



**HAL**  
open science

## Prévalence des troubles neuro-cognitifs à 6 mois d'un accident vasculaire cérébral. L'étude GRECOG Vasc

Mélanie Barbay

► **To cite this version:**

Mélanie Barbay. Prévalence des troubles neuro-cognitifs à 6 mois d'un accident vasculaire cérébral. L'étude GRECOG Vasc. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01239895

**HAL Id: dumas-01239895**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01239895>**

Submitted on 4 Jan 2016

**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.

**Université de Picardie – Jules Verne**

**UFR de Médecine d'Amiens**

Année 2015

Thèse n°2015–137

**PREVALENCE DES TROUBLES NEURO-COGNITIFS**  
**A 6 MOIS D'UN ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL.**  
**L'ETUDE GRECOG VASC**

**Directeur de thèse :** Monsieur le Professeur Olivier Godefroy

Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Neurologie

Présentée et soutenue publiquement

Le 6 Octobre 2015

Par

**Mélanie Barbay**

**Membres du Jury :**

**Président du Jury :** Monsieur le Professeur Godefroy

**Asseseurs :** Monsieur le Professeur Chabriat

Monsieur le Professeur Macron

Monsieur le Professeur Krystkowiak

Monsieur le Professeur Constans

Madame Martine Roussel



Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY  
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
(Neurologie)  
Chef du service de Neurologie d'Amiens  
Pôle « autonomie »

Monsieur le Professeur,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir accordé votre confiance pour mener à bien ce travail. La qualité de votre encadrement et vos remarques m'ont beaucoup apporté. C'est avec une profonde reconnaissance que je vous remercie de m'avoir donné goût à la recherche clinique, un monde qui m'était abstrait mais qui s'est révélé être un complément essentiel à ma vie professionnelle.

Monsieur le Professeur Hugues CHABRIAT

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Neurologie)

Chef du service de Neurologie à l'hôpital Lariboisière

Monsieur le Professeur,

Je vous remercie très sincèrement d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse et d'avoir fait le déplacement à Amiens. Merci également pour votre accueil chaleureux au sein de votre service, ce fut un réel plaisir d'apprendre à vos côtés et de travailler avec votre équipe.

Monsieur le Professeur Jean-Michel MACRON

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Physiologie)

Chef du Service Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux

Pôle Autonomie

Monsieur le Professeur,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'être membre du jury de cette thèse. Je vous remercie également pour les enseignements que vous avez pu m'apporter au cours de ma formation.

Monsieur le Professeur Pierre KRYSTKOWIAK

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Neurologie)

Assesseur du 2<sup>ème</sup> cycle

Monsieur le Professeur,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse, ainsi que de votre enseignement qui m'a beaucoup apporté lors de mon internat.

Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Radiologie et Imagerie médicale)

Pôle Imagerie

Monsieur le Professeur,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'être membre du jury de cette thèse. Je vous remercie également d'avoir accepté de collaborer à ce projet, et de m'avoir fait partager votre enthousiasme pour la neuro-radiologie.



Madame Martine ROUSSEL

Docteur en Psychologie

(Neuropsychologie)

Martine,

Je te remercie m'avoir fait l'honneur d'être membre du jury de cette thèse, mais également d'avoir suscité mon intérêt pour la neuropsychologie et la recherche clinique. Ce fut un plaisir de travailler avec toi et d'apprendre à travers nos discussions.

## REMERCIEMENT

Merci à ma famille, pour tout votre amour.

A mon frère : merci de m'avoir toujours soutenue et encouragée, tu sais que je t'admire et que je serai toujours fière de toi.

A mes parents : merci Maman d'être mon meilleur soutien et d'être toujours là pour moi, merci pour tout ce que tu m'as appris et pour les valeurs que tu m'as transmises. Merci Papa pour ton courage, qui m'a montré qu'il faut savoir persévérer et se battre pour réussir. J'espère que vous serez fiers de moi aujourd'hui.

A mes grands-parents : merci Mémé pour tout ton amour et ton réconfort (« on te t'aime »). Merci Pépé de m'avoir transmis cette capacité de t'émerveiller pour les petites choses du quotidien.

Merci à Jean-Charles, pour m'avoir réconfortée dans les moments de déprime, pour ces moments partagés à essayer de profiter de chaque instant et nos escapades dans des petits coins de paradis. Je remercie aussi toute ta famille, notamment Geoffrey pour ton soutien et ton écoute.

Merci à Tiffany, pour ta joie de vivre communicative, je suis très contente que tu sois rentrée dans notre famille.

Sans oublier Sanka et Tigrou...

Merci tout particulièrement aux personnes qui m'ont aidée à faire de la neurologie mon métier :

A mes chefs : Merci à Céline d'être une véritable amie, pour ton aide et ton soutien. Merci à Audrey d'avoir éclairé mon Internat sous le ciel picard par ta joie de vivre et ton énergie. Merci aussi à Lucie, Claire, Mathieu, Daniela, Mélissa et aussi Bertille et Philippe pour m'avoir fait partager votre passion.

Au Dr Roos-Weil, merci de votre gentillesse, de m'avoir fait partager votre amour de la Neurologie et de m'avoir conforté à faire de la neurologie mon métier. Merci à toute l'équipe

de Compiègne et en particulier Manu pour ta bonne humeur, Mélanie pour ton soutien et tes conseils, et aussi à Pierre-Yves et au Dr Husein.

Merci aussi au Dr Bugnicourt pour avoir suscité mon intérêt pour la Neurologie Vasculaire et de m'avoir donné de la rigueur dans mon travail, ainsi que Candice pour ta gentillesse.

A mes co-internes : Merci à Simone pour ces bons moments aux explos et pour avoir partagé cette dernière ligne droite avec moi, Anaïs pour ta bonne humeur, Yassine pour ta sérénité sans oublier Julie pour ton énergie. Merci aussi à Dimitri, François et Coralie (grâce à vous j'ai survécu à mon 1<sup>er</sup> stage). Merci aussi à tous les internes de Neuro avec qui je n'ai pas eu la chance de partager mon internat. Je remercie en particulier Lina, pour ton amitié et ton grand soutien, et je te souhaite pleins de bonnes choses dans cette nouvelle voie.

A toute l'équipe paramédicale du service de Neurologie du CHU d'Amiens (Neuro Vascul et Neuro Gé), aux infirmières d'HDJ (en particulier Françoise) et à celle des EFSN : merci pour votre bonne humeur.

Merci Hassan pour ta précieuse aide.

Merci aussi aux neuropsychologues, en particulier à Virginie et Sandrine pour leur gentillesse et leur aide.

Et à tous ceux et celles qui me sont chers, merci d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui.

## TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION.....	13
1. Généralités.....	13
2. Objectif.....	14
II. ETUDE 1 : REVUE SYSTEMATIQUE ET META-ANALYSE DE LA PREVALENCE DES TROUBLES NEURO-COGNITIFS POST-AVC DANS LES COHORTES HOSPITALIERES.....	15
1. Méthodes.....	15
2. Résultats.....	16
2.1 Caractéristiques des études sélectionnées.....	16
2.2 Méta-analyse.....	17
3. Discussion.....	23
III. ETUDE 2 : ETUDE GRECOG-VASC.....	25
1. Méthodes.....	25
1.1. Population.....	25
1.1.1 Patients.....	25
1.1.2 Population contrôle.....	25
1.2 Visite de pré-inclusion.....	26
1.3 Visite à 6 mois post-AVC.....	27
1.3.1 Consultation neurologique.....	27
1.3.2 Bilan neuropsychologique.....	28
1.4 Analyse statistique.....	28
1.5 Imagerie cérébrale.....	29
1.5.1 Technique.....	29

1.5.2 Analyse visuelle.....	29
2. Résultats.....	32
2.1 Données démographiques et cliniques de la cohorte.....	32
2.2 Données d'imagerie descriptives.....	36
2.3 Prévalence des troubles neurocognitifs totaux à 6 mois post-AVC.....	37
2.4 Profils des troubles neurocognitifs et prévalence de la dépression et de l'anxiété.....	38
3. Discussion.....	39
IV. CONCLUSION.....	41
V. REFERENCES.....	42
VI. ANNEXES.....	49

## I. INTRODUCTION

### 1. Généralités

Les troubles cognitifs consécutifs à un infarctus ou une hémorragie cérébrale sont fréquents, rapportés chez 40 à 50% des survivants à un accident vasculaire cérébral (AVC). Quel que soit leur sévérité, la présence de troubles cognitifs post-AVC a une incidence fonctionnelle, exposant à un sur-risque de perte d'autonomie et d'institutionnalisation [1-4] et un déclin de la qualité de vie [5]. Ces troubles majorent également le risque de récurrence d'évènement vasculaire majeur et de décès [6-8]. Leur diagnostic est donc un véritable enjeu de santé publique.

