has different connectivity features and therefore differs functionally. In humans, the insula has been described as the main node of the saliency network and as an integral hub in mediating dynamic interactions between other large-scale brain networks involved in externally oriented attention and internally oriented cognition [52]. RS fMRI studies have also pointed out its rich connectivity both with other regions and between its functional subdivisions, which may explain how the saliency network participates in so many diverse functions. Interestingly, latency analyses have revealed that insula activity temporally precedes activity in the other nodes of the executive and Default Mode Network (DMN). This new understanding of the insula as a critical node for network switching may explain its implication in substance use disorder. Indeed, it has been proposed that, first, sensory features of interoceptive signals are processed in the posterior insular cortex, then, the corresponding information is passed to the anterior insular cortex where it is remapped by integrating the motivational, emotional, and cognitive inputs from its subcortical and cortical connections and then further translated into a subjective feeling and/or conscious thought. This feeling will, in turn, influence homeostatic goals and approach/avoidance behaviors by connecting to different prefrontal regions.

Besides the insula and prefrontal cortex, our review also points to an important role of the basal ganglia and thalamus in smoking cessation. The ventral striatum has classically been considered to play an important role in addiction through its role in the anticipation and immediate response to rewards [53,54], as well as in abstinence-induced craving [55–57]. A recent study showed that acquired damage in the dorsal striatum is associated with an increased likelihood to quit smoking easily and immediately and to remain abstinent [58]. The ventral striatum directly receives the projection of glutamate neurons from the orbitofrontal cortex, while the dorsal striatum interacts with thalamic-cortical circuits that are involved in the planning and execution of motor responses. Because smoking behavior becomes highly automatic in people with smoking addiction, the entire striatum might be a key determinant of addiction and relapse processes. Interestingly, in a prospective lesion study on the combined effects of insula and basal ganglia lesions (versus damage elsewhere) on smoking cessation, lesions including both regions were associated with higher rates of abstinence over a one-year period. Moreover, the proportion of abstainers over the follow-up period was 75% in the group with both basal ganglia and insula lesions, while it was the case for 37% of the group with lesions to the basal ganglia alone [59].

Overall, the findings highlighted in our graphical summary (Figure 3) support recent integrative models of addiction. In the neurocognitive triadic model [60], the insula has been described as a core hub, where the anterior part of the insula converts a bottom-up interoceptive message into a subjective emotional state, which in turn modulates the activity of both a subcortical “impulsive” (i.e., amygdalo-striatal) and a cortical “reflexive” (i.e., prefrontal cortex) systems. In the integrated theoretical model from Naqvi and Bechara [47], the insula is also viewed as a hub, playing a critical role in the balance between a subcortical automatic mode of drug seeking (largely stimulus/cue driven) and a cortical goal-directed one (manifested by cravings and the tendency to relapse), by engaging representations of interoceptive drug effects in order to overcome drug-associated subjective risks and conflicts (such as dealing with negative consequences or competing goals). From a clinical perspective, these authors suggest that the most effective approach would be a two-step treatment, first by promoting the goal-directed mode with interventions that foster awareness/insight (i.e., heightened subjective riskiness of drug use) and second to buffer the insula function with neuromodulatory medications or interventions.

Unfortunately, a relatively high proportion of the studies that have been conducted up to now have methodological weaknesses that preclude strong conclusion(s) that could help to guide clinical management.

First, the definition of abstinence is variable between studies and sometimes mixed up with successful quitting. Because the determinants of early and late relapse are different [61], and as relapses occur most often within the first year following smoking cessation [62], the clinical endpoint should be at least evaluated after this delay to maximize the predictive power of the brain marker.

Second, while a significant proportion of the studies were randomized clinical trials, cessation outcome groups were defined regardless of the type of treatment, and this potentially confounding variable was not systematically accounted for.

Third, there is a need for better phenotyping of the study population. Owing to the cost of this approach, a biomarker designed to be used in patient’s treatment stratification has to improve the prediction of success of the intervention on top of the simplest and/or already known clinical factors. Accordingly, none of the neuroimaging findings should be interpreted without considering the level of impregnation (i.e., the number of cigarettes smoked per day, the number of years of exposure, carbon monoxide level, cotinine, etc . . .) or the severity of the nicotine addiction (i.e., the level of dependence to the substance, the frequency and intensity of craving episodes and withdrawal symptoms, etc . . .). Unfortunately, not all the studies from this review used these factors as covariates, which mitigates the interpretation of the results. In addition, because poly-drug use is not only frequent among smokers but also a source of consumption cessation failure as well as a condition

that impacts the brain, this parameter should be better documented and considered. In this regard, investigating potential interactions between the patients' age and addictive profile could be an important issue. In fact, nowadays, we witness in clinical practice that smoking tobacco is increasingly associated with cannabis consumption among the youngest, while alcohol daily consumption is most frequently observed in older patients. Moreover, mood factors and their associated clinical conditions such as depression and anxiety disorders, which are known to be associated with the susceptibility for relapse and with functional brain changes, need to be investigated and modelled. This point might be particularly critical as a recent meta-analysis [63] further emphasized a bidirectional link between smoking behavior and depression/anxiety, baseline depression/anxiety being associated with future smoking consumption, while smoking exposure contributed to the occurrence of later depression/anxiety. Besides the dysphoric state, other psychological factors have still not yet received attention in the fMRI literature we reviewed. Other cognitive functions than inhibition and cue-reactivity are considered to play a role in addiction, notably interoceptive awareness and/or metacognitive skills [64,65]. This point is actually raised in the new metacognitive hub model of craving defended by Flaudias et al. [66] who proposed to refine the triadic neurocognitive model of addiction by considering craving as a multidimensional phenomenon instead of a unitary process. These authors argue for a triadic model that includes not only physiological craving (mediated by the interoceptive system), but also automatic craving (mediated by the impulsive system) and cognitive craving (mediated by the reflective system) as well as their interactions and reinterpretation by metacognitive skills (playing the role of a hub between the systems).

Fourth, there are some cerebral potential confounding factors that should be given consideration. With BOLD analysis, two main factors should be more systematically taken into account: baseline perfusion status and the cortical brain volume. Arterial Spin Labeling studies have reported decreased perfusion in multiple brain regions among chronic smokers, including the orbito-frontal cortices and parietal lobules [67]. In addition, several studies have highlighted that smoking constitutes a hypertension risk factor [68], which has been found to reduce cerebrovascular reactivity [69] in brain networks such as the DMN. This chronic perfusion deficit could underlie the smaller total gray matter volume reported in people that ever smoked regularly [70,71]. In addition, as white matter connections are at the foundation of neural networks, functional network analysis should also consider the structural integrity of white matter bundles before drawing any firm conclusion. It is of importance to note that smoking has been associated with a progression of white matter hyperintensities [72,73], as well as with microstructural changes in the normal-appearing white matter [21,70]. Most importantly, these microstructural brain changes have been found to predict smoking cessation outcomes after pharmacological intervention [21,28]. Altogether, these data support the need to assess more systematically brain morphological data as potential confounders in functional neuroimaging results, a methodological precaution that has been ignored in most of the studies.

In addition to the chronic perfusion changes observed in daily smokers, the significant influence of short-term abstinence on regional cerebral blood flow [74] highlights the need to standardize the acquisition of brain MRI in this population, ideally with a first acquisition after overnight abstinence and a second after few cigarettes. Indeed, the physiological changes associated with craving (i.e., transient increase in blood pressure and heart rate) might also influence the regional cerebral blood flow.

Besides the consideration of these different biomarkers, any meta-analysis is also precluded by the heterogeneity in methodologies used to evaluate brain activity. Not only ROI and WB analysis were used, but also different types of images processing that follow the recent advances in brain imaging. While interesting at a pathophysiological level, the replication of former results using the same methods would have been an important first step. Moreover, the different tasks used to evaluate baseline brain networks recruit different brain areas depending on their cognitive and/or emotional load, while the type of stimulation, using visual, auditory or olfactory primary integration might simulate different pathways

and could account for the discrepancies observed between studies. In addition, the interpretation of the results has to take into account that participants were treatment-seeking and may not necessarily be generalizable to all smokers. The fact that the participants were volunteers could imply a strong involvement of prefrontal networks (Control Executive Network) that could modulate RS and task-related brain activations networks.

Finally, the main objective of these studies has to be clarified, focusing either on the investigation of the pathophysiological mechanisms of smoking relapse or the identification of individual risk biomarkers that could be used in daily practice, this latter needing the development of individual parameters rather than group analysis.

5. Conclusions

Although gaining knowledge on the neural substrates involved in smoking cessation outcomes is crucial to guide treatments, our narrative synthesis of the literature emphasizes that this field of research is still in its infancy, with too little empirical evidence and important methodological heterogeneity. However, it is noteworthy that the findings reported here seem to converge towards a pivotal role of the insula in the modulation of inter-related brain networks. Adequately powered studies, allowing to take into account heterogeneity across treatment-seeking smokers are needed to confirm this suggestion. In addition, if functional connectivity analyses appear the most promising strategy, up to now only static connectivity patterns have been examined. Given that the insula is a well-known hub that exhibits versatile and highly flexible connectivity patterns with disparate brain networks [75], we believe that characterizing its dynamic connectivity patterns (i.e, modular architectures of evolving networks analyses, also called time-varying changes in functional connectivity) would be a more ecologically valid and informative method for understanding the timing of the balance between the implicated networks.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/biology11010035/s1>, Figure S1: Study flow diagram.

Author Contributions: All authors had full access to all the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Conceptualization, S.B., I.S. and Y.R.; Investigation, S.B., S.C., M.A. and Y.R. Writing-Original Draft, S.B., S.C. and Y.R.; Writing-Review & Editing, S.B., I.S., S.C. and Y.R.; Supervision, S.B. and I.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: Yolaine Rabat is a PhD fellow funded by the Ministry of Research and Higher Education.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: Yolaine Rabat and Majd Abdallah declare no conflict of interest. Sandra Chanraud has received fees for editorial activities with Wiley. Igor Sibon has received fees for editorial activities with Elsevier, has served as an advisor for Servier and Boehringer Ingelheim, has received teaching honoraria from Medtronic and Bayer. Sylvie Berthoz has received fees for editorial activities with Elsevier. The French Ministry of Research and Higher Education had no role in the design, execution, interpretation, or writing of the study.

Abbreviations

ACC	anterior cingular cortex
DMN	Default Mode Network
FTND	Fagerstrom Test for Nicotine Dependence
GMV	grey matter volume
IC	inhibitory control
IFG	inferior frontal gyrus
MFG	middle frontal gyrus
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MTG	middle temporal gyrus
NRT	nicotine replacement therapies
PCC	posterior cingulate cortex
PCS	psychological counselling sessions
PFC	prefrontal cortex
ReHo	regional homogeneity
ROIs	regions of interests
RS	resting-state
SFG	superior frontal gyrus
STG	superior temporal gyrus
STG	superior temporal gyrus
tbFC	task-based functional connectivity
VBM	voxel-based morphometry
WB	whole brain

References

- Reitsma, M.B.; Kendrick, P.J.; Ababneh, E.; Abbafati, C.; Abbasi-Kangevari, M.; Abdoli, A.; Abedi, A.; Abhilash, E.S.; Abila, D.B.; Abovans, V.; et al. Spatial, Temporal, and Demographic Patterns in Prevalence of Smoking Tobacco Use and Attributable Disease Burden in 204 Countries and Territories, 1990–2019: A Systematic Analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* **2021**, *397*, 2337–2360. [CrossRef]
- Ribassin-Majed, L.; Hill, C. Trends in Tobacco-Attributable Mortality in France. *Eur. J. Public Health* **2015**, *25*, 824–828. [CrossRef] [PubMed]
- Hughes, J.R.; Keely, J.; Naud, S. Shape of the Relapse Curve and Long-Term Abstinence among Untreated Smokers. *Addiction* **2004**, *99*, 29–38. [CrossRef]
- Livingstone-Banks, J.; Norris, E.; Hartmann-Boyce, J.; West, R.; Jarvis, M.; Hajek, P. Relapse Prevention Interventions for Smoking Cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2019**, 2019. [CrossRef]
- Piazza, P.V.; Deroche-Gamonet, V. A Multistep General Theory of Transition to Addiction. *Psychopharmacology* **2013**, *229*, 387–413. [CrossRef] [PubMed]
- Mathew, A.R.; Hogarth, L.; Leventhal, A.M.; Cook, J.W.; Hitsman, B. Cigarette Smoking and Depression Comorbidity: Systematic Review & Proposed Theoretical Model. *Addiction* **2017**, *112*, 401–412. [PubMed]
- Fatseas, M.; Serre, F.; Alexandre, J.-M.; Debrabant, R.; Auriacombe, M.; Swendsen, J. Craving and Substance Use among Patients with Alcohol, Tobacco, Cannabis or Heroin Addiction: A Comparison of Substance- and Person-Specific Cues: Cues, Craving and Substance Use. *Addiction* **2015**, *110*, 1035–1042. [CrossRef]
- Cahill, K.; Stevens, S.; Perera, R.; Lancaster, T. Pharmacological Interventions for Smoking Cessation: An Overview and Network Meta-Analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2013**. [CrossRef]
- Garcia-Rivas, V.; Deroche-Gamonet, V. Not All Smokers Appear to Seek Nicotine for the Same Reasons: Implications for Preclinical Research in Nicotine Dependence. *Addict. Biol.* **2019**, *24*, 317–334. [CrossRef] [PubMed]
- Wang, C.; Xu, X.; Qian, W.; Shen, Z.; Zhang, M. Altered Human Brain Anatomy in Chronic Smokers: A Review of Magnetic Resonance Imaging Studies. *Neurol. Sci.* **2015**, *36*, 497–504. [CrossRef]
- Zhou, S.; Xiao, D.; Peng, P.; Wang, S.-K.; Liu, Z.; Qin, H.-Y.; Li, S.-S.; Wang, C. Effect of Smoking on Resting-State Functional Connectivity in Smokers: An fMRI Study: Effects of Smoking on Brain Function. *Respirology* **2017**, *22*, 1118–1124. [CrossRef]
- Heatherton, T.F.; Kozlowski, L.T.; Frecker, R.C.; Fagerstrom, K.-O. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: A Revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Addiction* **1991**, *86*, 1119–1127. [CrossRef]
- National Research Council (US) Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease*; National Academies Press: Washington, DC, USA, 2011; p. 13284. [CrossRef]
- Naqvi, N.H.; Rudrauf, D.; Damasio, H.; Bechara, A. Damage to the Insula Disrupts Addiction to Cigarette Smoking. *Science* **2007**, *315*, 531–534. [CrossRef]

- Froeliger, B.; McConnell, P.A.; Bell, S.; Sweitzer, M.; Kozink, R.V.; Eichberg, C.; Hallyburton, M.; Kaiser, N.; Gray, K.M.; McClernon, F.J. Association Between Baseline Corticothalamic-Mediated Inhibitory Control and Smoking Relapse Vulnerability. *JAMA Psychiatry* **2017**, *74*, 379. [CrossRef]
- Froeliger, B.; Kozink, R.V.; Rose, J.E.; Behm, F.M.; Salley, A.N.; McClernon, F.J. Hippocampal and Striatal Gray Matter Volume Are Associated with a Smoking Cessation Treatment Outcome: Results of an Exploratory Voxel-Based Morphometric Analysis. *Psychopharmacology* **2010**, *210*, 577–583. [CrossRef] [PubMed]
- Wang, C.; Huang, P.; Shen, Z.; Qian, W.; Li, K.; Luo, X.; Zeng, Q.; Guo, T.; Yu, H.; Yang, Y.; et al. Gray Matter Volumes of Insular Subregions Are Not Correlated with Smoking Cessation Outcomes but Negatively Correlated with Nicotine Dependence Severity in Chronic Smokers. *Neurosci. Lett.* **2019**, *696*, 7–12. [CrossRef]
- Qian, W.; Huang, P.; Shen, Z.; Wang, C.; Yang, Y.; Zhang, M. Brain Gray Matter Volume and Functional Connectivity Are Associated With Smoking Cessation Outcomes. *Front. Hum. Neurosci.* **2019**, *13*, 361. [CrossRef]
- Wang, C.; Wang, S.; Shen, Z.; Qian, W.; Jiaerken, Y.; Luo, X.; Li, K.; Zeng, Q.; Gu, Q.; Yang, Y.; et al. Increased Thalamic Volume and Decreased Thalamo-Precuneus Functional Connectivity Are Associated with Smoking Relapse. *NeuroImage Clin.* **2020**, *28*, 102451. [CrossRef] [PubMed]
- Good, C.D.; Johnsrude, I.S.; Ashburner, J.; Henson, R.N.A.; Friston, K.J.; Frackowiak, R.S.J. A Voxel-Based Morphometric Study of Ageing in 465 Normal Adult Human Brains. *NeuroImage* **2001**, *14*, 21–36. [CrossRef] [PubMed]
- Huang, P.; Shen, Z.; Wang, C.; Qian, W.; Zhang, H.; Yang, Y.; Zhang, M. Altered White Matter Integrity in Smokers Is Associated with Smoking Cessation Outcomes. *Front. Hum. Neurosci.* **2017**, *11*, 438. [CrossRef] [PubMed]
- Wang, C.; Wang, S.; Huang, P.; Shen, Z.; Qian, W.; Luo, X.; Li, K.; Zeng, Q.; Gu, Q.; Yu, H.; et al. Abnormal White Matter Tracts of Insula in Smokers. *Brain Imaging Behav.* **2021**, *15*, 1955–1965. [CrossRef] [PubMed]
- Biswal, B.B. Resting State FMRI: A Personal History. *NeuroImage* **2012**, *62*, 938–944. [CrossRef] [PubMed]
- Buckner, R.L.; Krienen, F.M. The Evolution of Distributed Association Networks in the Human Brain. *Trends Cogn. Sci.* **2013**, *17*, 648–665. [CrossRef] [PubMed]
- Sweitzer, M.; Geier, C.F.; Denlinger, R.; Forbes, E.E.; Raiff, B.R.; Dallery, J.; McClernon, F.J.; Donny, E.C. Blunted Striatal Response to Monetary Reward Anticipation during Smoking Abstinence Predicts Lapse during a Contingency-Managed Quit Attempt. *Psychopharmacology* **2016**, *233*, 751–760. [CrossRef]
- Addicott, M.A.; Sweitzer, M.M.; Froeliger, B.; Rose, J.E.; McClernon, F.J. Increased Functional Connectivity in an Insula-Based Network Is Associated with Improved Smoking Cessation Outcomes. *Neuropsychopharmacology* **2015**, *40*, 2648–2656. [CrossRef] [PubMed]
- Wilcox, C.E.; Calhoun, V.D.; Rachakonda, S.; Claus, E.D.; Littlewood, R.A.; Mickey, J.; Arenella, P.B.; Hutchison, K.E. Functional Network Connectivity Predicts Treatment Outcome during Treatment of Nicotine Use Disorder. *Psychiatry Res. Neuroimaging* **2017**, *265*, 45–53. [CrossRef] [PubMed]
- Wang, C.; Shen, Z.; Huang, P.; Qian, W.; Zhou, C.; Li, K.; Zeng, Q.; Luo, X.; Gu, Q.; Yu, H.; et al. Increased Interregional Functional Connectivity of Anterior Insula Is Associated with Improved Smoking Cessation Outcome. *Brain Imaging Behav.* **2019**, *14*, 408–415. [CrossRef]
- Wang, C.; Huang, P.; Shen, Z.; Qian, W.; Wang, S.; Jiaerken, Y.; Luo, X.; Li, K.; Zeng, Q.; Zhou, C.; et al. Increased Striatal Functional Connectivity Is Associated with Improved Smoking Cessation Outcomes: A Preliminary Study. *Addict. Biol.* **2021**, *26*, e12919. [CrossRef] [PubMed]
- Zang, Y.; Jiang, T.; Lu, Y.; He, Y.; Tian, L. Regional Homogeneity Approach to FMRI Data Analysis. *NeuroImage* **2004**, *22*, 394–400. [CrossRef] [PubMed]
- Wang, C.; Shen, Z.; Huang, P.; Qian, W.; Yu, X.; Sun, J.; Yu, H.; Yang, Y.; Zhang, M. Altered Spontaneous Activity of Posterior Cingulate Cortex and Superior Temporal Gyrus Are Associated with a Smoking Cessation Treatment Outcome Using Varenicline Revealed by Regional Homogeneity. *Brain Imaging Behav.* **2017**, *11*, 611–618. [CrossRef]
- Lohmann, G.; Margulies, D.S.; Horstmann, A.; Pleger, B.; Lepsien, J.; Goldhahn, D.; Schloegl, H.; Stumvoll, M.; Villringer, A.; Turner, R. Eigenvector Centrality Mapping for Analyzing Connectivity Patterns in FMRI Data of the Human Brain. *PLoS ONE* **2010**, *5*, e10232. [CrossRef] [PubMed]
- Shen, Z.; Huang, P.; Wang, C.; Qian, W.; Yang, Y.; Zhang, M. Increased Network Centrality as Markers of Relapse Risk in Nicotine-Dependent Individuals Treated with Varenicline. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2017**, *75*, 142–147. [CrossRef]
- Gilman, J.M.; Radoman, M.; Schuster, R.M.; Pachas, G.; Azzouz, N.; Fava, M.; Evins, A.E. Anterior Insula Activation during Inhibition to Smoking Cues Is Associated with Ability to Maintain Tobacco Abstinence. *Addict. Behav. Rep.* **2018**, *7*, 40–46. [CrossRef] [PubMed]
- Courtney, K.E.; Schacht, J.P.; Hutchison, K.; Roche, D.J.O.; Ray, L.A. Neural Substrates of Cue Reactivity: Association with Treatment Outcomes and Relapse: Cue Reactivity and Outcomes. *Addict. Biol.* **2016**, *21*, 3–22. [CrossRef] [PubMed]
- Hartwell, K.J.; LeMatty, T.; McRae-Clark, A.L.; Gray, K.M.; George, M.S.; Brady, K.T. Resisting the Urge to Smoke and Craving during a Smoking Quit Attempt on Varenicline: Results from a Pilot FMRI Study. *Am. J. Drug Alcohol Abus.* **2013**, *39*, 92–98. [CrossRef] [PubMed]

- Janes, A.C.; Pizzagalli, D.A.; Richardt, S.; de Frederick, B.B.; Chuzi, S.; Pachas, G.; Culhane, M.A.; Holmes, A.J.; Fava, M.; Evins, A.E.; et al. Brain Reactivity to Smoking Cues Prior to Smoking Cessation Predicts Ability to Maintain Tobacco Abstinence. *Biol. Psychiatry* **2010**, *67*, 722–729. [CrossRef]
- Allenby, C.; Falcone, M.; Wileyto, E.P.; Cao, W.; Bernardo, L.; Ashare, R.L.; Janes, A.; Loughhead, J.; Lerman, C. Neural Cue Reactivity during Acute Abstinence Predicts Short-term Smoking Relapse. *Addict. Biol.* **2020**, *25*, e12733. [CrossRef] [PubMed]
- McClernon, F.J.; Hiott, F.B.; Liu, J.; Salley, A.N.; Behm, F.M.; Rose, J.E. Selectively Reduced Responses to Smoking Cues in Amygdala Following Extinction-Based Smoking Cessation: Results of a Preliminary Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Addict. Biol.* **2007**, *12*, 503–512. [CrossRef] [PubMed]
- Owens, M.M.; MacKillop, J.; Gray, J.C.; Beach, S.R.H.; Stein, M.D.; Niaura, R.S.; Sweet, L.H. Neural Correlates of Tobacco Cue Reactivity Predict Duration to Lapse and Continuous Abstinence in Smoking Cessation Treatment: Neural Correlates of Tobacco Cue Reactivity. *Addict. Biol.* **2018**, *23*, 1189–1199. [CrossRef] [PubMed]
- Janes, A.C.; Gilman, J.M.; Radoman, M.; Pachas, G.; Fava, M.; Evins, A.E. Revisiting the Role of the Insula and Smoking Cue-Reactivity in Relapse: A Replication and Extension of Neuroimaging Findings. *Drug Alcohol Depend.* **2017**, *179*, 8–12. [CrossRef] [PubMed]
- Chua, H.F.; Ho, S.S.; Jasinska, A.J.; Polk, T.A.; Welsh, R.C.; Liberzon, I.; Strecher, V.J. Self-Related Neural Response to Tailored Smoking-Cessation Messages Predicts Quitting. *Nat. Neurosci.* **2011**, *14*, 426–427. [CrossRef] [PubMed]
- Owens, M.M.; MacKillop, J.; Gray, J.C.; Hawkshead, B.E.; Murphy, C.M.; Sweet, L.H. Neural Correlates of Graphic Cigarette Warning Labels Predict Smoking Cessation Relapse. *Psychiatry Res. Neuroimaging* **2017**, *262*, 63–70. [CrossRef] [PubMed]
- Sweitzer, M.M.; Geier, C.F.; Addicott, M.A.; Denlinger, R.; Raiff, B.R.; Dallery, J.; McClernon, F.J.; Donny, E.C. Smoking Abstinence-Induced Changes in Resting State Functional Connectivity with Ventral Striatum Predict Lapse During a Quit Attempt. *Neuropsychopharmacology* **2016**, *41*, 2521–2529. [CrossRef]
- Grosskopf, C.M.; Kroemer, N.B.; Poeseh, S.; Böhme, F.; Smolka, M.N. Temporal Discounting and Smoking Cessation: Choice Consistency Predicts Nicotine Abstinence in Treatment-Seeking Smokers. *Psychopharmacology* **2021**, *238*, 399–410. [CrossRef]
- Friston, K.J. Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connect.* **2011**, *1*, 13–36. [CrossRef]
- Naqvi, N.H.; Bechara, A. The Role of the Insula in Goal-Directed Drug Seeking and Choice in Addiction. In *Addiction and Choice*; Heather, N., Segal, G., Eds.; Oxford University Press: Oxford, UK, 2016; pp. 205–224. [CrossRef]
- Abdolahi, A.; Williams, G.C.; Benesch, C.G.; Wang, H.Z.; Spitzer, E.M.; Scott, B.E.; Block, R.C.; van Wijngaarden, E. Smoking Cessation Behaviors Three Months Following Acute Insular Damage from Stroke. *Addict. Behav.* **2015**, *51*, 24–30. [CrossRef]
- Suñer-Soler, R.; Grau, A.; Gras, M.E.; Font-Mayolas, S.; Silva, Y.; Dávalos, A.; Cruz, V.; Rodrigo, J.; Serena, J. Smoking Cessation 1 Year Poststroke and Damage to the Insular Cortex. *Stroke* **2012**, *43*, 131–136. [CrossRef]
- Abdolahi, A.; Williams, G.C.; Benesch, C.G.; Wang, H.Z.; Spitzer, E.M.; Scott, B.E.; Block, R.C.; van Wijngaarden, E. Damage to the Insula Leads to Decreased Nicotine Withdrawal during Abstinence: Insular Damage and Withdrawal during Abstinence. *Addiction* **2015**, *110*, 1994–2003. [CrossRef]
- Abdolahi, A.; Williams, G.C.; Benesch, C.G.; Wang, H.Z.; Spitzer, E.M.; Scott, B.E.; Block, R.C.; van Wijngaarden, E. Immediate and Sustained Decrease in Smoking Urges After Acute Insular Cortex Damage. *Nicotine Tob. Res.* **2017**, *19*, 756–762. [CrossRef]
- Menon, V.; Uddin, L.Q. Saliency, Switching, Attention and Control: A Network Model of Insula Function. *Brain Struct Funct* **2010**, *214*, 655–667. [CrossRef]
- Hariri, A.R.; Brown, S.M.; Williamson, D.E.; Flory, J.D.; de Wit, H.; Manuck, S.B. Preference for Immediate over Delayed Rewards is Associated with Magnitude of Ventral Striatal Activity. *J. Neurosci.* **2006**, *26*, 13213–13217. [CrossRef]
- Luijten, M.; Schellekens, A.F.; Kühn, S.; Machielse, M.W.J.; Sescousse, G. Disruption of Reward Processing in Addiction: An Image-Based Meta-Analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies. *JAMA Psychiatry* **2017**, *74*, 387. [CrossRef] [PubMed]
- David, S.P.; Munafò, M.R.; Johansen-Berg, H.; Smith, S.M.; Rogers, R.D.; Matthews, P.M.; Walton, R.T. Ventral Striatum/Nucleus Accumbens Activation to Smoking-Related Pictorial Cues in Smokers and Nonsmokers: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Biol. Psychiatry* **2005**, *58*, 488–494. [CrossRef]
- Franklin, T.R.; Wang, Z.; Wang, J.; Sciortino, N.; Harper, D.; Li, Y.; Ehrman, R.; Kampman, K.; O'Brien, C.P.; Detre, J.A.; et al. Limbic Activation to Cigarette Smoking Cues Independent of Nicotine Withdrawal: A Perfusion fMRI Study. *Neuropsychopharmacol* **2007**, *32*, 2301–2309. [CrossRef]
- Wang, Z.; Faith, M.; Patterson, F.; Tang, K.; Kerrin, K.; Wileyto, E.P.; Detre, J.A.; Lerman, C. Neural Substrates of Abstinence-Induced Cigarette Cravings in Chronic Smokers. *J. Neurosci.* **2007**, *27*, 14035–14040. [CrossRef]
- Jing, C.; Jing, C.; Zheng, L.; Hong, G.; Zheng, J.; Yu, L.; Song, N.; Zhang, T.; Ma, Q.; Fang, J. Disruption of Cigarette Smoking Addiction After Dorsal Striatum Damage. *Front. Behav. Neurosci.* **2021**, *15*, 646337. [CrossRef]
- Gaznick, N.; Tranel, D.; McNutt, A.; Bechara, A. Basal Ganglia plus Insula Damage Yields Stronger Disruption of Smoking Addiction than Basal Ganglia Damage Alone. *Nicotine Tob. Res.* **2014**, *16*, 445–453. [CrossRef] [PubMed]
- Noël, X.; Brevers, D.; Bechara, A. A Triadic Neurocognitive Approach to Addiction for Clinical Interventions. *Front. Psychiatry* **2013**, *4*, 179. [CrossRef]
- Piasecki, T.M. Relapse to Smoking. *Clin. Psychol. Rev.* **2006**, *26*, 196–215. [CrossRef]
- Alboksmaty, A.; Agaku, I.T.; Odani, S.; Filippidis, F.T. Prevalence and Determinants of Cigarette Smoking Relapse among US Adult Smokers: A Longitudinal Study. *BMJ Open* **2019**, *9*, e031676. [CrossRef]

- Fluharty, M.; Taylor, A.E.; Grabski, M.; Munafò, M.R. The Association of Cigarette Smoking With Depression and Anxiety: A Systematic Review. *Nicotine Tob. Res.* **2017**, *19*, 3–13. [CrossRef]
- Paulus, M.P.; Stewart, J.L. Interoception and Drug Addiction. *Neuropharmacology* **2014**, *76*, 342–350. [CrossRef] [PubMed]
- Spada, M.M.; Caselli, G.; Nikčević, A.V.; Wells, A. Metacognition in Addictive Behaviors. *Addict. Behav.* **2015**, *44*, 9–15. [CrossRef]
- Flaudias, V.; Heeren, A.; Brousse, G.; Maurage, P. Toward a Triadic Approach to Craving in Addictive Disorders: The Metacognitive Hub Model. *Harv. Rev. Psychiatry* **2019**, *27*, 326–331. [CrossRef] [PubMed]
- Durazzo, T.; Meyerhoff, D.; Murray, D. Comparison of Regional Brain Perfusion Levels in Chronically Smoking and Non-Smoking Adults. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2015**, *12*, 8198–8213. [CrossRef] [PubMed]
- Kaplan, R.C.; Baldoni, P.L.; Strizich, G.M.; Pérez-Stable, E.J.; Saccone, N.L.; Peralta, C.A.; Perreira, K.M.; Gellman, M.D.; Williams-Nguyen, J.S.; Rodriguez, C.J.; et al. Current Smoking Raises Risk of Incident Hypertension: Hispanic Community Health Study–Study of Latinos. *Am. J. Hypertens.* **2021**, *34*, 190–197. [CrossRef]
- Haight, T.J.; Bryan, R.N.; Erus, G.; Davatzikos, C.; Jacobs, D.R.; D’Esposito, M.; Lewis, C.E.; Launer, L.J. Vascular Risk Factors, Cerebrovascular Reactivity, and the Default-Mode Brain Network. *NeuroImage* **2015**, *115*, 7–16. [CrossRef]
- Gray, J.C.; Thompson, M.; Bachman, C.; Owens, M.M.; Murphy, M.; Palmer, R. Associations of Cigarette Smoking with Gray and White Matter in the UK Biobank. *Neuropsychopharmacol* **2020**, *45*, 1215–1222. [CrossRef]
- Sutherland, M.T.; Riedel, M.C.; Flannery, J.S.; Yanes, J.A.; Fox, P.T.; Stein, E.A.; Laird, A.R. Chronic Cigarette Smoking Is Linked with Structural Alterations in Brain Regions Showing Acute Nicotinic Drug-Induced Functional Modulations. *Behav. Brain Funct.* **2016**, *12*, 16. [CrossRef]
- Kim, S.H.; Yun, C.-H.; Lee, S.-Y.; Choi, K.; Kim, M.B.; Park, H.-K. Age-Dependent Association between Cigarette Smoking on White Matter Hyperintensities. *Neurol. Sci.* **2012**, *33*, 45–51. [CrossRef] [PubMed]
- Power, M.C.; Deal, J.A.; Sharrett, A.R.; Jack, C.R.; Knopman, D.; Mosley, T.H.; Gottesman, R.F. Smoking and White Matter Hyperintensity Progression: The ARIC-MRI Study. *Neurology* **2015**, *84*, 841–848. [CrossRef] [PubMed]
- Zubieta, J.-K.; Heitzeg, M.M.; Xu, Y.; Koeppe, R.A.; Ni, L.; Guthrie, S.; Domino, E.F. Regional Cerebral Blood Flow Responses to Smoking in Tobacco Smokers After Overnight Abstinence. *Am. J. Psychiatry* **2005**, *162*, 567–577. [CrossRef] [PubMed]
- Nomi, J.S.; Farrant, K.; Damaraju, E.; Rachakonda, S.; Calhoun, V.D.; Uddin, L.Q. Dynamic Functional Network Connectivity Reveals Unique and Overlapping Profiles of Insula Subdivisions: Dynamic Connections of Insula Subdivisions. *Hum. Brain Mapp.* **2016**, *37*, 1770–1787. [CrossRef] [PubMed]

Conclusion

Les résultats obtenus sont en faveur du rôle central de l'insula dans la dépendance au tabac qui peut être modulé par des réseaux cérébraux interdépendants et essentiels à l'adaptation comportementale des patients dépendants. Les résultats que nous observons sont cohérents avec le modèle triadique neurocognitif de Noël et al. selon lequel l'insula est un carrefour (hub) jouant le rôle de balance entre un système cérébral dit « impulsif » (régit par le striatum et l'amygdale) qui pousserait les patients à la rechute, et un système dit de « contrôle inhibiteur » (régit par le cortex préfrontal) qui permettrait d'inhiber la consommation grâce à une réflexion sur les conséquences à long terme (Noël et al., 2013).

Bien que ce domaine de recherche en soit encore à ses débuts, il semblerait que l'insula reçoive dans sa partie postérieure des signaux intéroceptifs qui seront transformés, dans sa partie antérieure, en ressenti émotionnel subjectif. Cet état émotionnel modulerait les systèmes impulsifs et de contrôle inhibiteur, tous deux étant essentiels à l'adaptation comportementale de l'individu. On constate également que ce n'est que depuis quelques années que des co-variables telles que, la sévérité de la dépendance au tabac, ou bien le traitement donné aux patients, sont pris en compte dans les modèles (Grosskopf et al., 2021; Owens et al., 2017; Wilcox et al., 2017). On notera qu'une minorité des études que nous avons recensées a pris en compte la symptomatologie émotionnelle (dépressive et ou anxieuse) dans les analyses. Malgré les nombreuses études publiées, leur hétérogénéité ne permet pas aujourd'hui d'identifier un biomarqueur d'imagerie suffisamment robuste pour permettre une identification précoce des patients ayant une forte probabilité de mener à bien leur sevrage. Toutefois ces études soulèvent des pistes intéressantes, notamment sur l'apport de l'évaluation d'imagerie fonctionnelle à l'état de repos, mais qui devront être validées sur de larges cohortes. L'étape suivante sera de préciser la validité de ces biomarqueurs à l'échelle de l'individu et non seulement du groupe, dans le but d'avoir un objectif de médecine personnalisée plus que de répondre à une question d'exploration physiopathologique.