Les études pionnières estimant la prévalence des troubles neurocognitifs post-AVC dans des cohortes hospitalières ont débuté il y a une vingtaine d'années et ont montré des résultats très hétérogènes concernant la fréquence des troubles neurocognitifs majeurs (i.e., démence) et des troubles neurocognitifs légers. Concernant les troubles cognitifs majeurs, qui ont été les plus étudiés, une méta-analyse a montré la large étendue de la prévalence, variant de 7,4% pour les études de populations communautaires avec un premier AVC et indemnes de troubles cognitifs préalables, à 41,3% pour les cohortes hospitalières incluant aussi les patients avec AVC récidivants et troubles neurocognitifs majeurs préalables [9]. Pour les cohortes hospitalières, cette méta-analyse retient une prévalence de troubles cognitifs majeurs pré-AVC à 10% auxquels il faut ajouter 10% de troubles majeurs en cas de premier AVC et 30% en cas d'AVC récurrent [9]. Les troubles cognitifs légers ont été rapportés dans les cohortes hospitalières avec une prévalence variant de 5,5% [10] à 64,6% [11].

La large variabilité de la prévalence des troubles cognitifs post-AVC est liée à de multiples facteurs. La nature de la cohorte (hospitalière ou communautaire), le type d'AVC et le délai post-AVC sont les facteurs les plus étudiés et jouent un rôle central dans les troubles cognitifs majeurs [12;9]. D'autres facteurs ont été moins étudiés et concernent les critères diagnostiques de troubles cognitifs vasculaires, l'évaluation cognitive et l'analyse des performances cognitives. Parmi les critères diagnostiques de troubles cognitifs majeurs d'origine vasculaire, ceux du NINDS-AIREN [13] ont été les plus utilisés. Le choix de critères diagnostiques influence la prévalence des troubles neurocognitifs post-AVC. Par exemple, une étude a montré qu'il existait une variabilité de l'estimation de la prévalence des troubles neurocognitifs en fonction des critères diagnostiques utilisés au sein de patients CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy), avec une sensibilité variant de 90% pour les critères du NINDS-AIREN modifié [14], 79% pour ceux du Diagnostic and Statistical Manual of Mental

Disorders 4<sup>ème</sup> édition (DSM IV) [15] à 45% pour ceux du NINDS-AIREN standard [13;16]. Plus récemment les critères de troubles cognitifs d'origine vasculaire VASCOG [17] ont été proposés. Ils intègrent la terminologie du DSM V [18] où schématiquement le trouble neurocognitif est dit « majeur » (i.e., démence des critères antérieurs) si le déficit cognitif entraîne un retentissement sur l'autonomie (et ce quel que soit les performances mnésiques) et « léger » (i.e., trouble cognitif léger des critères antérieurs) si l'autonomie est préservée (et ce quel que soit la plainte du patient pourvu que son statut cognitif constitue un motif de préoccupation). Les critères diagnostiques de l'origine vasculaire du trouble cognitif reposent principalement sur l'association d'arguments cliniques (soit déficit cognitif lié à un AVC, soit profil de déficits cognitifs dominés par l'atteinte dysexécutive associés à des troubles spécifiques de marche, sphinctériens ou comportementaux) et la démonstration de lésions vasculaires spécifiques en imagerie [17]. L'évaluation cognitive est maintenant standardisée reposant sur la batterie du protocole d'harmonisation des standards [19]. Les modalités d'analyse des performances cognitives restent peu standardisées alors que cela influence particulièrement l'estimation de la prévalence des troubles [20].

L'ensemble des travaux antérieurs montrent donc que la prévalence des troubles cognitifs post-AVC reste encore mal connue, notamment en ce qui concerne les troubles légers, en partie en raison de disparités méthodologiques auxquelles peuvent être maintenant opposées de nouveaux critères diagnostiques, la standardisation de l'évaluation et des procédures validées d'analyse des performances cognitives.

## **2. Objectif**

Notre travail a pour objectif global de préciser la prévalence des troubles neurocognitifs post-AVC dans les cohortes hospitalières. A cette fin, nous avons effectué deux études : la première étude consistait en une revue de la littérature avec méta-analyse afin d'évaluer la prévalence des troubles neurocognitifs légers et majeurs post-AVC. La seconde étude avait pour objectif principal de rapporter la fréquence des troubles neurocognitifs post-AVC dans la population française du protocole d'harmonisation des standards; les objectifs secondaires étaient de définir les profils des troubles neurocognitifs et la prévalence de la dépression et de l'anxiété.

# I. ETUDE 1 : REVUE SYSTEMATIQUE ET META-ANALYSE DE LA PREVALENCE DES TROUBLES NEURO-COGNITIFS POST-AVC DANS LES COHORTES HOSPITALIERES

## 1. Méthodes

Notre revue de la littérature a sélectionné les articles en anglais évaluant prospectivement les cohortes hospitalières de patients consécutifs évalués après la phase aigüe d'un accident ischémique cérébral (AIC) ou d'une hémorragie intracérébrale (HIC) avec une batterie neuropsychologique afin de déterminer la prévalence des troubles neurocognitifs légers ou majeurs ou les deux. Cela fut effectué grâce à une recherche sur la base MedLine avec les mots clés suivants : *((human[MeSH ] ) AND adult[MeSH])) AND (((((cohort studies[MeSH Terms] OR group\*[title/abstract])) AND (cognit\*[Title] OR neuropsychol\*[Title] OR dement\*[Title] OR MCI[Title/Abstract])) AND ((stroke[Title/Abstract]) OR (cerebral[Title/Abstract] AND infarct[Title/Abstract]) OR (cerebral[Title/Abstract] AND hemorrhag\*[Title/Abstract]) OR (cerebral[Title/Abstract] AND ischem\*[Title/Abstract]))) AND ("1990/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))*. En outre, toutes les publications ont été recherchées par analyse de proche en proche et par la recherche des citations. Cela conduisit à l'identification de 266 publications qui ont été sélectionnées sur la base des critères d'inclusion suivants : (1) cohorte hospitalière de patients consécutifs (2) évalués > 1 mois après la phase aigüe d'un AVC parenchymateux (3) par une batterie de tests neuropsychologiques (4) interprétés en référence à des critères spécifiés de troubles neurocognitifs légers ou majeurs et (5) dont la présentation des résultats permettait de préciser exactement le nombre de patients évalués par statut (troubles neurocognitifs légers et troubles neurocognitifs majeurs). Nous avons relevé les informations suivantes : âge moyen, sex-ratio, proportion de faible niveau scolaire (défini par illettrisme ou niveau scolaire primaire ou selon la définition des auteurs), type d'AVC, le délai d'évaluation post-AVC, inclusion ou non de patients avec récurrence d'AVC et le cas échéant leur prévalence, exclusion ou non des patients présentant des troubles neurocognitifs antérieurs à l'AVC et le cas échéant leur prévalence, nombre de patients évalués par une batterie neuropsychologique au sein de la cohorte, seuils utilisés pour l'interprétation des tests cognitifs, l'utilisation de normes publiées ou calculées par rapport à une population contrôle de référence (et dans ce cas la taille de cette population contrôle) et la mention des procédures contrôlant le taux de faux-positifs (regroupement des scores cognitifs par domaine, utilisation de scores globaux notamment), critères diagnostiques des troubles neurocognitifs légers et majeurs, la prévalence des troubles neurocognitifs légers, majeurs et totaux (i.e., légers + majeurs).