IV. Discussion générale.

Résultats principaux

Troubles émotionnels

Dans un contexte où les troubles émotionnels sont spontanément sous-déclarés par les patients et sous-évalués par les cliniciens, la nécessité de prendre en compte les difficultés émotionnelles en post-AVC font néanmoins consensus à l'échelle internationale depuis plusieurs années. Pour autant, il n'existe aucun accord sur les outils les plus adaptés à leur dépistage. De plus, malgré des avancées importantes, il reste ardu pour le clinicien d'identifier précocement les patients les plus vulnérables sur la base de facteurs de risque robustes. Par ailleurs, il reste encore à ce jour d'importantes disparités de connaissances en fonction du type de difficultés émotionnelles, et sur les liens qu'elles peuvent entretenir, disparités qui sont autant de freins qui devront être levés pour progresser vers une médecine plus personnalisée.

Troubles dépressifs

L'intérêt pour la D-PAVC a été croissant au cours des deux dernières décennies et des progrès significatifs ont été effectués en termes de connaissances sur cette pathologie. La prévalence de D-PAVC retenue et diffusée par la communauté est de 30%. Néanmoins, et comme régulièrement soulevé dans les méta-analyses, des écarts sensibles de prévalence s'observent non seulement en fonction du type de cohorte (en hospitalisation, centre de réhabilitation ou populationnelle) mais aussi en fonction des outils pour poser le « diagnostic » (auto- ou hétéro-questionnaires ou codes des maladies), du moment de l'évaluation (e.g phase aiguë, phase chronique), et des critères d'inclusions et d'exclusions (e.g phase aiguë, phase chronique). De plus, si la D-PAVC reste jusqu'à aujourd'hui la plus investiguée des difficultés émotionnelles post-AVC, des résultats contradictoires subsistent et un nombre conséquent de questions restent sans réponse, laissant une image encore trop « floue » aux neurologues pour les guider précisément dans leur pratique clinique. Au-delà de l'histoire de dépression (personnelle et familiale) et de la gravité de l'AVC - qui avaient pu être préalablement établies de manière robuste comme étant des prédicteurs de la D-PAVC -, notre revue de littérature et nos travaux expérimentaux ont permis de clarifier le rôle d'autres facteurs qui étaient encore débattus. En effet, on dispose maintenant d'arguments robustes pour considérer le sexe féminin et le manque de soutien comme des prédicteurs indépendants de la D-PAVC. Ce n'est pas le cas de l'âge ni de la localisation de la lésion, mais d'autres études palliant les limites méthodologiques

précédentes (e.g dichotomie de l'âge à 69ans ; manque de prise en compte des facteurs de confusion potentiels dans les études sur le lien avec les lésions) seront nécessaires pour tirer des conclusions fermes. Nous retiendrons comme un des axes importants à investiguer pour progresser dans l'appréhension et la compréhension de la D-PAVC, la prise en compte de la très fréquente comorbidité entre la dépression et l'anxiété. Enfin, au travers de notre travail, certaines variables cliniques et plus particulièrement les troubles des consommations de substances et troubles addictifs sont apparus comme des facteurs de risque potentiels à confirmer.

Troubles anxieux

Si malgré une littérature abondante, une image « floue » se dessine de la D-PAVC, celle issue de la littérature de l'A-PAVC pourrait être qualifiée d' « image pixélisée ». Des données récentes concernant la prévalence de l'A-PAVC sont disponibles, mais aucune information robuste n'est disponible concernant l'influence des caractéristiques socio-démographiques, des antécédents neurologiques et psychiatriques des patients, ou encore celle des sous-types d'AVC et de leur sévérité. Pourtant, pour ne citer que les résultats de l'étude contrôlée la plus récente (Chun et al., 2018) parmi celles prises en compte dans la méta-analyse de Knapp (Knapp et al., 2020) ; l'âge pourrait être un facteur protecteur indépendant d'A-PAVC tandis qu'un antécédent de dépression ou d'anxiété serait un FDR indépendant d'A-PAVC. A défaut de disposer à ce jour d'une méta-analyse sur les prédicteurs de l'A-PAVC, des FDR indépendants potentiels similaires à ceux de la D-PAVC ressortent. On retrouvera notamment le sexe féminin, les symptômes anxieux à la phase aiguë, les antécédents de dépression, les plaintes cognitives et le délai depuis l'AVC comme facteurs prédicteurs. Enfin, on manque encore cruellement d'informations robustes quant aux conséquences de l'A-PAVC sur le retentissement fonctionnel, la récurrence et la mortalité post-AVC. Nous retiendrons cependant, à l'instar de ce qui est rapporté dans la D-PAVC, qu'un nombre croissant d'études démontrent des effets délétères sur le devenir des patients.

Ici aussi, du fait de la comorbidité avec la dépression et la dépressivité, des études devront être menées pour clarifier les contours entre la D-PAVC et l'A-PAVC

Troubles anxio-dépressifs

Bien que potentiellement extrêmement corrélées, les deux conditions que sont la D-PAVC et l'A-PAVC ont été investiguées séparément alors qu'une proportion importante des recherches

sur la D-PAVC a été faite à partir d'outils permettant l'évaluation de la symptomatologie non seulement dépressive mais aussi anxieuse (i.e typiquement l'HAD). Pourtant, compte tenu de l'important recouvrement entre les symptômes de dépression et d'anxiété et des modalités thérapeutiques communes, il est raisonnable d'envisager qu'il s'agit de caractéristiques communes d'une entité plus vaste aussi appelée affectivité négative (Bleil et al., 2008). Dans ce contexte, on peut se demander si la co-occurrence de ces deux conditions n'est pas plus prédictive du devenir du patient que chacune d'entre elle séparément, avec un effet additif potentiellement des plus délétère.

La prévalence de cette comorbidité anxio-dépressive évaluée par autoquestionnaires s'élève dans nos cohortes, à 19% dans la première cohorte, 33,3% dans la deuxième cohorte, et 21,3% dans la troisième. Au-delà des prévalences, notre première étude suggère que ni les sous-types d'AVC ni les mécanismes définis selon la classification TOAST ne sont prédictifs d'une symptomatologie anxio-dépressive à 3 mois de suivi. En revanche, la sévérité du handicap fonctionnel et le sexe féminin semblent être des prédicteurs indépendants d'une symptomatologie anxio-dépressive. Cependant, les patients ne présentant qu'une A-PAVC ou D-PAVC ayant été exclus des analyses, d'autres investigations seront nécessaires pour déterminer dans quelle mesure la co-occurrence des deux conditions est associée aux mêmes facteurs de risque que chaque condition isolée d'une part, et a un impact significativement plus important sur le devenir que chaque condition isolée d'autre part.

Consommation problématique de substances hédoniques

Pour reprendre la métaphore d'image « floue » de la D-PAVC et « pixelisée » de l'A-PAVC, nous parlerons « d'image illisible » concernant la représentation que le neurologue peut se faire de l'impact potentiel des troubles liés à une substance ou troubles addictifs sur le statut émotionnel post-AVC. En effet, si les consommations de drogues, licites ou illicites, ont été relativement bien étudiées comme facteurs prédictifs de survenue de l'AVC, nous n'avons aucune visibilité tant sur les prévalences en phase aigüe que concernant leur impact sur le devenir du patient. Le même constat est fait pour les troubles du comportements alimentaires, qui malgré l'impact potentiel qu'ils peuvent avoir sur les FDR vasculaires (Spence, 2019), ne sont toujours pas investigués comme facteurs médiateurs du risque d'AVC.

Notre deuxième étude a mis en évidence qu'un tiers des patients admis dans l'unité neuro-vasculaire du CHU de Bordeaux présentaient une consommation de substance considérée

comme à risque de développer des dommages physiques, psychologiques ou sociaux et que 8,6% des patients de cette cohorte étaient des poly-consommateurs à risque. Par ailleurs, dans notre troisième étude, 5% de la population interrogée répondait aux critères diagnostics d'une addiction à l'alimentation et un quart de la population présentait au moins un des quatre critères relatifs à la perte de contrôle. Ces prévalences importantes soulignent le poids des consommations à risque de substances, y compris alimentaires, chez les patients victimes d'AVC. Concernant l'addiction à l'alimentation, tant dans l'étude de cas que dans la cohorte de la troisième étude, nos résultats ont conforté notre hypothèse quant au rôle potentiellement médiateur de comportements alimentaires de type addictifs sur les FDR vasculaires.

Consommation problématique de substances et troubles émotionnels

Au-delà du simple usage, la littérature traitant de la problématique des troubles addictifs en population AVC est anecdotique.

Notre hypothèse de ce travail était que les patients avec de tels comportements seraient plus enclins à présenter des difficultés émotionnelles lors de l'arrêt de toutes consommations de substances addictives pour faire suite aux recommandations hygiéno-diététiques préconisées après l'AVC.

Dans la cohorte de notre première étude, nous avons observé que les patients qui sont dans l'incapacité de respecter ces recommandations et poursuivent leur consommation de tabac sont les plus à risque de présenter une symptomatologie anxio-dépressive en post-AVC, et ce indépendamment des potentiels facteurs confondants. Ces résultats, s'inscrivent dans la lignée de ceux de Parikh et al. (2020). En effet, dans cette étude de cohorte populationnelle Américaine d'adultes ayant été fumeurs avant de faire un AVC ou un infarctus du myocarde, l'association indépendante de la consommation de tabac et des symptômes de dépression a été testée (Parikh et al., 2020). Dans la population AVC, une association a été trouvée, indépendamment du sexe, de l'hypertension et de la consommation élevée d'alcool (>14 verres/semaine chez l'homme ; >7 verres/semaine chez la femme) entre la consommation auto-déclarée de tabac et la D-PAVC. On retrouve 32,8% de D-PAVC chez les fumeurs auto-déclarés contre 12,1% de D-PAVC chez les fumeurs vérifiés par dosages biochimiques. Nos résultats font également échos au concept de pathologie duelle, qui met en cause une relation bidirectionnelle entre régulation de l'humeur et des consommations, où chaque pathologie se renforce mutuellement (Fluharty et al., 2017). Cependant, l'association n'ayant été observée dans notre cohorte qu'avec la persistance du tabac mais pas celle de l'alcool, d'autres études sont nécessaires.

Au-delà de l'approche transversale et rétrospective de cette première étude dans laquelle l'évaluation de la consommation de substances n'a pu être abordée que de manière binaire (Oui/Non), dans les études suivantes nous avons pallié cette limite en constituant une cohorte prospective comportant des évaluations de dépistage de consommations à risque. Nos investigations se sont donc centrées sur les patients victimes d'AVC détectés en hospitalisation comme ayant des consommations problématiques de substances.

Le premier résultat a permis d'observer que la moitié d'entre eux présentaient une D-PAVC, dont 30% avec une symptomatologie considérée comme sévère. Bien au-dessus de la prévalence globale d'environ 30% rapportée à 3 mois après l'AVC.

De plus, nos résultats ont montré que la sévérité de la consommation problématique au tabac et la sévérité globale du profil alimentaire de type addictif étaient être des prédicteurs indépendants de la symptomatologie anxieuse et/ou dépressive. Comme dans la première étude, nous n'avons pas eu de résultats pour les comportements problématiques de consommation d'alcool ou de cannabis. Ce manque de résultats pourrait s'expliquer par le plus faible nombre de patients dans les sous-groupes alcool et cannabis. De plus, il est possible que ce résultat négatif soit lié à des différences de variance de scores de dépendance en fonction des outils et/ou de la substance, puisque nous avons pu obtenir de plus grandes dispersions de scores au FTND qu'à l'AUDIT. En effet, lors du processus de soumission de l'article de l'étude 2, un des reviewers, nous a proposé de faire une analyse multivariée en combinant l'ensemble des sous-groupes de substances par sévérité. Nous n'avons pu répondre à cette demande, car il nous semblait infaisable de comparer deux patients, certes considérés comme « sévèrement dépendants » tous les deux, mais dont le score de sévérité extrême pour le tabac se situait entre 7 et 10 alors que celui pour l'alcool se situait entre 13 à 42. D'autre part, il est important de souligner que les résultats négatifs avec l'alcool, pourraient également être dûs à une plus grande censure de la part des patients quant à leur déclaration de consommation d'alcool quotidienne – qui reste un sujet stigmatisant - comparativement à celle du tabac. Lors des entretiens avec les patients, la réponse à la question « consommez-vous de l'alcool ? » a été fréquemment « non ». Or, rapidement, avec des questions de plus en plus ciblées sur les différents moments et/ou types de boissons potentiellement consommées, le profil de consommation émergeait. S'il est difficile d'estimer dans quelle mesure ce filtre est dû à la crainte d'un jugement, nous avons pu constater à quel point la représentation est subjective, et dépendante du sexe, de l'âge et de la culture des patients. Pour certains patients en effet, consommer « une bière » ou « un verre de vin » ne représente pas une unité d'alcool. Cette

subjectivité ou pudeur ne transparait jamais dans le cas de l'évaluation de la consommation de tabac.

Si, conformément à nos attentes, il semblerait que les patients avec des consommations problématiques de substances aient une plus forte vulnérabilité à présenter des difficultés émotionnelles en post-AVC, contrairement à nos prédictions, l'évolution de la consommation de tabac en faveur d'une meilleure hygiène de vie (diminution/arrêt) chez les patients non préparés à arrêter de fumer n'était pas associée à une augmentation significative d'une D-PAVC. En revanche, en ne considérant que l'arrêt (versus poursuite) de la consommation de tabac, les analyses ont mis en évidence une association significative et indépendante avec la D-PAVC.

Cet élément suggère que, malgré l'introduction d'un traitement par supplémentation nicotinique en hospitalisation, l'interruption rapide de la consommation de tabac post-AVC est particulièrement délétère pour le statut émotionnel, soulignant l'importance d'une prise en charge précoce spécialisée. Nous n'avons pas interrogé les patients de l'étude quant à leur observance du traitement de substitution, aussi, afin d'optimiser la prise en charge individuelle, il restera à déterminer si le respect d'un protocole de supplémentation nicotinique permet de d'infléchir ce risque accru de D-PAVC.

Pour conclure, si la prise en charge des patients victimes d'AVC avec un handicap visible est abordée classiquement par l'équipe pluridisciplinaire de soignants, il y a un manque cruel de personnel dédié en UNV pour les patients avec ce type d'handicap invisible. Les résultats obtenus dans ce travail de thèse soulignent la nécessité de faire une évaluation plus approfondie des comportements de type addictifs chez les patients victimes d'AVC. Cela permettrait la diminution des facteurs de risque de récurrence comportementaux et donc diminuer le risque de mauvais pronostics en post-AVC. La gestion des consommations problématiques de substances psychoactives apparaît comme critique pour une meilleure prévention des troubles émotionnels en post-AVC.

Limites et perspectives

Limites

Les études menées dans ce travail de thèse partagent un certain nombre de limites méthodologiques.

Concernant les critères d'inclusions, nous avons choisi de ne pas inclure les patients souffrant d'aphasie grave ou de troubles cognitifs importants dans nos études, ce qui limite la généralisation des résultats que nous avons obtenus. Or, c'est typiquement dans cette catégorie de patients victimes d'AVC que le handicap invisible émotionnel peut-être le plus difficile à percevoir de prime abord, compte tenu de l'intrication somatopsychique complexifiant le raisonnement clinique analytique.

Concernant les outils de mesure des difficultés émotionnelles post-AVC, nous avons choisi d'utiliser les échelles intégrées en routine clinique dans le service à défaut d'outils diagnostics. Dans le but d'obtenir une sévérité de la consommation problématique aux substances, nous avons également choisi d'utiliser des échelles cliniques standardisées de dépistage ou de dépendance mais pas diagnostiques (AUDIT, CAST, FTND), ce qui, pour une première approche sur un sujet encore très peu exploré, nous paraissait la stratégie la plus adaptée en termes de faisabilité d'une part et d'applicabilité en routine clinique d'autre part. Aussi, il serait nécessaire dans des études futures de compléter cette approche en recourant également à des outils évaluant les critères diagnostiques, comme le MINI DSM-5, pour déterminer à la fois le statut émotionnel et l'addiction aux substances des patients. À terme, si les résultats obtenus avec ces outils s'avèrent comparables à ceux des échelles de dépistage, il me semblerait alors adéquat de poursuivre les évaluations en routine clinique avec les auto-questionnaires. Cela permettrait, d'une part, de diminuer la fatigue engendrée par un entretien pour le patient, tout en ayant les informations nécessaires à sa prise en charge. D'une manière plus générale, au regard de ce qui est observé dans la littérature sur la D-PAVC avec les auto-questionnaires, il apparaît qu'indépendamment de la présence d'un trouble au sens des classifications des maladies mentales, des niveaux élevés de symptomatologie sont des prédictors du devenir des patients. En conséquence, d'un point de vue clinique, prendre également en charge les patients subsyndromiques paraît une nécessité.

Une autre limite de nos études, est le nombre déséquilibré de patients inclus dans les différents groupes de substances consommées. De ce fait, il sera nécessaire dans les prochaines études d'utiliser une taille d'échantillon plus grande, favorisant la puissance statistique pour tester si

les associations retrouvées entre les consommations problématiques de substances (sévérité et évolution de la consommation) et le statut émotionnel sont spécifiques ou non d'une substance, ou encore d'étudier les associations en fonction d'un profil de patient mono ou poly-consommateur.