## Statistiques

Nous avons examiné la prévalence des troubles cognitifs des troubles légers, majeurs et totaux (i.e., légers + majeurs), en analysant toutes les études sélectionnées, soit 11 études pour les troubles cognitifs totaux et les troubles cognitifs légers et 17 études pour les troubles cognitifs majeurs. Afin de définir la répartition des troubles cognitifs totaux entre troubles légers et majeurs, les 3 mêmes méta-analyses (troubles cognitifs post-AVC totaux, légers et majeurs) furent répétées dans un second temps sur les 10 études ayant systématiquement évalué dans la même population les troubles totaux, légers et majeurs.

L'hétérogénéité de la prévalence entre les différentes études a été évaluée à l'aide de l'indice  $I^2$  (où une valeur de  $I^2 > 50\%$  témoigne d'une forte hétérogénéité) et du test Q (où une valeur de  $p \leq 0.05$  du test Q permet de conclure à une hétérogénéité statistiquement significative) [21]. Afin de contrôler l'effet de la présence éventuelle d'une forte hétérogénéité, un modèle à effets aléatoires a été utilisé pour estimer la prévalence finale ainsi que l'intervalle de confiance à 95% de cette prévalence. Les prévalences individuelles de chaque étude et la prévalence finale sont représentées dans un graphique de type « Forest plot ». La méthode d' Egger [22] a permis de tester la présence d'un potentiel biais de publication à l'aide de graphique d'asymétrie (« funnel plot »). L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel R version 3.1.0.

## **2. Résultats**

### 2.1 Caractéristiques des études sélectionnées

L'analyse de la littérature a sélectionné 18 études (Tableau 1). L'âge moyen (moyenne pondérée) des patients était de 65,8 ans avec une légère prédominance masculine (56%), un faible niveau scolaire pour 41,5% des patients en moyenne. La moitié des études (9/18) excluait les troubles cognitifs préalables à l'AVC. Le délai moyen d'évaluation post-AVC était de 13,4 mois. La présence d'une récurrence d'AVC constituait un critère d'exclusion dans 8 études, avec un taux moyen de récurrence pour les 10 autres études de 16,3%. Les critères diagnostiques de troubles cognitifs légers et majeurs étaient précisés dans 17 des 18 études. Pour les troubles légers, ils étaient dominés par les critères de Winblat-Petersen [23] utilisés dans 6 études, les critères de troubles légers d'origine vasculaire étaient ceux de la Canadian Study of Health and Ageing (CSHA) [2] dans 4 études, 1 étude avait utilisé les critères de Narasimhalu [24] et une autre étude n'avait pas précisé les critères utilisés ; les critères de démence étaient ceux du DSM dans 13 études. Les critères de l'origine vasculaire de la démence étaient ceux du NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and

Stroke et l'Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) [13] dans 9 études, ceux du VASCOG [17] dans 1 étude, de l'International Statistical Classification of Diseases 10th revision [25] dans 3 études, et 3 études utilisés également les critères de démence du NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) [26]. Le seuil de déficit cognitif aux tests était inférieur ou égal à 1,5 DS (ou 5<sup>o</sup> percentile) pour 8 études, égal à 1 DS ou au 10<sup>o</sup> percentile pour 4 études, et non précisé pour 6 études. Le score seuil utilisait les normes publiées dans 8 études ; dans les 10 études restantes le seuil avait été défini sur une population témoin dont l'effectif était précisé dans 5 études dont deux seulement dépassent 500 témoins (539 pour l'une et 3012 pour l'autre). Les mesures prises pour contrôler le taux de faux-positifs étaient présentes dans 8 études.

## 2.2 Méta-analyse

Les estimations de prévalence des troubles cognitifs totaux, légers et majeurs variaient nettement entre études ce dont témoignait l'indice d'hétérogénéité > 95% dans les 3 méta-analyses. Les analyses de toutes les études disponibles (n=11 études pour troubles cognitifs totaux, légers et n=18 études pour troubles cognitifs majeurs) estimaient la prévalence des troubles cognitifs post-AVC à 52% (IC95%: 42-62%) pour les troubles cognitifs totaux (Figure 1), 40,3% (IC95%: 29,1-51,5%) pour les troubles cognitifs légers (Figure 2) et 18,4% (IC95%: 13,5-23,3%) pour les troubles cognitifs majeurs (Figure 3). A l'examen des graphes d'asymétrie (funnel plot, Annexe 1), il n'y avait pas d'asymétrie significative suggérant un biais à l'exception toutefois des troubles majeurs où les études montrant la plus faible prévalence des troubles majeurs avaient les effectifs les plus élevés. Les chiffres de prévalence étaient très proches lorsque la méta-analyse ne concernait que les 10 études ayant systématiquement évalué dans la même population les troubles totaux (53,8%; IC95%: 43,4-64,2%) (Figure 4), légers (40%; IC95%: 27,9-52,2%) (Figure 5) et majeurs (13,3%; IC95%: 8,6-18%) (Figure 6).

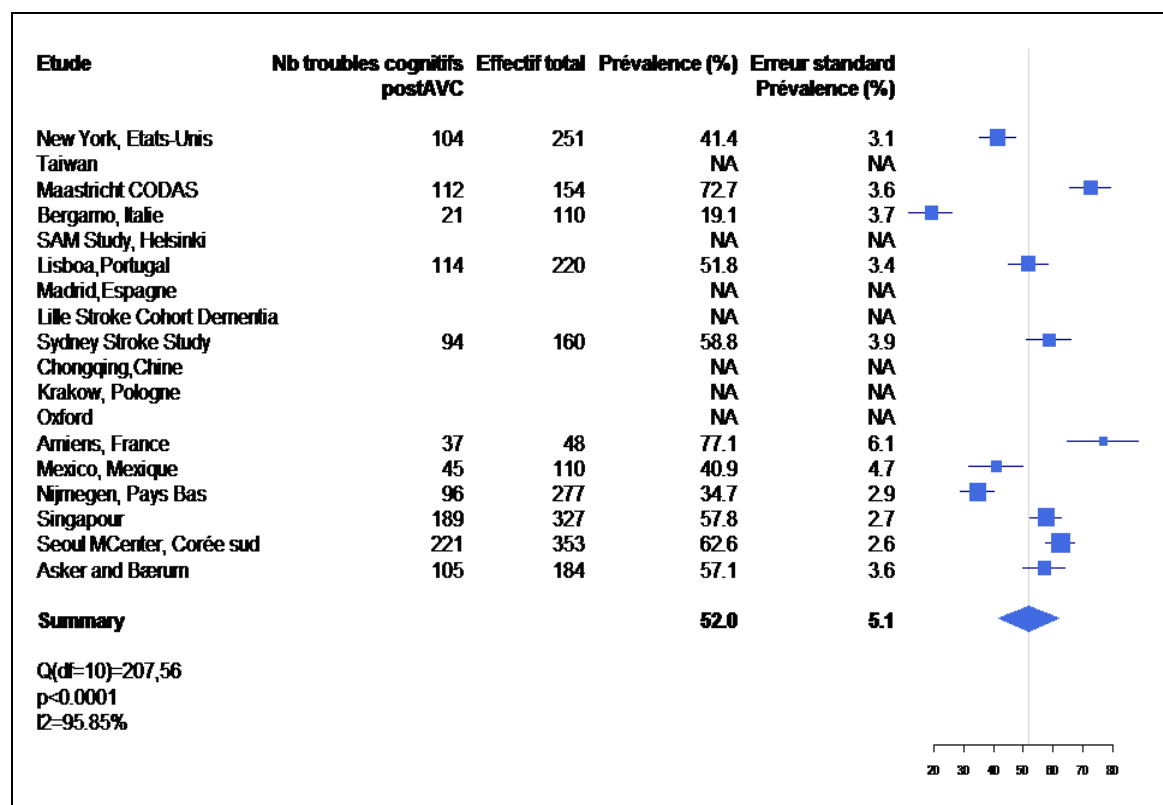
**Tableau 1 : Caractéristiques des études sélectionnées pour la méta analyse évaluant la prévalence des troubles cognitifs vasculaires grâce à une batterie neuropsychologique après la phase aigüe d'un AVC**