Perspectives

Un des volets de ce travail de thèse prévu initialement était d'investiguer les caractéristiques du parenchyme cérébral (localisation et volume des lésions aiguës cérébro-vasculaires et intégrité du parenchyme en dehors de la lésion aiguë de type microangiopathie, atrophie, etc), pas seulement en lien avec le statut émotionnel post-AVC, mais également en fonction de la présence ou non de comportements addictifs et de leur sévérité. Dans un premier temps, la technique d'identification et de « contournage » manuelle des lésions a été appliquée à toutes les imageries de la cohorte utilisée dans les études 2 et 3. Cependant et de façon très pragmatique, nous avons fait le choix de ne pas poursuivre dans cette voie du fait i) des biais trop importants inhérents à cette technique manuelle, et ii) en raison du faible nombre de patients par rapport à la multitude de localisations possibles de la lésion. Le choix a été fait par l'équipe de travailler sur le développement d'un « pipeline » informatique permettant une analyse automatique des caractéristiques, pipeline qui n'a malheureusement pas pu être achevé dans le temps imparti pour la thèse. Aussi, lorsque ce pipeline sera opérationnel, il sera intéressant de tester s'il existe un impact des caractéristiques des lésions sur le devenir du statut émotionnel des patients en fonction du type et de la sévérité du profil addictif des patients.

En outre, il nous paraît important de poursuivre ces études afin de confirmer ou d'infirmer la suggestion que nous avons formulée selon laquelle l'arrêt des consommations de substances, chez les patients ayant une consommation problématique, majore le risque de difficultés émotionnelles post-AVC. Dans cette perspective, nous pensons qu'un certain nombre d'aménagements méthodologiques seraient pertinents.

Pour avoir été immergée dans une Unité de Soins Neurovasculaires qui, me semble-t-il, est représentative de l'offre de soins dans ce type de structure en France, il me paraît important de proposer un environnement de recueil de données applicable en routine clinique. En ce sens, et compte tenu du retentissement négatif à priori comparable sur le devenir des patients selon qu'ils présentent des formes complètes ou partielles (au sens syndromique) de troubles

émotionnels, une évaluation de l'affectivité par auto-questionnaire me paraît pertinente. Toutefois, si l'HAD a l'avantage d'estimer en 14 items l'anxiété et la dépressivité, cet outil ne prend pas en compte les différentes facettes de chaque entité clinique. Si, comme son nom l'indique, la CESD a été élaborée pour une approche d'épidémiologie générale, elle a cependant au moins deux avantages non-négligeables. Tout d'abord, il ressort de la méta-analyse de Meader et al. (Meader et al., 2014) sur les outils de screening de la dépression en population AVC, que la CESD est l'auto-questionnaire le plus approprié parmi ceux utilisés jusqu'alors dans le champ de la D-PAVC. Par ailleurs, à l'inverse de l'HAD, cet outil est multidimensionnel, avec la possibilité de prendre en compte : l'affectivité positive, l'affectivité négative, les plaintes somatiques et enfin les difficultés interpersonnelles. Complétée à différemment moments de la prise en charge du patient, elle permettrait d'appréhender plus finement si certaines dimensions sont plus atteintes. En effet, le retentissement social étant un des critères des troubles addictifs, on peut penser que la dimension interpersonnelle soit particulièrement problématique. Ou encore, les symptômes liés au sevrage peuvent avoir une influence sur les scores obtenus à la dimension somatique.

Concernant l'évaluation de l'anxiété, le même raisonnement que pour la dépression peut s'appliquer selon moi. Cependant, il n'y a pas à ma connaissance d'étude comparable à celle de Meader et al. pour les outils d'évaluation de l'anxiété les plus appropriés en population AVC. Celles utilisées dans les études sur l'A-PAVC sont toutes unidimensionnelles (e.g, HAD anxiété, STAI, BAI, GAD). Une originalité pourrait être d'utiliser le Questionnaire Multidimensionnel d'Anxiété (MAQ) développé il y a une vingtaine d'année par W.M Reynolds (Reynolds, 1999). Il s'agit d'un autoquestionnaire en 40 items répartis en quatre dimensions : anxiété physiologique/panique ; phobie sociale ; peurs/préoccupations anxieuses ; affectivité négative.

Hormis la question des outils, celles relatives au recours à une note seuil de symptomatologie pour déterminer la présence du trouble d'une part, et de l'estimation de ce qui peut être considéré comme dégradation significative de l'état émotionnel d'autre part, me paraissent importantes à considérer. En effet, nous avons adopté jusque-là une approche binaire (trouble présent versus absent) sur la base des notes seuils des outils, seuils calculés sur des populations psychiatriques et non pas neurologiques. Pourtant, il semblerait qu'il soit possible d'adopter une approche plus centrée sur la personne (idiographique) que centrée sur le groupe (nomothétique) pour établir une dichotomisation différente. A l'instar des travaux de Busch et al. (Busch et al., 2011) sur l'établissement de critères fiables et cliniquement significatifs pour

estimer l'occurrence d'une dépression au cours d'un sevrage tabagique, je propose d'appliquer les procédures statistiques utilisées dans beaucoup d'études sur les réponses aux interventions psychologiques. Le calcul d'un changement significatif nécessite plusieurs étapes :

- on estime d'abord la consistance interne de l'outil et la déviation standard du score (qui dépendent donc de la population étudiée et non pas de normes),
- on obtient un seuil de changement significatif en multipliant par 1,96 l'erreur standard de la différence de scores (SE_{Diff} , (Jacobson & Truax, 1991)) administrés à deux occasions différentes.

Dans l'étude de Busch et al. qui ont utilisé la CESD chez 212 fumeurs débutant une prise en charge, ils ont ainsi pu établir qu'une variation de +10 points à la CESD pouvait être considérée dans leur échantillon comme une augmentation significative de l'humeur dépressive au cours du sevrage. Combiné à la note seuil de la CESD la plus stringente (celle appliquée aux femmes), ils proposent de considérer comme présentant un trouble de l'humeur lié au sevrage leurs patients qui, entre deux points de mesure, présentent à la fois l'augmentation significative de l'humeur dépressive (i.e de 10 points au moins à la CESD) et la transition entre un score inférieur à 23 à un score supérieur ou égal à 23. Selon moi, cette procédure, utilisée dans le cadre d'une étude longitudinale comparative entre un groupe de patients AVC ayant un trouble addictif, tel que défini par le DSM-5 ou l'YFAS2.0, versus un groupe de patients « non dépendants », permettrait d'examiner finement dans quelle mesure c'est le fait d'être dépendant à la substance qui promeut le trouble dépressif. L'idéal pour le bras contrôle serait d'avoir une population de patients non dépendants mais ayant une consommation récréative avec différents niveaux de quantité de consommations. De plus, avec une taille d'échantillon suffisamment grande de patients ayant un trouble addictif, il serait intéressant selon moi d'analyser si cela est plus particulièrement expliqué par certains des 11 critères de l'addiction. En ce sens, une approche par domaine de critères me paraît particulièrement pertinente compte tenu des résultats observés avec le domaine « Perte de contrôle » dans l'étude 3.

Concernant le dépistage des consommations problématiques de substances, il pourrait être pertinent de mener des études comprenant à la fois les outils de screening de la sévérité de la consommation problématique de substance (AUDIT, CAST, FTND, version abrégée de l'YFAS2.0 ou mYFAS2.0) et une hétéro-évaluation des troubles addictifs selon les critères DSM-5. En effet, si les résultats observés en termes de difficultés émotionnelles post-AVC, et plus généralement de devenir du patient, ne sont pas mieux prédits par l'hétéro-évaluation que par les autoquestionnaires - à l'instar de ce qui est observé en population AVC avec les auto-

questionnaires de dépression -, alors ces outils, bien plus applicables en routine clinique, pourront être recommandés aux neurologues.

Étant donné le rôle des fonctions exécutives dans le maintien de l'abstinence, et la relation des fonctions exécutives avec le craving, il a été supposé que contrôler sa consommation est coûteux cognitivement. En effet, il a été également admis que la consommation chronique d'alcool et de cannabis étaient associées à un déficit de flexibilité, d'inhibition et de prise de décision. Les mêmes déficits ont été retrouvés pour la consommation chronique de tabac à l'exception des capacités d'inhibition qui semblent préservées chez les fumeurs. Aussi une autre hypothèse que nous aurions pu tester, était de confirmer si l'état cognitif d'un patient pouvait i) être différent en fonction de la dépendance à une substance et/ou du type de substances ; ii) être le médiateur d'un changement de consommation de substance vers une meilleure hygiène de vie après l'AVC ; iii) être associé à la présence de la sévérité des difficultés émotionnelles en post-AVC.

La grande majorité des patients qui ont accepté de passer l'entretien psychologique ont également accepté de passer une batterie de tests cognitifs à la fois au moment de l'hospitalisation et lors de la visite de suivi. Cette évaluation neurocognitive, comprenait, d'une part l'évaluation en routine clinique du fonctionnement cognitif global par la MoCA, ainsi que l'évaluation de la flexibilité, de l'attention sélective et divisée et de la vitesse de traitement (TMT-A, TMT-B, test des deux barrages de Zazzo, le SDMT), de la cohérence centrale (les lettres de NAVON), des fonctions exécutives de conceptualisation, programmation motrice, consigne contradictoire et go-no-go (BREF), de planification (test du ZOO) et d'inhibition (Stroop) (Annexe 3).

Bien que les données aient été collectées, le manque de temps ne nous a pas permis de traiter ces hypothèses, cependant il me semble que ces données associées à celles de l'imagerie (qu'on obtiendrait grâce au pipeline), permettraient de faire les liens entre profil cognitif et émotionnel post-AVC.

Enfin, dans la lignée d'une approche idiographique, plutôt que d'utiliser des auto-questionnaires qui ne font que capter une symptomatologie figée dans le temps et qui sont souvent associés à des biais de mémorisation, il est maintenant possible de faire une analyse dynamique du statut émotionnel chez les patients en post-AVC. En effet, pour pallier aux

limites des outils/papiers crayons et les biais de mesure en laboratoire, grâce aux avancées technologiques et la e-santé, une méthodologie plus écologique appelée Ecological Momentary Assessment (EMA) évaluant le patient en vie quotidienne a été développée. Elle permet ainsi par des mesures répétées dans la durée de suivi de capter les fluctuations de l'humeur. Cette méthode EMA a été utilisée par les cliniciens chercheurs du laboratoire et repose sur un questionnaire électronique reprenant fidèlement les critères diagnostics de la dépression et de l'anxiété. Ainsi, une fois les réponses enregistrées par le patient, les données sont traitées simultanément et, grâce à des algorithmes de calcul, des alertes de vigilance sur l'état émotionnel du patient sont générées et transmises à l'équipe soignante. Un(e) psychologue prend contact avec le patient et l'équipe adapte la prise en charge en conséquence. Ce questionnaire quotidien permet également de savoir s'il y a eu une consommation de substance (alcool, tabac, cannabis, et aux drogues) du patient entre la sortie d'hospitalisation et la visite de suivi. Dans le protocole "Mobile Technologies in the Prevention of Post-Stroke Depression" (MOTIV-POSDEP), les patients inclus sont évalués par un entretien psychologique à l'inclusion puis à 3 et 6 mois de suivi. Cet entretien permet notamment de déterminer la présence d'un trouble de l'humeur actuel ou passé ainsi que la présence du spectre des troubles addictifs (i.e addiction à l'alimentation inclus).

Conclusion

Dans le cadre de mes études universitaires en Neurosciences, j'ai été initiée à la recherche fondamentale sur les addictions dans le cadre de mes stages de Master 1 et 2. J'ai utilisé un modèle murin du sevrage à l'alcool et étudié l'impact d'un traitement pharmacologique d'aide au sevrage sur l'activité glucocorticoïde hippocampique et la mémoire. N'ayant aucune formation clinique ni d'expérience de recherche en neurosciences chez l'homme, mais ayant le sentiment que pour comprendre la problématique des addictions en termes de santé publique il fallait changer de population d'étude, j'ai fait le choix de candidater à une thèse sur « *Efficacité d'un dépistage précoce par évaluations écologiques momentanées (EMA) des troubles émotionnels sur la réduction de la prévalence et sévérité de la dépression post-accident vasculaire cérébral.* ».

Au début de ce travail de thèse, j'ai intégré l'équipe mettant en place l'étude MOTIV-POSDEP. Nous avons avec le Pr Sibon et S Berthoz entamé une recherche bibliographique de type Prisma et constaté à quel point les publications étaient anecdotiques. Pourtant, j'ai eu l'opportunité de faire un grand nombre d'entretiens avec les patients et ai pu constater l'importance de cette problématique. Puis à défaut de pouvoir analyser des données de MotivPosDep, j'ai pu au travers de mes autres études effectivement confirmer que la détresse émotionnelle et les consommations de substances entretiennent des liens étroits. On peut ajouter à cela les résultats très alarmants des études relatives aux conséquences de la pandémie sur l'augmentation des comportements à risque d'augmenter la survenue d'un AVC.

Aussi, au terme de ces années de thèse, sur la base de mon ressenti des difficultés et souffrances rapportées lors de ces entretiens et de tous les arguments que nous avons rassemblés, nous pensons pouvoir affirmer qu'il est urgent de mieux comprendre ce qui sous-tend ces troubles et mieux prendre en charge les patients.

Bibliographie.

- Ayerbe, L., Ayis, S., Crichton, S., Wolfe, C. D. A., & Rudd, A. G. (2014). The long-term outcomes of depression up to 10 years after stroke; the South London Stroke Register. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *85*(5), 514–521. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306448>
- Bechthold, A., Boeing, H., Schwedhelm, C., Hoffmann, G., Knüppel, S., Iqbal, K., De Henauw, S., Michels, N., Devleeschauwer, B., Schlesinger, S., & Schwingshackl, L. (2019). Food groups and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *59*(7), 1071–1090. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1392288>
- Bleil, M. E., Gianaros, P. J., Jennings, J. R., Flory, J. D., & Manuck, S. B. (2008). Trait Negative Affect: Toward an Integrated Model of Understanding Psychological Risk for Impairment in Cardiac Autonomic Function. *Psychosomatic Medicine*, *70*(3), 328–337. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31816baefa>
- Bourdier, L., Berthoz, S., Romo, L., Ballon, N., & Brunault, P. (2017). Alimentation émotionnelle et addiction à l'alimentation. *Encyclopédie Médico-Chirurgicales - Psychiatrie*, *8*. [https://doi.org/10.1016/S0246-1072\(17\)81572-8](https://doi.org/10.1016/S0246-1072(17)81572-8)
- Brunault, P., Courtois, R., Gearhardt, A. N., Gaillard, P., Journiac, K., Cathelain, S., Réveillère, C., & Ballon, N. (2017). Validation of the French Version of the DSM-5 Yale Food Addiction Scale in a Nonclinical Sample. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *62*(3), 199–210. <https://doi.org/10.1177/0706743716673320>
- Busch, A. M., Wagener, T. L., Gregor, K. L., Ring, K. T., & Borrelli, B. (2011). Utilizing reliable and clinically significant change criteria to assess for the development of depression during smoking cessation treatment: The importance of tracking

- idiographic change. *Addictive Behaviors*, 36(12), 1228–1232.
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2011.07.031>
- Chiu, Y.-C., Bai, Y.-M., Su, T.-P., Chen, T.-J., & Chen, M.-H. (2015). Ischemic Stroke in Young Adults and Preexisting Psychiatric Disorders: A Nationwide Case–Control Study. *Medicine*, 94(38), e1520. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001520>
- Chun, H.-Y. Y., Whiteley, W. N., Dennis, M. S., Mead, G. E., & Carson, A. J. (2018). Anxiety After Stroke: The Importance of Subtyping. *Stroke*, 49(3), 556–564.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020078>
- Feigin, V. L., Norrving, B., & Mensah, G. A. (2017). Global burden of stroke. *Circulation Research*, 120(3), 439–448. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.310453>
- Feigin, V. L., Stark, B. A., Johnson, C. O., Roth, G. A., Bisignano, C., Abady, G. G., Abbasifard, M., Abbasi-Kangevari, M., Abd-Allah, F., Abedi, V., Abualhasan, A., Abu-Rmeileh, N. M., Abushouk, A. I., Adebayo, O. M., Agarwal, G., Agasthi, P., Ahinkorah, B. O., Ahmad, S., Ahmadi, S., ... Murray, C. J. L. (2021). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, 20(10), 795–820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)
- Fluharty, M., Taylor, A. E., Grabski, M., & Munafò, M. R. (2017). The Association of Cigarette Smoking With Depression and Anxiety: A Systematic Review. *Nicotine & Tobacco Research*, 19(1), 3–13. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntw140>
- Gache, P., Michaud, P., Landry, U., Accietto, C., Arfaoui, S., Wenger, O., & Daeppen, J.-B. (2005). The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) as a Screening Tool for Excessive Drinking in Primary Care: Reliability and Validity of a French Version: *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, 29(11), 2001–2007.
<https://doi.org/10.1097/01.alc.0000187034.58955.64>

- Garcia-Rivas, V., & Deroche-Gamonet, V. (2019). Not all smokers appear to seek nicotine for the same reasons: Implications for preclinical research in nicotine dependence. *Addiction Biology*, *24*(3), 317–334. <https://doi.org/10.1111/adb.12607>
- Gearhardt, A. N., Corbin, W. R., & Brownell, K. D. (2009). Preliminary validation of the Yale Food Addiction Scale. *Appetite*, *52*(2), 430–436. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2008.12.003>
- Gearhardt, A. N., Corbin, W. R., & Brownell, K. D. (2016). Development of the Yale Food Addiction Scale Version 2.0. *Psychology of Addictive Behaviors*, *30*(1), 113–121. <https://doi.org/10.1037/adb0000136>
- Grosskopf, C. M., Kroemer, N. B., Pooseh, S., Böhme, F., & Smolka, M. N. (2021). Temporal discounting and smoking cessation: Choice consistency predicts nicotine abstinence in treatment-seeking smokers. *Psychopharmacology*, *238*(2), 399–410. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05688-5>
- Hackett, M. L., Köhler, S., O'Brien, J. T., & Mead, G. E. (2014). Neuropsychiatric outcomes of stroke. *The Lancet Neurology*, *13*(5), 525–534. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70016-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70016-X)
- Hackett, M. L., & Pickles, K. (2014). Part I: Frequency of Depression after Stroke: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *International Journal of Stroke*, *9*(8), 1017–1025. <https://doi.org/10.1111/ijss.12357>
- Harrison, R. A., & Field, T. S. (2015). Post Stroke Pain: Identification, Assessment, and Therapy. *Cerebrovascular Diseases*, *39*(3–4), 190–201. <https://doi.org/10.1159/000375397>
- Heatherton, T. F., Kozlowski, L. T., Frecker, R. C., & Fagerstrom, K.-O. (1991). The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: A revision of the Fagerstrom Tolerance