Cohortes	Age (ans)	Sexe M (%)	faible scolarisation (%)	Type d'AVC	Délai post-AVC (mois)	exclusion des TNC pré-AVC	Exclusion des récidives d'AVC	Normes seuils	Seuils utilisés	BNP (n)	Nombre de témoins (n)	prévalence des TNC pré- AVC (%)	Critères TNC légers	prévalence des TNC légers post-AVC (%)	Critères TNC majeurs	Prévalence des TNC majeurs post-AVC (%)	Prévalence des troubles cognitifs totaux post-AVC(%)	Combinaison des scores
New York, Etats-Unis [27-30]	72,0	43,0	36,7	AIC	3	non	oui	calculés	1,5DS	251	249	-	-	15,1	DSM3R	26,3	41,4	global
Taiwan [31]	64,4	66,0	62,2	AIC	3	oui	-	publiés	-	283	0	-	-	-	ICD-10, NINDS-AIREN	9,2	-	global
Maastricht, Pays Bas [32]	68,4	54,6	56,2	AIC, HIC	6	oui	non	calculés	1DS	154	539	-	Petersen	64,3	DSM4 ; NINDS-AIREN	8,4	72,7	par domaine
Bergamo, Italie [10]	65,1	64,5	-	AIC	3,5	oui	oui	-	-	110	-	-	CSHA	5,5	NINDS-AIREN	13,6	19,1	global
Helsinki, Finlande [30]	71,2	50,8	28,2	AIC	3	non	non	calculés	1DS	337	-	27,3	-	-	DSM3 ; DSM3R ; DSM4 ; NINDS-AIREN, ICD10	31,8	-	par domaine
Lisbonne, Portugal [33]	59,0	54,8	-	AIC, HIC	3	oui	-	calculés	2DS	220	-	-	CSHA	45,9	DSM4 ; NINDS-AIREN	5,9	51,8	global
Madrid, Espagne [7]	69,0	53,0	27,0	AIC, HIC	3	non	-	calculés	1DS	251	-	10,0	-	-	DSM3R ; DSM4	29,9	-	global
Lille, France [35;36]	75,0	48,0	81,0	AIC, HIC	6	non	oui	publiés	-	141	0	10,4	-	-	DSM4 ;NINDS-AIREN ; NINCDS ADRDA	31,2	-	-
Sydney, Australie [37;38]	72,1	60,6	-	AIC, AIT (16%)	4,5	oui	non	publiés et calculés	1,5DS	160	96	-	Petersen	36,3	VASCOG	22,5	58,8	par domaine
Chongqing, Chine [39]	67,5	52,8	31,5	AIC	3	non	oui	calculés	2DS	434	3012	7,1	-	-	DSM4	27,2	-	global

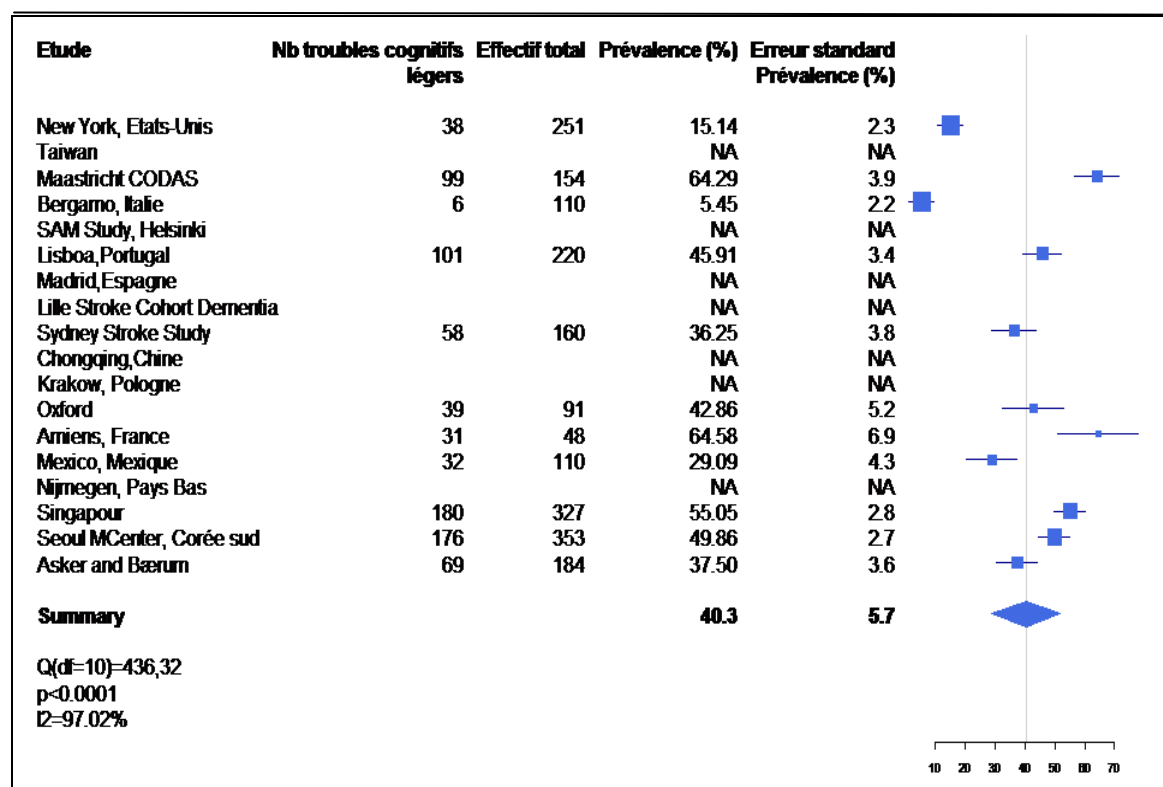
Cohortes	Age (ans)	Sexe M (%)	faible scolari- sation (%)	Type d'AVC	Délai post- AVC (mois)	exclusion des TNC pré-AVC	Exclusion des récidives d'AVC	Normes seuils	Seuils utilisés	BNP (n)	Nombre de témoins (n)	prévalence des TNC pré- AVC (%)	Critères TNC légers	prévalence des TNC légers post- AVC (%)	Critères TNC majeurs	Prévalence des TNC majeurs post-AVC (%)	Prévalence des troubles cognitifs totaux post- AVC (%)	Combi- naison des scores
Cracow, Pologne [40-42]	65,1	43,1	43,7	AIC, HIC	3	non	oui	publiés	-	250	0	12,0	-	-	DSM4; NINDS- AIREN; NINCDS- ADRDA	31,2	-	-
Oxford, Royaume Uni [43]	73,4	56,0	-	AIC, AIT (44%)	12	non	oui	publiés	1,5DS	91	0	-	Petersen	42,9	DSM4	0,0	-	par domaine
Amiens, France [11]	60,8	64,5	44,9	HIC	40	oui	oui	publiés et calculés	1,5DS	48	-	-	Petersen	64,6	DSM4; NINDS- AIREN; NINCDS- ADRDA	12,5	77,1	par domaine
Mexico, Mexique [44]	56,0	62,0	70,4	AIC, HIC, TVC (3%)	3	oui	non	publiés	-	107	0	-	CSHA	29,1	NINDS-AIREN; DSM4	11,8	40,9	-
Nijmegen, Pays Bas [45]	50,9	44,4	-	AIC	132	non	non	calculés	1,5DS	277	146	-	-	-	-	-	34,7	par domaine
Singapour [46]	59,8	69,8	44,6	AIC, AIT (20,3%)	4,5	oui	non	publiés	1,5DS	327	-	-	Narasimh alu	55,0	DSM 4	2,8	57,8	global
Seoul MCenter, Corée du Sud [47]	63,9	61,2	41,6	AIC	3	non	non	publiés	1DS	353	-	7,2	CSHA	49,9	DSM4	12,7	62,6	par domaine
Oslo, Norvège [48]	72,0	51	24,0	AIC, HIC, AIT (15,9%)	12	oui	oui	publiés	-	184	0	10,0	Petersen	37,5	ICD-10	19,6	57,1	global

**Légende:** '-' : données manquantes ; BNP : nombre de patients ayant eu un bilan neuropsychologique; AIC : accident ischémique cérébral ; AIT : accident ischémique transitoire ; HIC : hémorragie intra-cérébrale ; DS : dérivations standards ; DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [15;18;49;50] NINDS- AIREN : National Institute of Neurological Disorders and Stroke et l'Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences [13] ; NINCDS-ADRDA : National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association [23] ; ICD-10 : International Statistical Classification of Diseases 10th revision [22].