- Questionnaire. *Addiction*, 86(9), 1119–1127. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1991.tb01879.x>
- Hides, L., Quinn, C., Stoyanov, S., Kavanagh, D., & Baker, A. (2019). Psychological interventions for co-occurring depression and substance use disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009501.pub2>
- Hooper, L., Martin, N., Jimoh, O. F., Kirk, C., Foster, E., & Abdelhamid, A. S. (2020). Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011737.pub3>
- Huang, C. Y. (2007). Nutrition and stroke. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 16 Suppl 1, 266–274.
- Ivezaj, V., Wiedemann, A. A., & Grilo, C. M. (2017). Food addiction and bariatric surgery: A systematic review of the literature: Food addiction and bariatric surgery. *Obesity Reviews*, 18(12), 1386–1397. <https://doi.org/10.1111/obr.12600>
- Jacobson, N. S., & Truax, P. (1991). Clinical significance: A statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 59(1), 12–19. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.59.1.12>
- Jean, F. A. M., Swendsen, J. D., Sibon, I., Fehér, K., & Husky, M. (2013). Daily Life Behaviors and Depression Risk Following Stroke: A Preliminary Study Using Ecological Momentary Assessment. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 26(3), 138–143. <https://doi.org/10.1177/0891988713484193>
- Johnson, C. O., Nguyen, M., Roth, G. A., Nichols, E., Alam, T., Abate, D., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Abraha, H. N., Abu-Rmeileh, N. M., Adebayo, O. M., Adeoye, A. M., Agarwal, G., Agrawal, S., Aichour, A. N., Aichour, I., Aichour, M. T. E., Alahdab, F., Ali, R., ... Murray, C. J. L. (2019). Global, regional, and national burden of stroke,

- 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18(5), 439–458. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30034-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30034-1)
- Johnson, E. I., Sibon, I., Renou, P., Rouanet, F., Allard, M., & Swendsen, J. (2009). Feasibility and validity of computerized ambulatory monitoring in stroke patients. *Neurology*, 73(19), 1579–1583. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c0d466>
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., Rush, A. J., Walters, E. E., & Wang, P. S. (2003). The Epidemiology of Major Depressive Disorder: Results From the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 289(23), 3095. <https://doi.org/10.1001/jama.289.23.3095>
- Khantzian, E. J. (1997). The Self-Medication Hypothesis of Substance Use Disorders: A Reconsideration and Recent Applications. *Harvard Review of Psychiatry*, 4(5), 231–244. <https://doi.org/10.3109/10673229709030550>
- Kim, J. S., Lee, E.-J., Chang, D.-I., Park, J.-H., Ahn, S. H., Cha, J.-K., Heo, J. H., Sohn, S.-I., Lee, B.-C., Kim, D.-E., Kim, H. Y., Kim, S., Kwon, D.-Y., Kim, J., Seo, W.-K., Lee, J., Park, S.-W., Koh, S.-H., Kim, J. Y., & Choi-Kwon, S. (2017). Efficacy of early administration of escitalopram on depressive and emotional symptoms and neurological dysfunction after stroke: A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *The Lancet Psychiatry*, 4(1), 33–41. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30417-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30417-5)
- Knapp, P., Dunn-Roberts, A., Sahib, N., Cook, L., Astin, F., Kontou, E., & Thomas, S. A. (2020). Frequency of anxiety after stroke: An updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *International Journal of Stroke*, 15(3), 244–255. <https://doi.org/10.1177/1747493019896958>
- Kutlubaev, M. A., & 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. *International Journal of Stroke*, 9(8), 1026–1036.
<https://doi.org/10.1111/ijss.12356>
- Ladwig, S., Zhou, Z., Xu, Y., Wang, X., Chow, C. K., Werheid, K., & Hackett, M. L. (2018). Comparison of Treatment Rates of Depression After Stroke Versus Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Data. *Psychosomatic Medicine*, 80(8), 754–763.
<https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000632>
- Lai, J., Harrison, R. A., Plecash, A., & Field, T. S. (2018). A Narrative Review of Persistent Post-Stroke Headache—A New Entry in the International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 58(9), 1442–1453. <https://doi.org/10.1111/head.13382>
- Legleye, S., Karila, L., Beck, F., & Reynaud, M. (2007). Validation of the CAST, a general population Cannabis Abuse Screening Test. *Journal of Substance Use*, 12(4), 233–242. <https://doi.org/10.1080/14659890701476532>
- Lennerz, B., & Lennerz, J. K. (2018). Food Addiction, High-Glycemic-Index Carbohydrates, and Obesity. *Clinical Chemistry*, 64(1), 64–71.
<https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.273532>
- Lépine, J. P., Godchau, M., Brun, P., & Lempérière, T. (1985). [Evaluation of anxiety and depression among patients hospitalized on an internal medicine service]. *Annales Medico-Psychologiques*, 143(2), 175–189.
- Meador, N., Moe-Byrne, T., Llewellyn, A., & Mitchell, A. J. (2014). Screening for poststroke major depression: A meta-analysis of diagnostic validity studies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 85(2), 198–206. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304194>

- Mehanna, R., & Jankovic, J. (2013). Movement disorders in cerebrovascular disease. *The Lancet Neurology*, *12*(6), 597–608. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70057-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70057-7)
- Menlove, L., Crayton, E., Kneebone, I., Allen-Crooks, R., Otto, E., & Harder, H. (2015). Predictors of Anxiety after Stroke: A Systematic Review of Observational Studies. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, *24*(6), 1107–1117. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.12.036>
- Mijajlović, M. D., Pavlović, A., Brainin, M., Heiss, W.-D., Quinn, T. J., Ihle-Hansen, H. B., Hermann, D. M., Assayag, E. B., Richard, E., Thiel, A., Kliper, E., Shin, Y.-I., Kim, Y.-H., Choi, S. H., Jung, S., Lee, Y.-B., Sinanović, O., Levine, D. A., Schlesinger, I., ... Bornstein, N. M. (2017). Post-stroke dementia—A comprehensive review. *BMC Medicine*, *15*(1). Scopus. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0779-7>
- Naqvi, N. H., Rudrauf, D., Damasio, H., & Bechara, A. (2007). Damage to the Insula Disrupts Addiction to Cigarette Smoking. *Science*, *315*(5811), 531–534. <https://doi.org/10.1126/science.1135926>
- Nicolau, J., Romerosa, J. M., Rodríguez, I., Sanchís, P., Bonet, A., Arteaga, M., Fortuny, R., & Masmiquel, L. (2020). Associations of food addiction with metabolic control, medical complications and depression among patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetologica*, *57*(9), 1093–1100. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01519-3>
- Noël, X., Brevers, D., & Bechara, A. (2013). A Triadic Neurocognitive Approach to Addiction for Clinical Interventions. *Frontiers in Psychiatry*, *4*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00179>
- Owens, M. M., MacKillop, J., Gray, J. C., Hawkshead, B. E., Murphy, C. M., & Sweet, L. H. (2017). Neural correlates of graphic cigarette warning labels predict smoking cessation relapse. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *262*, 63–70. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2017.02.005>

- Parikh, N. S., Salehi Omran, S., Kamel, H., Elkind, M. S. V., & Willey, J. (2020). Symptoms of depression and active smoking among survivors of stroke and myocardial infarction: An NHANES analysis. *Preventive Medicine, 137*, 106131.
<https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2020.106131>
- Penzenstadler, L., Soares, C., Karila, L., & Khazaal, Y. (2019). Systematic Review of Food Addiction as Measured with the Yale Food Addiction Scale: Implications for the Food Addiction Construct. *Current Neuropharmacology, 17*(6), 526–538.
<https://doi.org/10.2174/1570159X16666181108093520>
- Perrain, R., Mekaoui, L., Calvet, D., Mas, J.-L., & Gorwood, P. (2020). A meta-analysis of poststroke depression risk factors comparing depressive-related factors versus others. *International Psychogeriatrics, 32*(11), 1331–1344.
<https://doi.org/10.1017/S1041610219002187>
- Rafsten, L., Danielsson, A., & Sunnerhagen, K. (2018). Anxiety after stroke: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Rehabilitation Medicine, 50*(9), 769–778.
<https://doi.org/10.2340/16501977-2384>
- Randolph, T. G. (1956). The descriptive features of food addiction; addictive eating and drinking. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol, 17*(2), 198–224.
- Raymond, K.-L., & Lovell, G. P. (2015). Food addiction symptomology, impulsivity, mood, and body mass index in people with type two diabetes. *Appetite, 95*, 383–389.
<https://doi.org/10.1016/j.appet.2015.07.030>
- Reynolds, W. M. (1999). *MAQ : Multidimensional Anxiety Questionnaire: Professional manual*. Psychological Assessment Resources.
- Rodríguez-Cano, R., López-Durán, A., del Río, E. F., Martínez-Vispo, C., Martínez, Ú., & Becoña, E. (2016). Smoking cessation and depressive symptoms at 1-, 3-, 6-, and 12-

- months follow-up. *Journal of Affective Disorders*, 191, 94–99.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.11.042>
- Sibon, I., Lassalle-Lagadec, S., Renou, P., & Swendsen, J. (2012). Evolution of Depression Symptoms following Stroke: A Prospective Study Using Computerized Ambulatory Monitoring. *Cerebrovascular Diseases*, 33(3), 280–285.
<https://doi.org/10.1159/000334663>
- Spence, J. (2019). Nutrition and Risk of Stroke. *Nutrients*, 11(3), 647.
<https://doi.org/10.3390/nu11030647>
- Villa, R. F., Ferrari, F., & Moretti, A. (2018). Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment. *Pharmacology & Therapeutics*, 184, 131–144.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.11.005>
- Weinberger, A. H., Kashan, R. S., Shpigel, D. M., Esan, H., Taha, F., Lee, C. J., Funk, A. P., & Goodwin, R. D. (2017). Depression and cigarette smoking behavior: A critical review of population-based studies. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 43(4), 416–431. <https://doi.org/10.3109/00952990.2016.1171327>
- Wilcox, C. E., Calhoun, V. D., Rachakonda, S., Claus, E. D., Littlewood, R. A., Mickey, J., Arenella, P. B., & Hutchison, K. E. (2017). Functional network connectivity predicts treatment outcome during treatment of nicotine use disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 265, 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2017.04.011>
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>

Annexes.

Annexe 1 : Outils d'évaluation de la consommation problématique de substances (AUDIT, FAGERSTROM, CAST, YFAS 2.0)

En dehors du diagnostic par l'entretien semi-structuré du DSM-V « section : troubles liés à la substance ou trouble addictif », la sévérité de la dépendance aux substances (alcool, tabac, cannabis, alimentation) peut être évaluée par différents auto-questionnaires.

Questionnaire « Fagerström Test for Nicotine Dépendance » (FTND) utilisé lors de l'hospitalisation et la visite de suivi.

FAGERSTRÖM				
Le matin, combien de temps après être réveillé(e), fumez-vous votre première cigarette ?	Dans les 5 minutes	6 - 30 minutes	31 - 60 minutes	Plus de 60 minutes
Trouvez-vous qu'il est difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit ? (ex.: cinémas, bibliothèques)	Oui		Non	
À quelle cigarette renoncerez-vous le plus difficilement ?	À la première de la journée		À une autre	
Combien de cigarettes fumez-vous par jour, en moyenne ?	10 ou moins	11 à 20	21 à 30	31 ou plus
Fumez-vous à intervalles plus rapprochés durant les premières heures de la matinée que durant le reste de la journée ?	Oui		Non	
Fumez-vous lorsque vous êtes malade au point de devoir rester au lit presque toute la journée ?	Oui		Non	
Score total	/10			

Nous avons utilisé le Fagerstrom Test for Nicotine Dépendance (FTND) pour évaluer la dépendance à la nicotine (Heatherton et al., 1991). Le score obtenu varie de 0 à 10, un score en dessous de 2 indique aucune dépendance au tabac, un score entre 3 et 4 indique une légère dépendance, un score de 5 à 6 met en évidence une dépendance modérée au tabac et un score de 7 à 10 indique une dépendance sévère au tabac. Dans notre étude les patients avec un score supérieur à 2 ont été considéré comme ayant un problème de consommation au tabac.

Questionnaire « Alcohol Use Disorder Test» (AUDIT) utilisé lors de l'hospitalisation et la visite de suivi.

Questions	Le questionnaire AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) analyse votre consommation d'alcool sur les 12 derniers mois. Vous devez tenir compte de cette unité de temps dans vos réponses, et non seulement des dernières semaines. [Un verre standard = 10 grammes d'alcool pur]				
1. Combien de boissons contenant de l'alcool consommez-vous ?	Jamais	1 fois par mois ou moins	2 à 4 fois par mois	2 à 3 fois par semaine	4 fois ou plus par semaine
2. Combien de verres contenant de l'alcool consommez-vous un jour typique où vous buvez ?	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 ou 9	10 ou plus
3. Combien de fois vous arrive-t-il de boire 6 verres d'alcool ou plus lors d'une même occasion ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Chaque jour ou presque
4. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable d'arrêter de boire après avoir commencé ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Chaque jour ou presque
5. Au cours de l'année écoulée, combien de fois votre consommation d'alcool vous a-t-elle empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Chaque jour ou presque
6. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous dû boire un verre d'alcool dès le matin pour vous remettre d'une soirée bien arrosée ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Chaque jour ou presque
7. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou des remords après avoir bu ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Chaque jour ou presque
8. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous été incapable de vous souvenir ce qui s'était passé la veille parce que vous aviez trop bu ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Chaque jour ou presque
9. Vous êtes-vous blessé(e) ou avez-vous blessé quelqu'un parce que vous aviez bu ?	Non		Oui, mais pas dans les 12 derniers mois		Oui, au cours des 12 derniers mois
10. Est-ce qu'un proche, un médecin ou un autre professionnel de la santé s'est déjà préoccupé de votre consommation d'alcool et vous a conseillé de la diminuer ?	Non		Oui, mais pas dans les 12 derniers mois		Oui, au cours des 12 derniers mois
Score total					

La dépendance à l'alcool a été évaluée par l'Alcohol Use Disorder Test (AUDIT) (Gache et al., 2005). Cette échelle permet d'obtenir un score allant de 0 à 40 répartissant la dépendance à l'alcool selon différentes catégories. Un score de 6 à 12 pour une femme et de 7 à 12 pour un homme est considéré comme dépendance modérée à l'alcool ; au-dessus de 12 les patients sont considérés comme ayant une dépendance sévère à l'alcool. Un score supérieur à 5 pour les femmes et supérieur à 6 pour les hommes a été considéré comme ayant un problème de consommation à l'alcool (PCA).

Questionnaire « Cannabis Abuse Screening Test » (CAST) utilisé lors de l'hospitalisation et la visite de suivi.

CAST		
Avez-vous déjà fumé du cannabis avant midi ?	Oui	Non
Avez-vous déjà fumé du cannabis lorsque vous étiez seul(e) ?	Oui	Non
Avez-vous déjà eu des problèmes de mémoire à cause de votre consommation de cannabis ?	Oui	Non
Des amis ou des membres de votre famille vous ont-ils déjà dit que vous devriez réduire votre consommation de cannabis ?	Oui	Non
Avez-vous déjà essayé de réduire ou d'arrêter votre consommation de cannabis sans y arriver ?	Oui	Non
Avez-vous déjà eu des problèmes à cause de votre consommation de cannabis (dispute, bagarre, accident, crises d'angoisse, mauvais résultats à l'école...) ?	Oui	Non

La dépendance au cannabis a été évaluée par l'échelle Cannabis Abuse Screening Test (CAST) (Legleye et al., 2007). C'est une échelle de six questions qui peut se décliner en deux modalités de cotation. Pour la première modalité, un score allant de 0 à 6 peut-être obtenu où un point sera obtenu pour chaque réponse positive aux six questions. Dans cette modalité, comme indiqué par la Haute Autorité de Santé (HAS), les patients avec un score de 2 ou plus ont été considéré dans notre étude comme ayant un problème de consommation au Cannabis. Il existe une deuxième modalité de cotation où chaque réponse est quantifiable par une fréquence.

Questionnaire « Yale Food Addiction Scale version 2.0 » (YFAS 2.0) utilisé lors de l'hospitalisation et la visite de suivi.

Ce questionnaire porte sur vos habitudes alimentaires. Pour chaque question, cochez la réponse qui correspond le mieux à vos habitudes alimentaires. Les gens ont parfois du mal à contrôler la quantité de nourriture qu'ils peuvent manger, comme par exemple:

- Les aliments sucrés comme les glaces ou les crèmes glacées, le chocolat, les beignets, les biscuits, les gâteaux et les bonbons.
- Les féculents comme le pain, le pain de mie, les sandwiches, les pâtes et le riz.
- Les aliments salés comme les chips, les bretzels et les biscuits apéritifs.
- Les aliments gras comme le steak, les charcuteries, le bacon, les hamburgers, les cheeseburgers, les fromages, les pizzas et les frites.
- Les boissons sucrées comme le soda, la limonade et les boissons énergétiques.

Pour les énoncés suivants, l'expression « CERTAINS ALIMENTS » est utilisée. Merci de penser à TOUT aliment ou boisson indiqué(e) dans la liste ci-dessus ou à TOUT AUTRE(S) aliment(s) qui vous a (ont) posé un problème ces derniers temps.