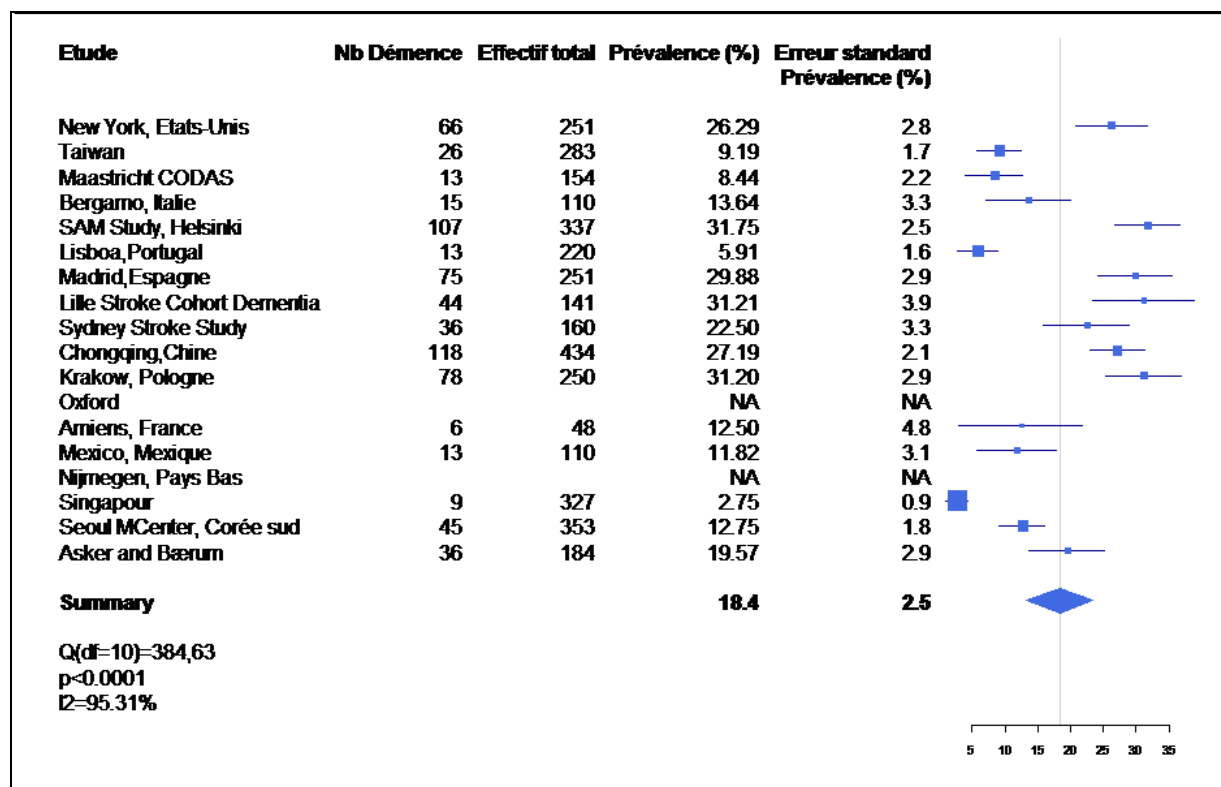
**Figure 1: Prévalence des troubles cognitifs totaux post-AVC**



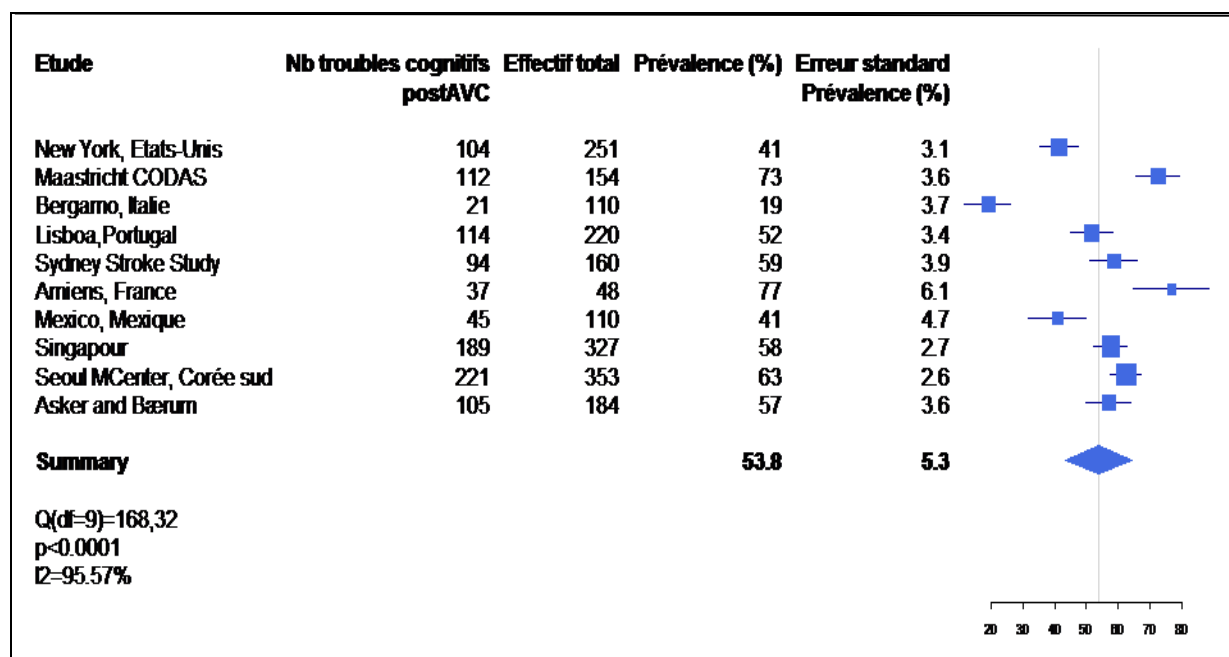
**Figure 2: Prévalence des troubles cognitifs légers post-AVC**



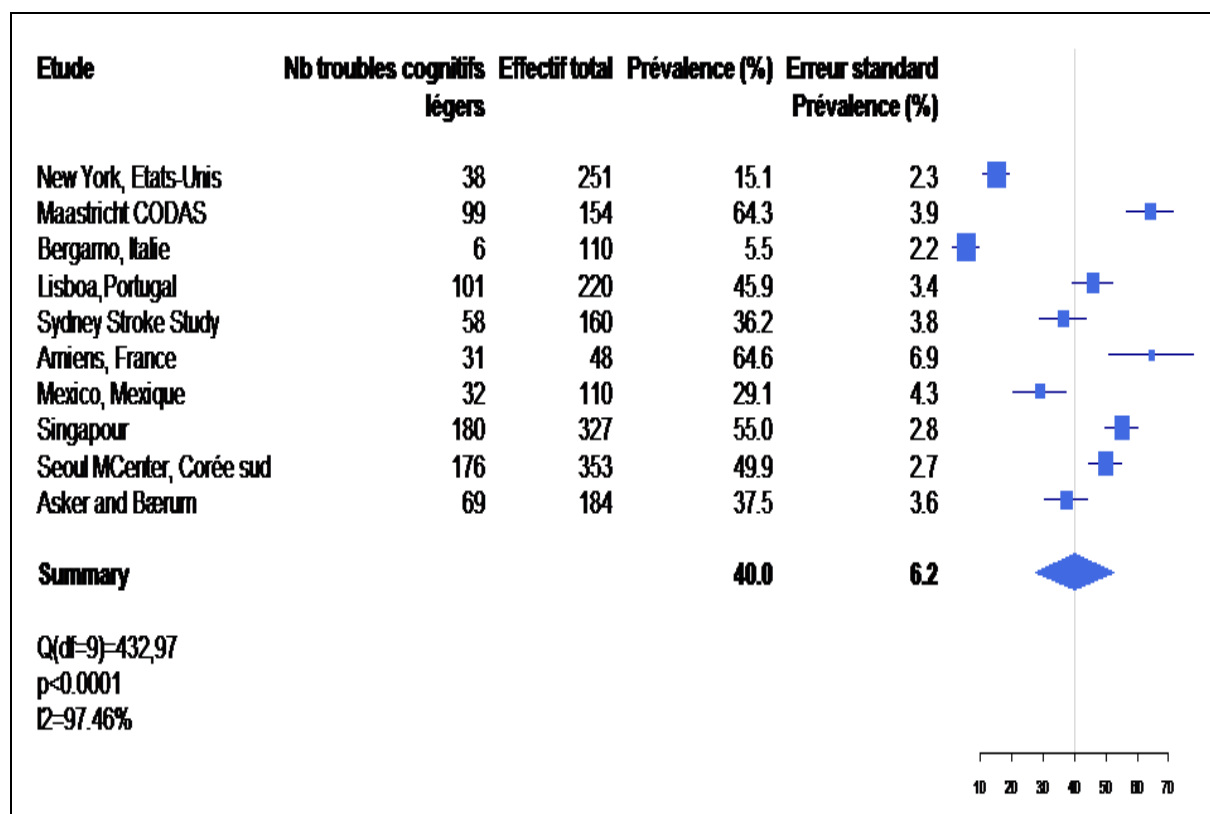
**Figure 3: Prévalence des troubles cognitifs majeurs post-AVC**



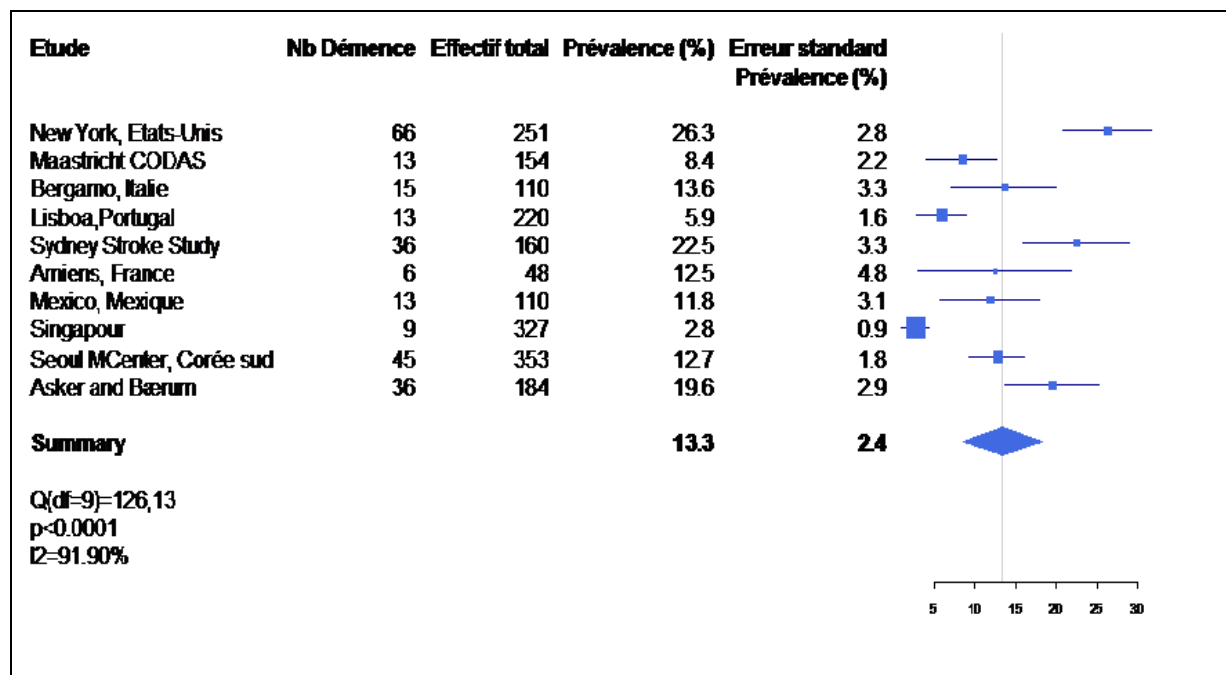
**Figure 4: Prévalence des troubles cognitifs totaux dans les 10 études de la méta-analyse ayant évalués dans une même population les troubles cognitifs**



**Figure 5:** Prévalence des troubles cognitifs légers dans les 10 études de la méta-analyse ayant évalués dans une même population les troubles cognitifs



**Figure 6:** Prévalence des troubles cognitifs majeurs dans les 10 études de la méta-analyse ayant évalués dans une même population les troubles cognitifs



### 3. Discussion

Cette méta-analyse a donc montré une prévalence moyenne de troubles cognitifs totaux de 52% (IC95%: 42-62%) de troubles neurocognitifs légers de 40,3% (IC95%: 29,1-51,5%) et de troubles neurocognitifs majeurs de 18,4% (IC95%: 13,5-23,3%). La prévalence des troubles majeurs est proche de celle trouvée dans la méta-analyse de Pendlebury et Rothwell [9] dans les cohortes hospitalières incluant des AVC inauguraux ou récurrents et excluant les troubles cognitifs pré-AVC (20,3% contre 18,4% dans notre étude).

Concernant les troubles cognitifs légers, il n'existe pas à notre connaissance d'autre méta-analyse ni de revue systématique de la littérature étudiant la prévalence de ces troubles au sein des cohortes hospitalières et contrôlant le nombre de patients évalués par bilan neuropsychologique et précisant les seuils utilisés. Ceci s'explique en partie par le faible nombre d'étude évaluant la prévalence des troubles cognitifs légers. Notre méta-analyse portant sur les 10 études évaluant systématiquement les troubles neurocognitifs légers et sévères montre que les troubles légers sont 3 fois plus fréquents que les troubles majeurs. Ce résultat montre l'importance de prendre en compte les troubles non-majeurs ce d'autant qu'ils exposent aussi à sur-risque de dépendance, d'institutionnalisation et de mortalité [2].

L'analyse en graph d'asymétrie (« funnel plot ») montre que l'on ne peut exclure un biais de publication au détriment des études montrant une faible prévalence de troubles majeurs avec des faibles effectifs. On ne peut donc pas totalement exclure que quelques études montrant une faible prévalence de démence post-AVC n'aient pas été publiées du fait de faibles effectifs. Concernant l'hétérogénéité inter-études très élevées (> 95% dans les 3 méta-analyses), les causes potentielles de ces larges fourchettes de prévalence sont multiples. En effet, tous les facteurs connus pour influencer la prévalence des troubles majeurs varient d'une étude à l'autre : la moitié environ des études exclut les troubles neurocognitifs pré-AVC, la moitié exclut les récurrences d'AVC, les variations d'âge et de niveau scolaire sont importantes et les critères diagnostiques de troubles neurocognitif majeurs diffèrent. Cette hétérogénéité a été souvent trouvée dans les revues antérieurs [9;12]. La présente méta-analyse suggère qu'à ces facteurs déjà décrits, il faudra ajouter le choix de seuil de déficit aux scores cognitifs et la présence ou non de mesure de contrôle du taux d'erreur par excès.

Afin de réduire les sources de variations entre études, 3 propositions récentes ont été entreprises sous l'impulsion du groupe d'harmonisation des standards : une batterie de test neuropsychologiques avec un socle de tests uniques, dite batterie d'harmonisation des standards [19], une standardisation du mode d'analyse des performances cognitives contrôlant le risque de faux-positif [20] et une proposition de critères diagnostiques de troubles



neurocognitifs légers et majeurs d'origine vasculaire [17]. Plusieurs études nationales ont adapté les évaluations dans leurs pays, ce qui a été effectué pour la population francophone par le groupe d'étude GRECogVASC [51]. L'étude rapporte les résultats de prévalence des troubles cognitifs totaux et leurs profils dans cette population.

## II. ETUDE 2 : ETUDE GRECOG VASC

### 1. Méthodes

#### 1.1 Population

La population étudiée était la cohorte GRECOg-VASC, cohorte française de la batterie d'harmonisation des standards (NCT01339195) [51]. Cette étude qui avait reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest II du 17 août 2010.