YFAS 2.0								
AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS :								
1. Lorsque j'ai commencé à manger certains aliments, j'en ai mangé beaucoup plus que prévu.	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
2. Il m'est arrivé(e) de continuer à manger certains aliments même lorsque je n'avais plus faim.	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
3. J'ai mangé jusqu'à me sentir « mal » physiquement.	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
4. J'ai été très inquiet(e) à l'idée de diminuer ma consommation de certains types d'aliments, mais j'en continué à en manger.	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
5. J'ai passé beaucoup de temps à me sentir endormi(e) ou fatigué(e) après avoir trop mangé.	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
6. J'ai passé beaucoup de temps à manger certains aliments au cours de la journée.	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
7. Lorsque je n'avais pas certains aliments à ma disposition, j'ai fait des efforts pour en acheter. Par exemple, je suis allé(e) dans un magasin pour acheter ces aliments alors que j'avais d'autres aliments à la maison.	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS :								

8. J'ai mangé certains aliments si souvent ou en si grande quantité que j'ai arrêté de faire d'autres choses importantes, comme par exemple travailler ou passer du temps avec ma famille ou mes amis.	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
9. J'ai eu des problèmes avec ma famille ou mes amis à cause de la quantité de nourriture que je mange.	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
10. J'ai évité certaines activités au travail, à l'école ou certaines activités sociales par peur de manger trop dans ces situations.	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
11. Lorsque j'ai diminué ou arrêté ma consommation de certains aliments, je me suis senti(e) irritable, stressé(e) ou triste.	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
12. Lorsque j'ai diminué ou arrêté ma consommation de certains aliments et que j'ai eu des symptômes physiques, j'ai mangé ces aliments pour me sentir mieux.	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
13. Lorsque j'ai diminué ou arrêté ma consommation de certains aliments et que je me suis senti(e) irritable, stressé(e) ou triste, j'ai mangé ces aliments pour me sentir mieux.	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
14. Lorsque j'ai diminué ou arrêté ma consommation de certains aliments, j'ai eu des symptômes physiques comme par exemple des maux de tête ou de la fatigue.	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
15. Lorsque j'ai diminué ou arrêté ma consommation de certains aliments, j'ai constaté que j'avais un besoin plus important ou une envie irrésistible de manger ces aliments.	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
16. Mon comportement vis-à-vis de la nourriture et de l'alimentation a été source de souffrance.	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
17. J'ai eu beaucoup de problèmes dans ma vie à cause de la nourriture et de l'alimentation, comme par exemple des problèmes pour gérer le quotidien, des problèmes au travail, à l'école, avec la famille ou encore des problèmes de santé.	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS :								

18. Des fois, je me suis senti(e) si mal à cause de mon alimentation excessive que cela m'a empêché de faire des choses importantes, comme travailler ou passer du temps avec mes amis ou ma famille.	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
19. Mon alimentation excessive m'a empêché(e) de m'occuper correctement de ma famille ou de faire des tâches ménagères.	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
20. J'ai évité des opportunités professionnelles ou relationnelles parce que je ne pouvais pas manger certains aliments dans ces situations	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
21. J'ai évité certaines activités sociales car dans ces situations, certaines personnes n'étaient pas d'accord avec la quantité de nourriture que je pouvais manger.	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
22. J'ai continué à manger le(s) même(s) type(s) d'aliment(s) ou la même quantité de nourriture bien que cela ait été responsable de problèmes psychologiques.	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
23. J'ai continué à manger le(s) même(s) type(s) d'aliment(s) ou la même quantité de nourriture bien que cela ait été responsable de problèmes physiques.	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
24. Le fait de manger la même quantité de nourriture qu'avant ne me donne plus le même plaisir qu'avant.	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
25. J'ai vraiment voulu diminuer ou arrêter ma consommation de certains aliments, mais je n'y suis pas arrivé.	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
26. J'ai eu besoin de manger de plus en plus pour avoir le même effet qu'avant, comme par exemple avoir moins de stress, avoir moins de tristesse ou avoir plus de plaisir.	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
27. Je n'ai pas réussi correctement au travail ou à l'école car je mangeais trop.	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
28. J'ai continué à manger certains aliments même si je savais que c'était dangereux pour ma santé physique. Par exemple, j'ai continué à manger des bonbons alors que je savais que j'avais du diabète, ou j'ai continué à manger des aliments gras alors que je savais	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours

que j'avais des problèmes cardiaques.								
29. J'ai eu des envies si fortes pour certains aliments que je ne pouvais plus penser à autre chose.	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
30. J'ai eu des envies si fortes pour certains aliments que c'était comme si je devais absolument les manger tout de suite.	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
31. J'ai essayé de diminuer ou d'arrêter ma consommation de certains aliments, mais je n'ai pas réussi.	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
32. J'ai essayé mais n'ai pas réussi à diminuer ou à arrêter de manger certains aliments.	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
33. En mangeant, il m'est arrivé(e) d'être tellement inattentif (inattentive) que j'aurai pu être blessé(e) (par exemple en conduisant une voiture, en traversant la rue ou en utilisant une machine ou un instrument dangereux).	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
34. En pensant à la nourriture et à l'alimentation, il m'est arrivé(e) d'être tellement inattentif (inattentive) que j'aurai pu être blessé(e) (par exemple en conduisant une voiture, en traversant la rue ou en utilisant une machine ou un instrument dangereux).	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours
35. Mes amis et ma famille ont été inquiets de la quantité de nourriture que je pouvais manger.	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	2 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours

36. Merci d'entourer TOUS les aliments pour lesquels vous avez eu des problèmes (c'est à dire des difficultés à en contrôler la consommation).

Glaces/Crèmes glacées	Chocolat	Pommes	Beignets
Brocolis	Biscuits	Gâteaux	Bonbons
Pain	Pain de mie	Sandwichs	Laitues
Pâtes	Fraises	Riz	Chips
Bretzels	Biscuits apéritifs	Carottes	Steak
Charcuteries	Bananes	Bacon	Hamburgers
Cheeseburgers	Fromages	Pizzas	Frites
Sodas	Aucun de ces aliments		

37. Merci d'indiquer ici s'il y a d'autre(s) aliment(s) pour lesquels vous avez eu des problèmes (c'est à dire des difficultés à en contrôler la consommation). Merci d'indiquer uniquement les aliments qui ne sont pas dans la liste ci-dessus.

.....
.....
.....
.....
.....

Cette échelle permet d'obtenir un diagnostic d'addiction à l'alimentation lorsqu'il y a la présence d'au moins 2 des 11 critères de l'addiction à l'alimentation associée à la présence d'une souffrance liée à ses symptômes. L'YFAS 2.0 s'appuie sur les critères DSM-5. Une détresse émotionnelle associée à 2 ou 3 critères d'addiction est associée à une addiction légère. Une détresse émotionnelle associée à 4 et 5 critères d'addiction est associée à une addiction modérée à l'alimentation tandis qu'elle est dite sévère lorsqu'au moins 6 critères d'addictions sont détectés.

Annexe 2 : Outils d'évaluation de la symptomatologie des troubles émotionnels (HAD, CESD)

Questionnaire « Hospital Anxiety and Depression» (HAD) utilisé lors de l'hospitalisation et la visite de suivi.

Lisez chaque question et **entourez** la réponse qui exprime le mieux **ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler, aujourd'hui inclus.**

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

	ou de télévision				
--	------------------	--	--	--	--

<u>Encadré réservé au personnel médical :</u>		
Résultat A :	Résultat D :	Total :

Nous avons utilisé l'HAD est un auto-questionnaire de 14 items qui évalue le niveau de symptômes anxieux et dépressifs au cours de la semaine écoulée (Zigmond & Snaith, 1983). Il comprend deux sous-échelles de 7 items, chacune ayant des scores de la symptomatologie pouvant aller de 0 à 21 et indexant les catégories suivantes : aucune symptomatologie pour un score inférieur à 8 ; une symptomatologie douteuse pour un score de 8 à 10 ; et une symptomatologie certaine à partir d'un score de 11. Nous avons utilisés la version française de la HAD (Lépine et al., 1985) et les notes seuils de la littérature pour dichotomiser les patients comme ceci : pas de symptomatologie anxieuse (Anx-) ou déprimée (Dep-) avec un score allant de 0 à 7 et une symptomatologie anxieuse (Anx+) ou déprimée (Dep+) avec un score à partir de 8. La symptomatologie anxio-dépressive a été définie lorsque les patients étaient à la fois anxieux et déprimés (Anx+/Dep+).

Questionnaire « Center of Epidemiologic Studies Depression » (CESD) utilisé lors de l'hospitalisation et la visite de suivi.

Ces énoncés concernent votre humeur. Cochez la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé au cours des 7 derniers jours, aujourd'hui inclus.

Cette semaine	Vos réponses			
	Jamais ou très rarement (moins d'1 jour)	Occasionnel-lement (1 à 2 jours)	Assez souvent (3 à 4 jours)	Fréquemment, tout le temps (5 à 7 jours)
1. J'ai été contrarié(e) par des choses qui d'habitude ne me dérangent pas	Jamais ou très rarement	Occasionnel-lement	Assez souvent	Fréquemment
2. Je n'ai pas eu envie de manger, j'ai manqué d'appétit	Jamais ou très rarement	Occasionnel-lement	Assez souvent	Fréquemment
3. J'ai eu l'impression que je ne pouvais pas sortir du cafard, même avec l'aide de ma famille et de mes amis	Jamais ou très rarement	Occasionnel-lement	Assez souvent	Fréquemment
4. J'ai eu le sentiment d'être aussi bien que les autres	Jamais ou très rarement	Occasionnel-lement	Assez souvent	Fréquemment
5. J'ai eu du mal à me concentrer sur ce que je faisais	Jamais ou très rarement	Occasionnel-lement	Assez souvent	Fréquemment
6. Je me suis senti(e) déprimé(e)	Jamais ou très rarement	Occasionnel-lement	Assez souvent	Fréquemment
7. J'ai eu l'impression que toute action me demandait un effort	Jamais ou très rarement	Occasionnel-lement	Assez souvent	Fréquemment
8. J'ai été confiant(e) en l'avenir	Jamais ou très rarement	Occasionnel-lement	Assez souvent	Fréquemment
9. J'ai pensé que ma vie était un échec	Jamais ou très rarement	Occasionnel-lement	Assez souvent	Fréquemment
10. Je me suis senti(e) craintif(ve)	Jamais ou très rarement	Occasionnel-lement	Assez souvent	Fréquemment
11. Mon sommeil n'a pas été bon	Jamais ou très rarement	Occasionnel-lement	Assez souvent	Fréquemment
12. J'ai été heureux(se)	Jamais ou très rarement	Occasionnel-lement	Assez souvent	Fréquemment
13. J'ai parlé moins que d'habitude	Jamais ou très rarement	Occasionnel-lement	Assez souvent	Fréquemment
14. Je me suis senti(e) seul(e)	Jamais ou très rarement	Occasionnel-lement	Assez souvent	Fréquemment
15. Les autres ont été hostiles envers moi	Jamais ou très rarement	Occasionnel-lement	Assez souvent	Fréquemment
16. J'ai profité de la vie	Jamais ou très rarement	Occasionnel-lement	Assez souvent	Fréquemment
17. J'ai eu des crises de larmes	Jamais ou très rarement	Occasionnel-lement	Assez souvent	Fréquemment
18. Je me suis senti(e) triste	Jamais ou très rarement	Occasionnel-lement	Assez souvent	Fréquemment
19. J'ai eu l'impression que les gens ne m'aimaient pas	Jamais ou très rarement	Occasionnel-lement	Assez souvent	Fréquemment

20. J'ai manqué d'entrain, d'énergie	Jamais ou très rarement	Occasionnel -lement	Assez souvent	Fréquemment
--------------------------------------	-------------------------	---------------------	---------------	-------------

Encadré réservé au personnel médical :

Score total :

De la même façon la CESD est utilisée pour déterminer la symptomatologie dépressive. D'après la méta-analyse de Meadler et al (2014), la CESD est l'un des outils les plus adaptés pour le dépistage de la symptomatologie dépressive chez les patients victimes d'un AVC (Meadler et al., 2014). C'est une échelle de 20 items permettant d'obtenir un score de 0 à 60. Le patient est considéré comme modérément dépressif à partir d'un score de 16 et à partir d'un score de 23 une dépression sévère.

Annexe 3 : Évaluation des troubles cognitifs.

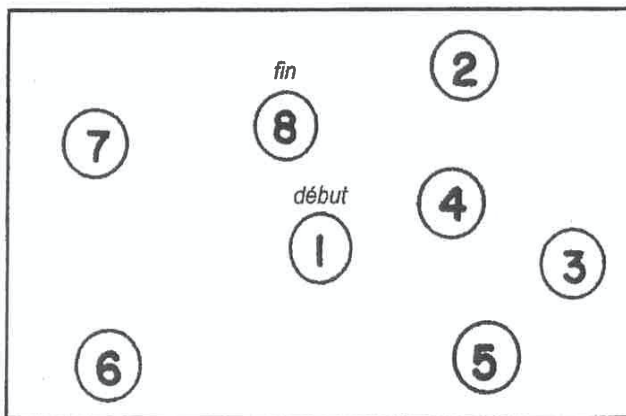
Trail Making tests – A (TMT- A)

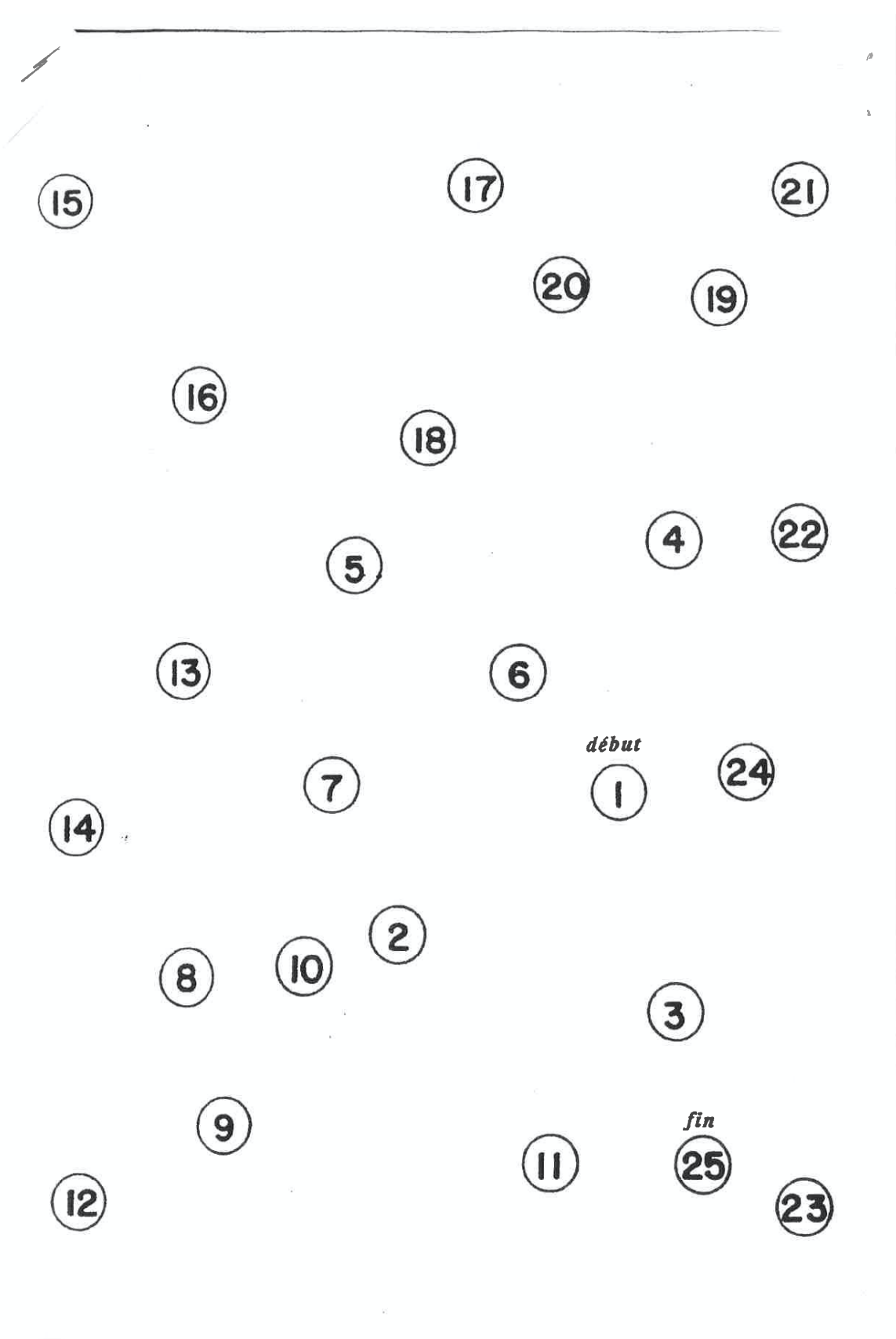
TRAIL-MAKING TEST

TRAIL-MAKING

Partie A

EXEMPLE





Montreal Cognitive assessment (MoCA)

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

NOM :
Scolarité :
Sexe :
Date de naissance :
DATE :

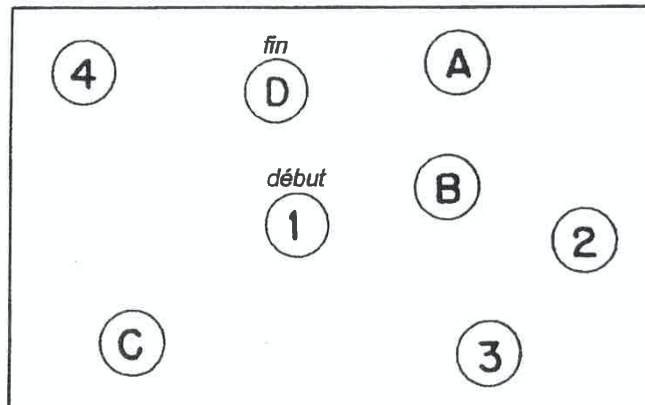
VISUOSPATIAL / EXÉCUTIF						POINTS		
		Copier le cube	Dessiner HORLOGE (11 h 10 min) (3 points)					
[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	___/5	
DÉNOMINATION								
			[]	[]	[]	[]	___/3	
MÉMOIRE		Lire la liste de mots, le patient doit répéter. Faire 2 essais même si le 1er essai est réussi. Faire un rappel 5 min après.	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		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB					___/1	
Soustraire série de 7 à partir de 100.		[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	___/3	
4 ou 5 soustractions correctes : 3 pts, 2 ou 3 correctes : 2 pts, 1 correcte : 1 pt, 0 correcte : 0 pt								
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							
Optionnel	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		