##### 1.1.1 Patients

Les patients éligibles devaient être âgés de 40 à 80 ans, francophones, hospitalisés dans les centres participants (Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens, Centre Hospitalier de La Rochelle, Hôpital d'Instruction des Armées du Val de Grâce, Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne) de Septembre 2010 à Mars 2015 pour la survenue d'un AVC ischémique ou hémorragique datant de moins de 30 jours confirmé par l'imagerie, disposant d'un informant fiable et acceptant de participer à l'étude. **Les critères de non-inclusion** étaient les suivants: retard mental, illettrisme, démence antérieurement diagnostiquée, autre pathologie neurologique (traumatisme crânien sévère, épilepsie préalable à l'AVC, maladie de Parkinson, affection neurodégénérative, sclérose en plaques, tumeur cérébrale ou radiothérapie cérébrale), schizophrénie, psychose ou troubles psychiatriques passés ayant nécessité un séjour supérieur à 2 jours en milieu spécialisé, comorbidités avec une espérance de vie inférieure à 1 an, comorbidité retentissant sur la cognition (alcoolisme chronique ou antécédent de sevrage alcoolique, toxicomanie, insuffisance respiratoire, rénale, hépatique, cardiaque, cancer avec syndrome paranéoplasique, traitements par sels d'or, D-pénicillamine ou autre traitement ayant un effet cognitif), trouble persistant de la vigilance défini par un score à l'item 1a du National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) supérieur ou égal à 1 [52], contre-indication à l'IRM, patient protégé (sous tutelle ou curatelle), femme enceinte et/ou allaitante et la non réalisation de l'IRM à 6 mois. L'aphasie n'était donc pas un critère d'exclusion.

##### 1.1.2 Population contrôle

Les témoins ont été inclus afin de définir les score-seuils et de vérifier les procédures permettant de contrôler les faux-positifs. Les **critères de non inclusion** étaient les suivants: illettrisme, déficit au Mini-Mental State Examination (MMSE) [53], déficit visuel ou moteur empêchant la lecture, le dessin ou l'écriture (scores aux subtests de lecture, dessin ou écriture de phrase du MMSE=0, déficit auditif perturbant la compréhension des consignes, antécédent

de pathologie cérébrale dont traumatisme crânien avec perte de connaissance durée >15 minutes, AVC, coma ou perte de connaissance de durée >15 minutes, suivi pour troubles cognitifs, maladie de Parkinson, sclérose en plaques ou autre affection cérébrale, radiothérapie cérébrale, épilepsie nécessitant un traitement actuel, troubles psychiatriques passés (schizophrénie ou autre psychose) ou présents (dépression ou autre) nécessitant un traitement actuel ou ayant nécessité un séjour >2 jours en milieu spécialisé ou anxiété nécessitant plus qu'un seul médicament actuellement, éthylisme (consommation éthylique moyenne >3 verres standards/jour ou antécédent de sevrage éthylique), consommation d'opiacés ou de toxiques stupéfiants de moins de 3 mois ou responsable d'un syndrome de sevrage, traitement antidépresseur ou antiépileptique actuel, traitement anxiolytique ou hypnotique instauré ou augmenté depuis 1 mois, anesthésie générale de moins de 3 mois antécédent de chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle, personne protégé, sous tutelle ou sous curatelle. Les données ont été colligées selon un protocole standardisé. La population contrôle comprenait 1003 volontaires sains, de situations professionnelles et niveaux éducatifs variés, dont l'évaluation était réalisée par les équipes participantes des laboratoires de psychologie-logopédie des universités de Lille (n=197), Liège (n=85), Caen (n=46), Amiens (n= 112) et des services de neurologie d' Ajaccio (n=5) et Amiens (n= 549), Creil (n=6) et des neuropsychologues d'autres structures (Epinal : n=3 personnes). Parmi les participants, 183 personnes ont eu une batterie courte afin de compléter les normes à certains tests et 820 personnes ont été évaluées avec la batterie neuropsychologique complète évaluant 5 domaines cognitifs: 64,9% était de sexe féminin, l'âge moyen était de 62,9 ( $\pm$  11,04) ans. Le niveau d'éducation était de niveau primaire pour 239 personnes (29,1%), de niveau secondaire pour 284 personnes (34,6%), et de niveau bac et plus pour 297 personnes (36,2%). Le score au MMSE était en moyenne de 28,71  $\pm$  1,43 points et de 26,54  $\pm$  2,57 points au Montréal Cognitive Assessment (MoCA) [54].

## 1.2 Visite de pré-inclusion

Lors de l'hospitalisation à la phase aiguë de l'AVC, la visite de pré-inclusion permettait de déterminer les aptitudes pré-AVC avec (1) l'Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCode) version 16 items [55;56], renseignant sur l'état cognitif antérieur avec un informant fiable (score seuil utilisé dans cette étude : total >60), (2) l'échelle des 4 activités instrumentales de vie quotidienne pré-AVC (IADL : Instrumental Activities of Daily Living) [57;58] (3) l'échelle de Barthel [59] et (4) le score de Rankin modifié avec questionnaire structuré [60], qui renseignaient sur l'autonomie dans les activités de vie quotidienne. Des tests cognitifs de repérage (MMSE et MoCA) ont été réalisés en fin

d'hospitalisation, et si nécessaire un bilan orthophonique standardisé [61]. D'autres informations étaient colligées comme les caractéristiques démographiques, les facteurs de risques cardio-vasculaires, le score NIHSS initial et les caractéristiques de l'AVC (nature ischémique ou hémorragique, taille, étiologie). Afin de déterminer l'étiologie des AIC, les examens suivants étaient réalisés : imagerie des vaisseaux du cou et des vaisseaux trans-crâniens (échographie-doppler des troncs supra-aortiques et trans-crânien et/ou un angio-TDM et/ou angio-IRM et/ou artériographie), une échographie cardiaque trans-thoracique complétée si besoin d'une échographie trans-oesophagienne ou d'un Holter ECG. D'autres examens de seconde intention étaient réalisés en fonction du contexte. Les étiologies des AIC étaient classées selon la classification d'Oxford [62] ainsi que TOAST [63]. Les hémorragies intracérébrales étaient classées selon leur étiologie [11] (cf. Annexes). Le diagnostic d'angiopathie amyloïde cérébrale était retenu selon les critères de Boston [64]. Enfin le devenir du patient était colligé (retour à domicile, poursuite des soins en service de rééducation, en soins de suite ou institutionnalisation). Lors de la fin de l'hospitalisation dans le service de neurologie, un score de Rankin modifié avec questionnaire structuré et un score de Barthel post-AVC étaient réalisés.

### 1.3 Visite à 6 mois post-AVC

Une consultation de contrôle à 6 mois ( $\pm 1$  mois) était ensuite programmée, avec réalisation d'une consultation neurologique, d'une IRM cérébrale de contrôle et d'un bilan neuropsychologique et durant laquelle était effectuée l'inclusion.

#### 1.3.1 Consultation neurologique

La consultation neurologique de contrôle permettait de réaliser un examen clinique neurologique et global avec score NIHSS [52] et score de marche gradant la marche de 5 (marche sans canne avec périmètre  $\geq 1$  km) à 0 (personne ne pouvant pas être déplacée en fauteuil roulant) et de renseigner la survenue d'éventuels évènements intercurrents (nouvel évènement vasculaire, céphalée, épilepsie), la conclusion du bilan étiologique et l'autonomie du patient par le score de Rankin modifié avec questionnaire structuré [60], l'échelle de Barthel [59], l'échelle des 4 activités instrumentales de vie quotidienne [57;58]. Les tests cognitifs de repérage comprenaient l'IQCode version 16 items [55;56], le MMSE [53] et le MoCA [54].

### 1.3.2 Bilan neuropsychologique

La consultation neuropsychologique comprenait un entretien clinique et la réalisation de tests neuropsychologiques, évaluant de multiples domaines cognitifs selon l'adaptation française de la batterie d'Harmonisation des Standards [51] (cf. Annexes): (1) l'efficacité cognitive globale avec le MMSE [53] (2) le langage avec le test abrégé de dénomination orale de Boston (Boston Naming Test abrégé (BNT Abrégé) [65] qui permet d'apprécier les troubles de l'évocation lexicale éventuellement complété par le Token Test abrégé [66] (3) les capacités visuo-spatiales et constructives par le test de barrage d'Albert [67] et la copie de la Figure Complexe de Rey [68] (4) la mémoire à long terme par l'adaptation du test de Grober et Buschke [69] appelé aussi RL RI-16, le test des portes de Baddeley [70] et le rappel à 3 minutes de la Figure Complexe de Rey [68] (5) les fonctions exécutives et la rapidité d'action par les tests de tapping digital et de temps de réaction simple [71] et la version GREFEX [71;72] du Trail Making Test (TMT) [73], des épreuves de fluences verbales catégorielle (animaux à 1 minute) et littérale (lettres P,V,R) [74], le subtest des Codes de la Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) [75], l'Inventaire du Syndrome Dysexécutif Comportemental (ISDC) [72] (6) les troubles de la sphère psychiatrique et comportementale ont été évalués par différents questionnaires, outre l'ISDC. Les symptômes dépressifs ont été évalués par l'échelle du Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-DS) [76;77], un auto-questionnaire concernant les sentiments ressentis par le patient au cours de la semaine écoulée, dont le score varie de 0 à 60. Un score supérieur à 16 était associé au diagnostic de dépression [77]. Une évaluation de l'anxiété était réalisée par le questionnaire de Goldberg [78], questionnaire simple avec des questions fermées sur leurs sentiments ressentis les mois passés, procurant un score de 0 (normal) à 9 (anxiété majeure). L'Inventaire NeuroPsychiatrique Réduit était également réalisé [79;80].