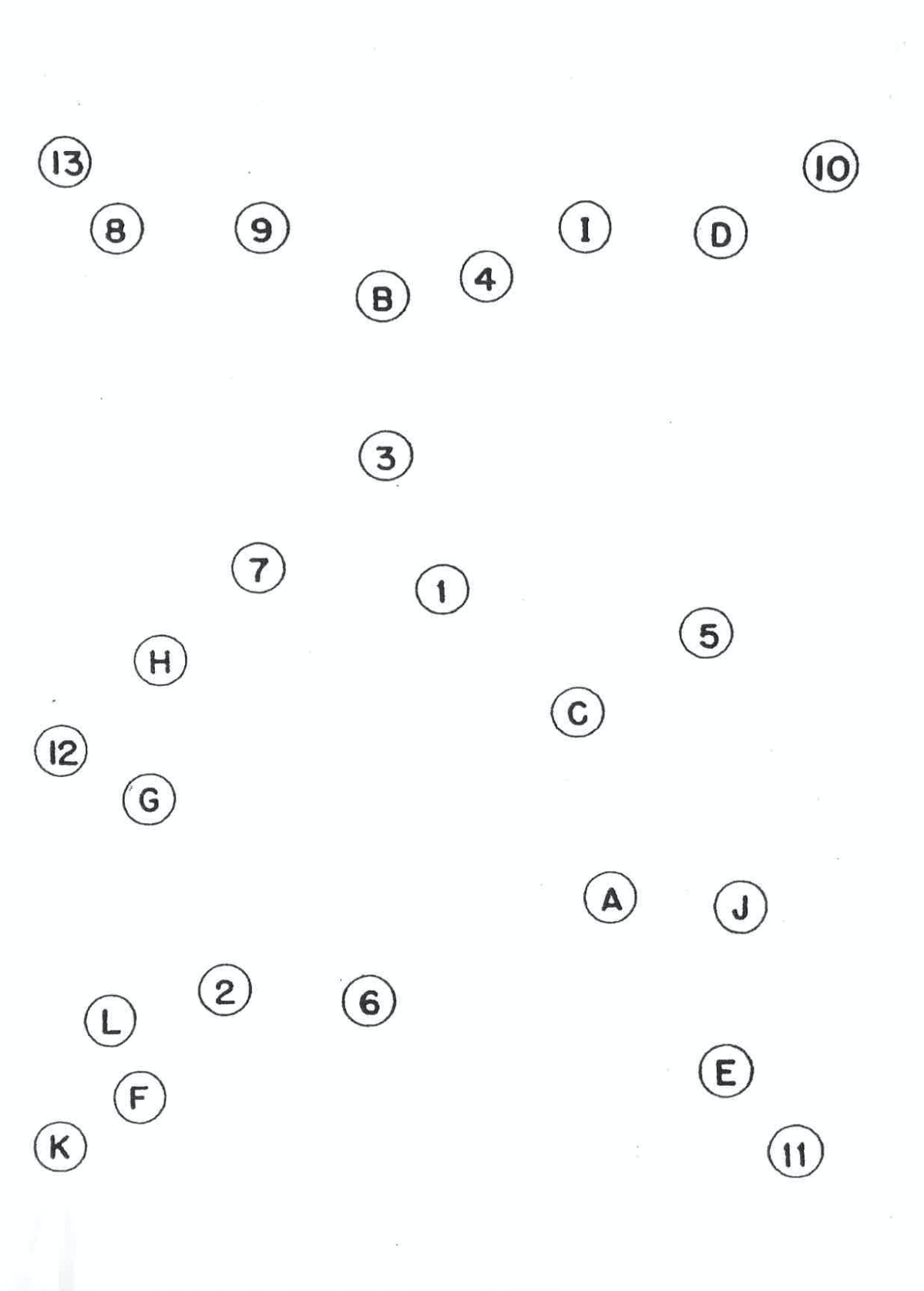
Trail Making Test – B (TMT-B)

TRAIL-MAKING

Partie B

EXEMPLE





Batterie Rapide d'Efficiency Frontale (BREF)

Batterie rapide d'efficacité frontale

Dubois et al. (2000) Neurology 55



Nom: _____

Date: _____

Résultat:

Examineur _____

Domaine	Instruction	Score
1. Similitudes (conceptualisation)	"De quelle façon sont-ils semblables?" "Une banane et une orange..." (en cas d'échec, dire au patient: "Une banane et une orange sont des...", ne pas comptabiliser; ne pas aider le patient pour les deux autres items) "Une table et une chaise..." "Une tulipe, une rose et une marguerite..."	3 réussies: 3 points 2 réussies: 2 points 1 réussie: 1 point Aucune: 0 point
2. Fluidité lexicale (flexibilité mentale)	"Dites le plus grand nombre de mots commençant par la lettre 'S', n'importe quel mot sauf des noms propres ou des prénommes" Si le patient ne dit aucun mot durant les 5 premières secondes, dire "Par exemple, serpent...". S'il arrête durant 10 secondes, le stimuler en disant "n'importe quel mot commençant pas S...". Temps alloué: 60 secondes Correction: les mots répétés ou équivalents (sable et sable-mouvant) ainsi que les prénommes ou les noms propres ne sont pas comptés	10 mots et plus: 3 points 6 à 9 mots: 2 points 3 à 5 mots: 1 point 2 mots ou moins: 0 point
3. Séquences motrices (programmation)	"Regardez attentivement ce que je fais." L'examineur, assis en face du patient, exécute trois fois avec sa main gauche la série de Luria (poing – tranche – plat de la main). "Maintenant, avec votre main droite, faites la même chose, d'abord avec moi et ensuite seul." L'examineur exécute la série trois fois avec le patient et dit ensuite: "Maintenant, faites-le seul."	6 séries réussies seul: 3 points 3 séries réussies seul: 2 points 3 séries réussies avec l'examineur: 1 point Moins de 3 séries avec l'examineur: 0 point
4. Consignes contradictoires (sensibilité à l'interférence)	"Tapez deux coups quand j'en tape un." Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 1-1-1. "Tapez un coup quand j'en tape deux." Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 2-2-2. Ensuite l'examineur tape 1-1-2, 1-2-2, 2-1-2.	Aucune erreur: 3 points Une ou deux erreurs: 2 points Plus de deux erreurs: 1 point 4 erreurs consécutives: 0 point
5. Go – No Go (contrôle inhibiteur)	"Tapez un coup quand je tape un coup." Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 1-1-1. "Ne tapez pas quand je tape deux fois." Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 2-2-2. Ensuite l'examineur tape 1-1-2, 1-2-2, 2-1-2.	Aucune erreur: 3 points Une ou deux erreurs: 2 points Plus de deux erreurs: 1 point 4 erreurs consécutives: 0 point
6. Comportement de préhension (autonomie environnementale)	"Ne prenez pas mes mains" L'examineur est assis en face du patient. Placez les mains du patient sur ses genoux, paume vers le haut. Sans dire un mot et sans regarder le patient, l'examineur place ses mains près de celles du patient et touche les paumes des deux mains pour vérifier s'il les prend spontanément. Si le patient les prend spontanément, l'examineur refait un essai après avoir dit: "Maintenant, ne prenez pas mes mains."	Ne prend pas les mains de l'examineur: 3 points Hésite et demande ce qu'il doit faire: 2 points Prend les mains sans hésitations: 1 point Prend les mains même au deuxième essai: 0 point

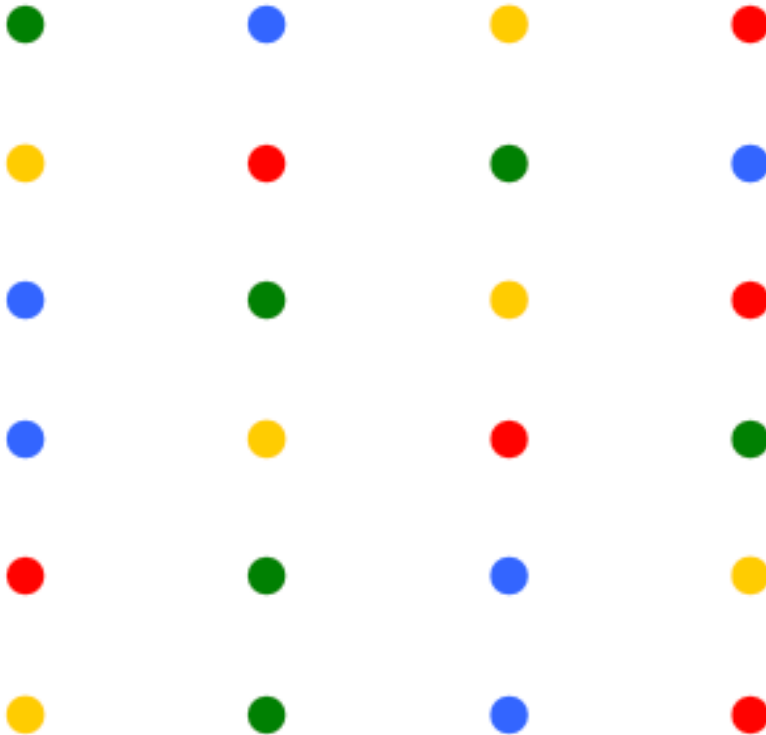
Test du Stroop Victoria – Adaptation francophone (Stroop)

Test du Stroop Victoria - Adaptation francophone

Matériel, consignes, procédure de cotation et données normatives (Novembre 09)

Planche : 1 – Couleurs (C)

EXEMPLE :



Test du Stroop Victoria - Adaptation francophone
Matériel, consignes, procédure de cotation et données normatives (Novembre 09)

Planche : 2 – Mots (M)

EXEMPLE :

MAIS POUR DONC QUAND

QUAND MAIS POUR DONC

DONC QUAND MAIS POUR

DONC POUR QUAND MAIS

POUR DONC MAIS QUAND

MAIS POUR DONC QUAND

POUR QUAND MAIS DONC

Test du Stroop Victoria - Adaptation francophone
Matériel, consignes, procédure de cotation et données normatives (Novembre 09)

Planche : 3 – Interférence (I)

EXEMPLE :

JAUNE ROUGE VERT BLEU

BLEU JAUNE ROUGE VERT

VERT BLEU JAUNE ROUGE

VERT ROUGE BLEU JAUNE

ROUGE VERT JAUNE BLEU

JAUNE ROUGE VERT BLEU

ROUGE BLEU JAUNE VERT

Test du Stroop Victoria - Adaptation francophone
Matériel, consignes, procédure de cotation et données normatives (Novembre 09)

Nom :

Prénom :

Date :

PLANCHE 1 - COULEURS (C)		PLANCHE 2 - MOTS (M)		PLANCHE 3 - INTERFERENCE (I)	
EXEMPLE	Jaune Vert Bleu Rouge	Vert (M) Bleu (P) Rouge (D) Jaune (Q)	Bleu (J) Vert (R) Rouge (V) Jaune (B)		
TEST	Vert Bleu Jaune Rouge	TEST	TEST	TEST	TEST
	Jaune Rouge Vert Bleu	Vert (Q) Bleu (M) Jaune (P) Rouge (D)	Bleu (J) Jaune (R) Rouge (V)	Vert (B) Bleu (J) Jaune (R) Rouge (V)	Rouge (V) Jaune (B)
	Bleu Vert Jaune Rouge	Jaune (D) Rouge (Q) Vert (M) Bleu (P)	Bleu (V) Rouge (B) Vert (J) Bleu (R)	Jaune (V) Rouge (B) Vert (J) Bleu (R)	Bleu (R)
	Bleu Jaune Rouge Vert	Bleu (D) Vert (P) Jaune (Q) Rouge (M)	Bleu (V) Vert (R) Jaune (B) Rouge (J)	Bleu (R) Jaune (V) Rouge (J) Vert (B)	Rouge (J)
	Rouge Vert Bleu Jaune	Bleu (P) Jaune (D) Rouge (M) Vert (Q)	Rouge (J) Vert (R) Bleu (V) Jaune (B)	Rouge (J) Vert (R) Bleu (V) Jaune (B)	Vert (B)
	Jaune Vert Bleu Rouge	Jaune (P) Vert (Q) Bleu (M) Rouge (D)	Jaune (R) Vert (B) Bleu (J) Rouge (V)	Jaune (R) Vert (B) Bleu (J) Rouge (V)	Rouge (V)

TABLEAU RECAPITULATIF

	PLANCHE Couleur (C)		PLANCHE Mots - (M)		PLANCHE Interférence - (I)	
	Note brute	Norme	Note brute	Norme	Note brute	Norme
Temps						
Erreurs corrigées		*		*		
Erreurs non-corrigées		*		*		
Erreurs totales		*		*		

(*) la production d'une seule erreur est considérée comme statistiquement anormale aux Planches 1 (C) et 2 (M) puisque la grande majorité des participants contrôlés (respectivement 94% et 95%) ne commettent aucune erreur.

Note brute Norme

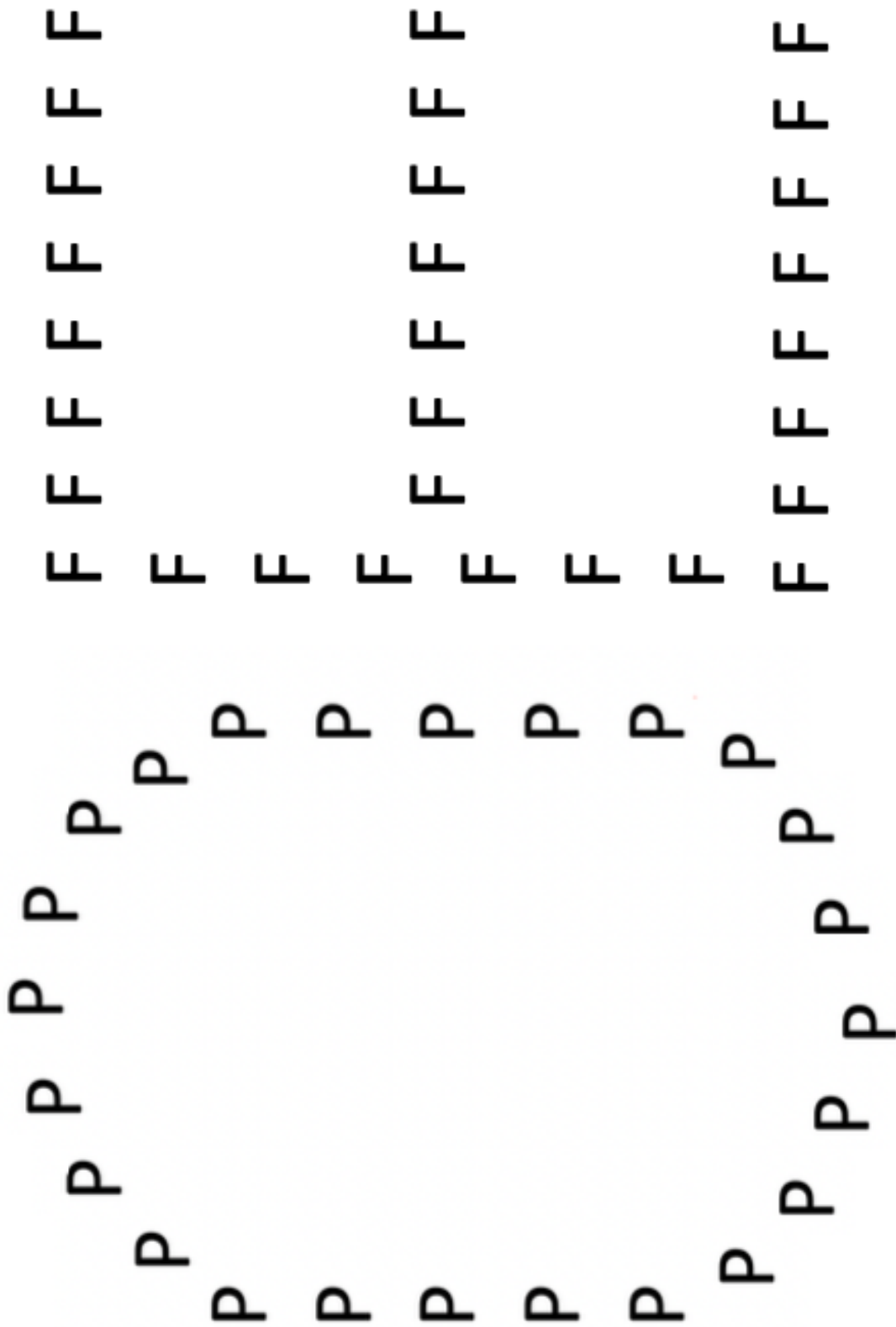
Indice IF : Temps M / Temps C

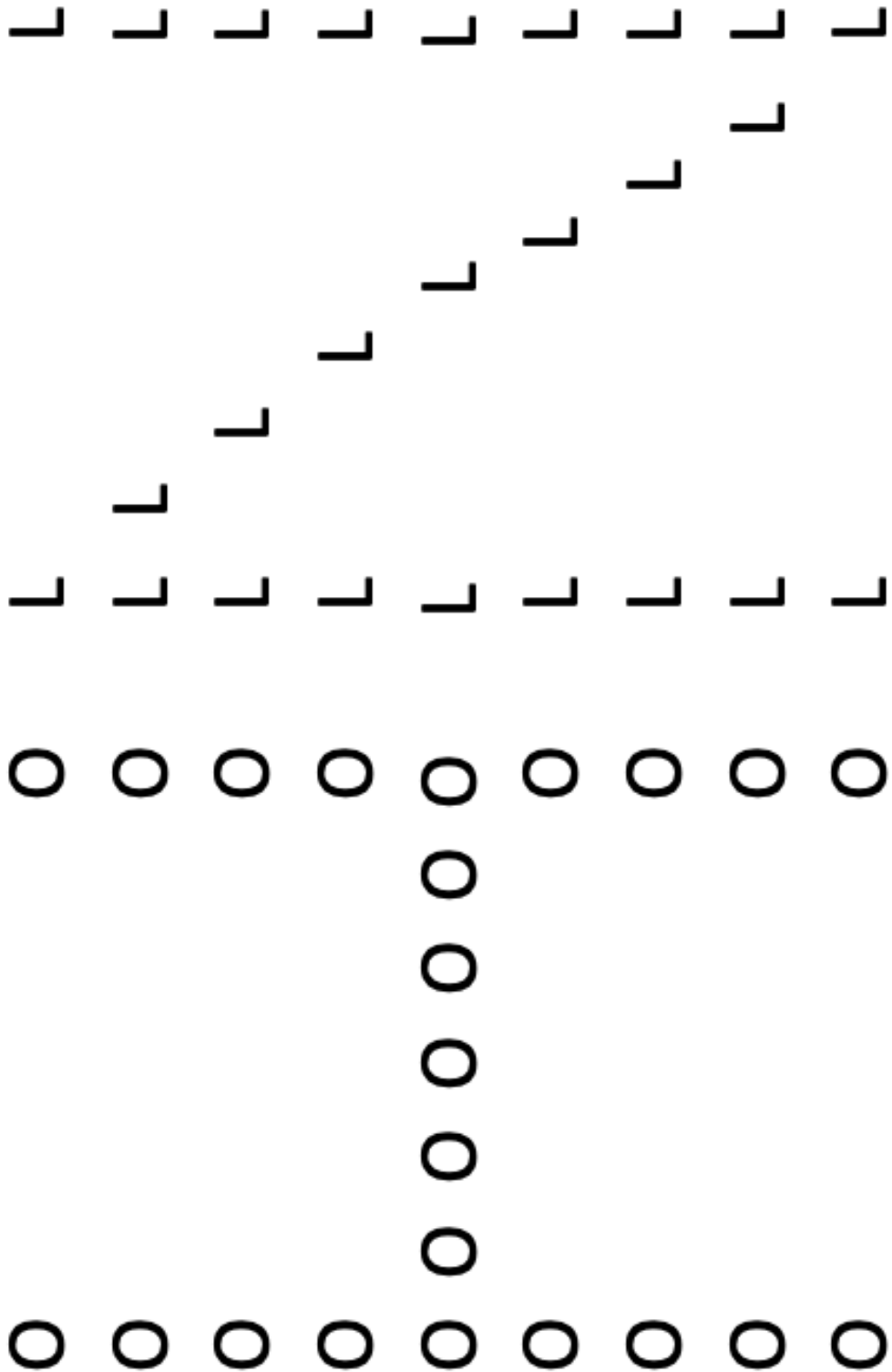
Indice IF : Temps I / Temps C

Les lettres de NAVON

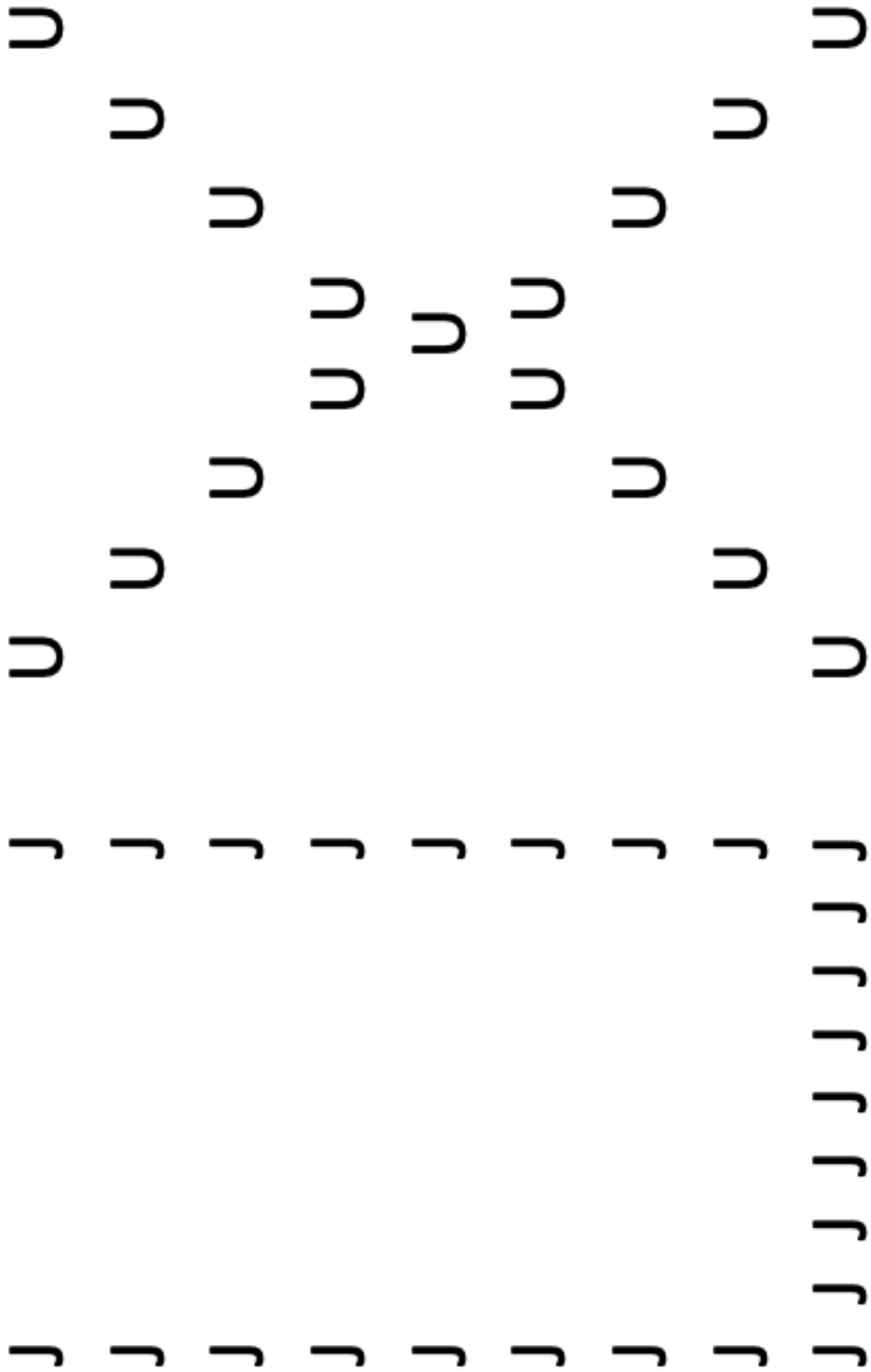
z z
z z
z z
z z
z z
z z z z z z z z

s s s s s s s s s
s
s
s
s
s
s
s
s s s s s s s s

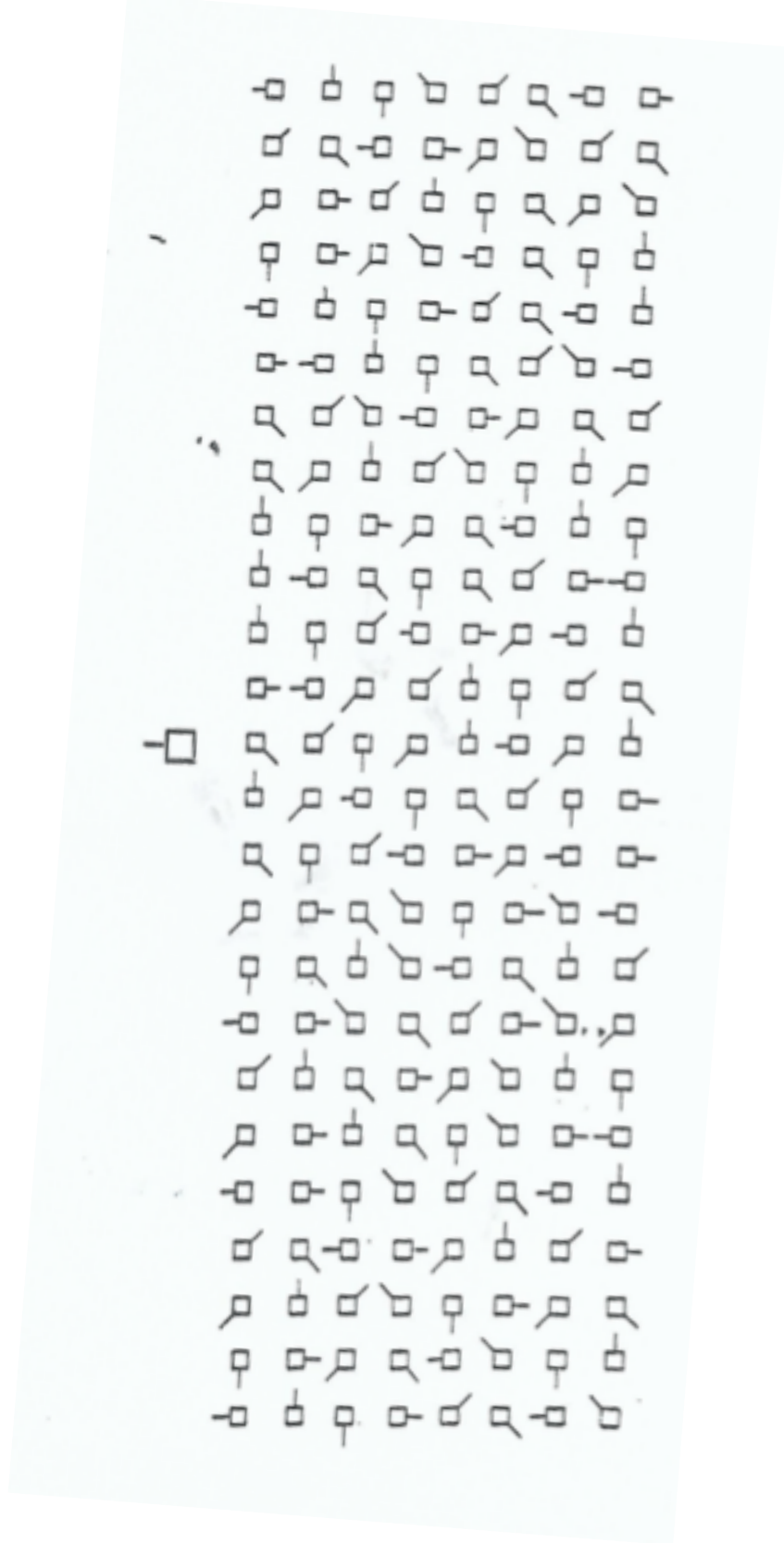




A A A A A A
A A A A A A A A
D D D D D D D D D D D D D D D D



Test des deux barrages de Zazzo (Zazzo)



Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

KEY

(÷	┌	┐	└	>	+)	÷
1	2	3	4	5	6	7	8	9

(└	÷	(┌	>	÷	┐	(>	÷	(>	(÷

┐	>	(÷	└	>	┌	(÷	>	÷	┐	┌)

┐	└	+)	(┌	+	┐)	└	÷	÷	┌	┐	+

÷	┐	└	(>	┐	(└	>	+	÷)	┌	>	┐

÷	└)	┌	>	+	┐	└	÷	┌	+	÷	÷)	(

>	÷	+	÷	┌	>	┐	÷	(+	└	└	>)	┐

÷)	+	÷	┌	+)	└	(÷	÷	(┐	┌	>

└	÷	(>	┐	÷	(>	÷	+	┌	└	┐)	÷

KEY A

(÷	┌	Γ	≠	>	+)	÷
1	2	3	4	5	6	7	8	9

(≠	÷	(┌	>	÷	Γ	(>	÷	(>	(÷
1	5	2	1	3	6	2	4	1	6	2	1	6	1	2

Γ	>	(÷	≠	>	┌	Γ	(÷	>	÷	Γ	┌)
4	6	1	2	5	6	3	4	1	2	6	9	4	3	8

Γ	≠	+)	(┌	+	Γ)	≠	÷	÷	┌	Γ	+
4	5	7	8	1	3	7	4	8	5	2	9	3	4	7

÷	Γ	≠	(>	Γ	(≠	>	+	÷)	┌	>	Γ
2	4	5	1	6	4	1	5	6	7	9	8	3	6	4

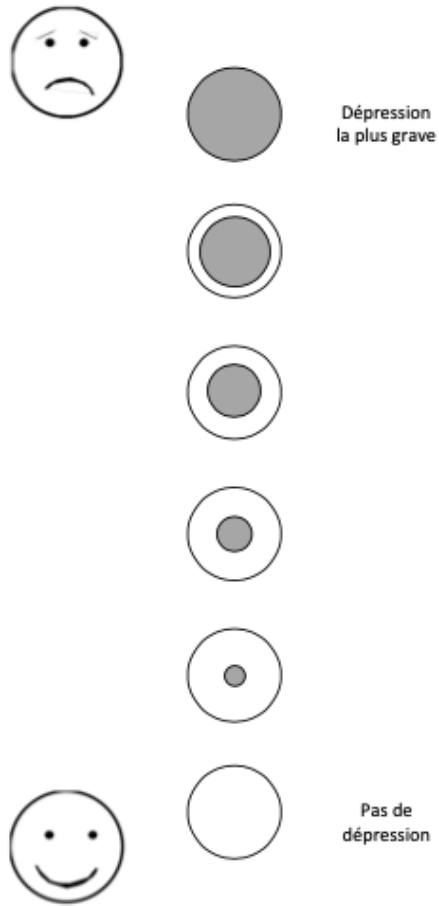
÷	≠)	┌	>	+	Γ	≠	÷	┌	+	÷	÷)	(
9	5	8	3	6	7	4	5	2	3	7	9	2	8	1

>	÷	+	÷	┌	>	Γ	÷	(+	÷	≠	>)	Γ
6	9	7	2	3	6	4	9	1	7	2	5	6	8	4

÷)	+	÷	┌	+)	≠	(÷	÷	(Γ	┌	>
2	8	7	9	3	7	8	5	1	9	2	1	4	3	6

≠	÷	(>	Γ	÷	(>	÷	+	┌	≠	Γ)	÷
5	2	1	6	4	2	1	6	9	7	3	5	4	8	9

The Depression Intensity Scale Circles (DISCs)



Échelle visuelle analytique anxiété



Test du Zoo

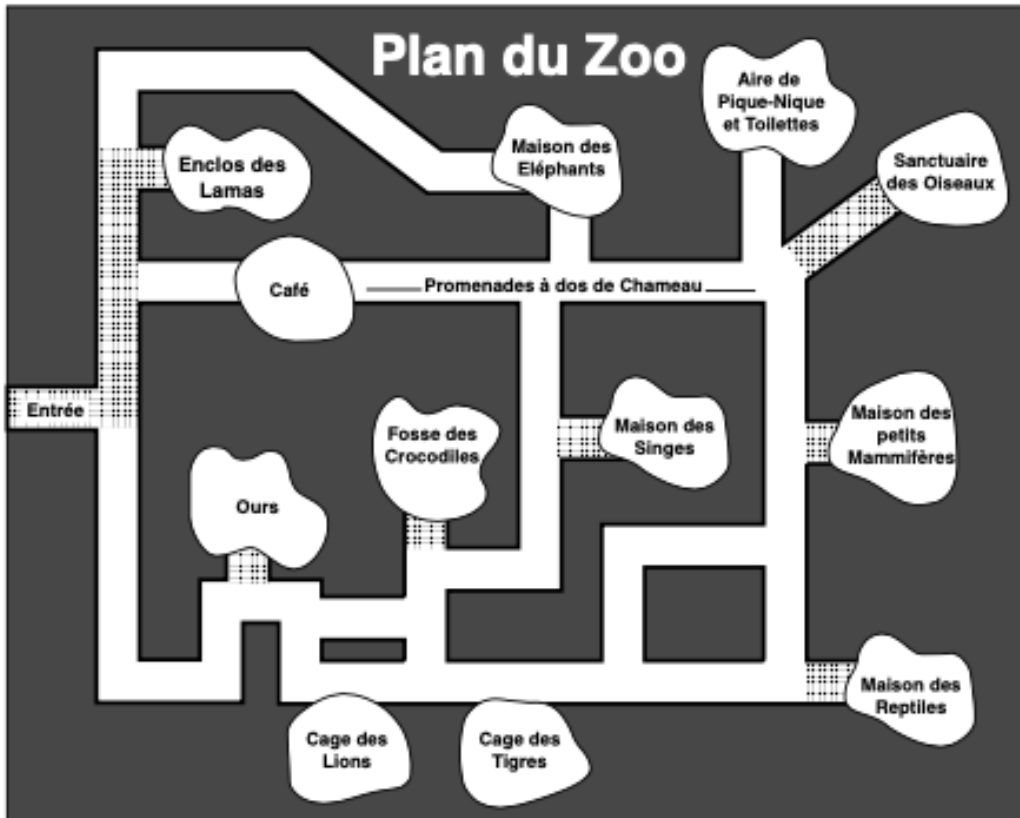
Test du plan du Zoo Version 1 Règles

Imaginez que vous allez visiter un zoo. Votre tâche consiste à planifier un chemin pour visiter les animaux suivants (pas nécessairement dans l'ordre :

- La maison des Eléphants
- La cage aux Lions
- L'enclos des Lamas
- Le Café
- Les Ours
- Le sanctuaire des Oiseaux.

En planifiant votre chemin obéissez aux règles suivantes :

- commencez à **l'entrée** et finissez avec un **pique-nique**
- vous devez utiliser les **chemins ombragés autant de fois que vous le voulez mais ceux qui ne le sont pas une seule fois**
- vous ne devez faire qu'**une seule promenade à dos de chameau**.



Test du Zoo Version 2

Règles

Imaginez que vous allez visiter un zoo. Votre tâche consiste à organiser un itinéraire afin de visiter les endroits suivants dans cet ordre :

1. De l'Entrée allez visiter l'Enclos des Lamas.
2. De l'Enclos des Lamas visitez la Maison des Eléphants.
3. Après avoir visité les Eléphants allez au Café pour un rafraîchissement.
4. Du Café allez voir les Ours.
5. Visitez les Lions après les Ours.
6. Depuis les Lions rendez vous au Sanctuaire des Oiseaux.
7. Finalement, terminez votre visite par un Pique-nique.

En planifiant votre itinéraire vous devez obéir aux règles suivantes :

- Commencez à L'Entrée et finissez à L'Aire de Pique-nique.
- Vous pouvez utiliser les chemins ombragés autant de fois que vous le souhaitez, mais une seule fois ceux qui ne le sont pas.
- Vous ne pouvez faire qu'une seule promenade à dos de chameau.