### 1.4 Analyse statistique

Les performances furent analysées grâce aux données normatives de l'étude GRECogVasc selon une méthode déjà validée [20]. Les facteurs démographiques significatifs chez les témoins au seuil alpha de 5% furent retenus pour calculer les résidus standardisés. Pour les domaines avec de multiples scores de performances (aptitudes visuo-constructives, mémoire, fonctions exécutives), les scores ont été regroupés par domaine avec calcul d'un score global selon une méthode validée [20]. Enfin la moyenne des scores des domaines permettait de calculer le score cognitif global. Le seuil utilisé pour dichotomiser les performances (normal versus déficitaire) était le 5<sup>o</sup> percentile. Un déficit du score cognitif global indiquait la présence d'un trouble cognitif total (i.e., sans préjuger de sa sévérité).

La taille de la population à inclure était de 302 patients et de 906 témoins afin de détecter une différence de fréquence des troubles cognitifs (démentiels ou non) d'au moins 5% entre les deux groupes avec une puissance de 80 % et un risque d'erreur de première espèce de 5 %. En outre cette taille de population permet une estimation de prévalence des déficits avec un IC95% moyen entre 2,5 et 7,5% [71]. Les comparaisons entre patients et témoins furent effectuées avec le test-t de Student pour les variables continues et par le test de Fisher ou de Chi2 avec correction pour les autres variables. Les analyses de furent effectuées avec le logiciel SPSS avec un seuil statistique de 0,05, sauf indication contraire.

## 1.5 Imagerie cérébrale

Les IRM cérébrales acquises selon un protocole standardisé incluant des coupes fines jointives en séquence 3DT1 ont été normalisées, segmentées et analysées selon la méthode VLSM [81].

### 1.5.1 Technique

L'acquisition était effectuée sur un appareil General Electric Medical Systems, modèle SIGNA HDxt 3 Tesla dans le plan bi-commissural pour les séquences pondérées en T2, Flair, Echo de Gradient (T2\*) et diffusion, et de le plan coronal orthogonal pour la séquence 3D pondérée en T1. L'examen était complété par une angio-IRM du polygone de Willis (séquence 3D temps de vol). Les données IRM étaient examinées par une analyse visuelle, des analyses volumétriques et de corrélations anatomo-cliniques.

### 1.5.2 Analyse visuelle

Une analyse visuelle des IRM a été réalisée : une image anormale était considérée comme un **infarctus cérébral** lorsqu'elle associait les caractéristiques suivantes : (1) un signal hypo-intense sur les séquences 3D-T1 identique à celui du liquide cébrospinal, et hyper-intense sur les séquences T2 et éventuellement sur les séquences FLAIR (2) un diamètre supérieur à 3 mm et des bords nets (3) et l'absence d'argument pour une autre pathologie (notamment une cavité post-hémorragique). Le diamètre des lésions était classé de 3 à 10 mm ou > 10 mm sur les coupes axiales [19]. Une image anormale était considérée comme une **hémorragie parenchymateuse** lorsqu'elle apparaissait en hypo-intensité sur les séquences T2\* non expliquée par une autre cause. Lorsqu'elle se situait dans une zone d'infarctus, elle était considérée comme un remaniement hémorragique de l'infarctus. Elles étaient classées en hémorragies pour les diamètres  $\geq$  10 mm, et en micro-hémorragies lorsque le diamètre était < 10 mm [82]. Les **micro-hémorragies** ont été comptées de 1 à 10 et plus. Les dilatations péri-

vasculaires étaient caractérisées par des hypo-intensités en 3D-T1, iso-intensités en FLAIR et hyper-intensités en T2, d'un diamètre inférieur à 3 mm (ou éventuellement supérieur sur l'anomalie siégeait à la base du noyau lenticulaire) et ayant une trajectoire reproduisant un trajet artériel. Les anomalies en rapport avec une dégénérescence wallérienne des faisceaux cortico-spinaux et fronto-pontiques, définies par des hyper-intensités en séquence T2 et FLAIR, de topographie ou suivant un trajet correspondant à ces faisceaux, n'étaient pas comptabilisées comme des lésions.

Le nombre de lésions vasculaires était défini sur un critère radiologique : toutes les lésions coalescentes sur au moins une coupe étaient considérées comme une lésion unique. Le nombre de lésions et le type ischémique ou hémorragique de chaque lésion étaient colligés, ainsi que la présence de dilatations péri-vasculaires.

**Les Anomalies de Substance Blanche (ASB)** ont été analysées et gradées selon les échelles de Wahlund [83] et de Fazekas [84]. Elles étaient définies par une hypo-intensité en séquence 3D-T1 moins marquée que celle du LCR avec des bords flous et une hyper-intensité sur les séquences pondérées en T2 et FLAIR supérieure ou égale à 5 mm. Nous avons utilisé (1) le score Age-Related White Matter Changes (ARWMCW) selon la méthode de Wahlund [83]. La cotation concernait les régions suivantes : frontale, pariéto-occipitale, temporale, ganglions de la base et fosse postérieure, situées dans l'hémisphère controlatéral à l'AVC. La moyenne des scores de toutes les régions sus-citées permettait d'obtenir le score global, appelé ici score total de Wahlund. (2) le score de Fazekas [84] regroupait la cotation des anomalies de substance blanche périventriculaire (0=absence d'anomalie ; 1=anomalies restreintes aux cornes antérieures et postérieures ; 2=larges anomalies mais non confluentes ; 3=anomalies confluentes autour des ventricules) ; et la cotation des anomalies de la substance blanche profonde sous-corticale (0=absence d'anomalie ; 1=présence de quelques anomalies punctiformes ; 2=anomalies multiples non punctiformes non confluentes ; 3=anomalies confluentes). Le score retenu dans l'étude était le score obtenu en sous-cortical appelé score de Fazekas moyen.

**L'atrophie médio-temporale** a été évaluée en utilisant le score de Scheltens [85] sur les séquences 3D-T1. L'analyse des 2 hippocampes permettait d'obtenir un score de 0 à 4 pour chaque côté ; l'addition des 2 permettait d'obtenir le score total.

**La localisation des lésions** a été effectuée par analyse visuelle. Les anomalies de signal étaient notées sur les séquences 3D-T1, FLAIR, T2\*, et T2 dans les régions d'intérêt paires suivantes : région Fronto-Basale, Fronto-Mésiale, Gyrus Frontal Supérieur (F1), Gyrus Frontal Moyen (F2), Gyrus Frontal Inférieur (F3), Région Centrale ; Région Temporale

Externe et Interne ; Lobule Pariétal Supérieur, Inférieur et Médial ; Région Occipitale ; Noyau Caudé ; Putamen et Pallidum ; Thalamus Antérieur, Moyen et Postérieur ; Centre Semi-Ovale Antérieur et Postérieur ; Bras Antérieur, Genou et Bras Postérieur de la Capsule Interne ; Mésencéphale, Pont et Bulbe ; Cervelet ; autres localisations (capsule externe, insula, isthme temporal et corps calleux). Pour les localisations de topographie ambiguë, l'analyse visuelle a été complétée grâce au logiciel MRICron<sup>®</sup> [86] après normalisation des images en séquence 3D-T1 effectuées après recadrage par logiciel FMRIB Software Library<sup>®</sup> (FSL) [87] puis normalisation par logiciel MedINRIA<sup>®</sup> [88] sur l'atlas du Montreal Neurological Institute (MNI) [89].

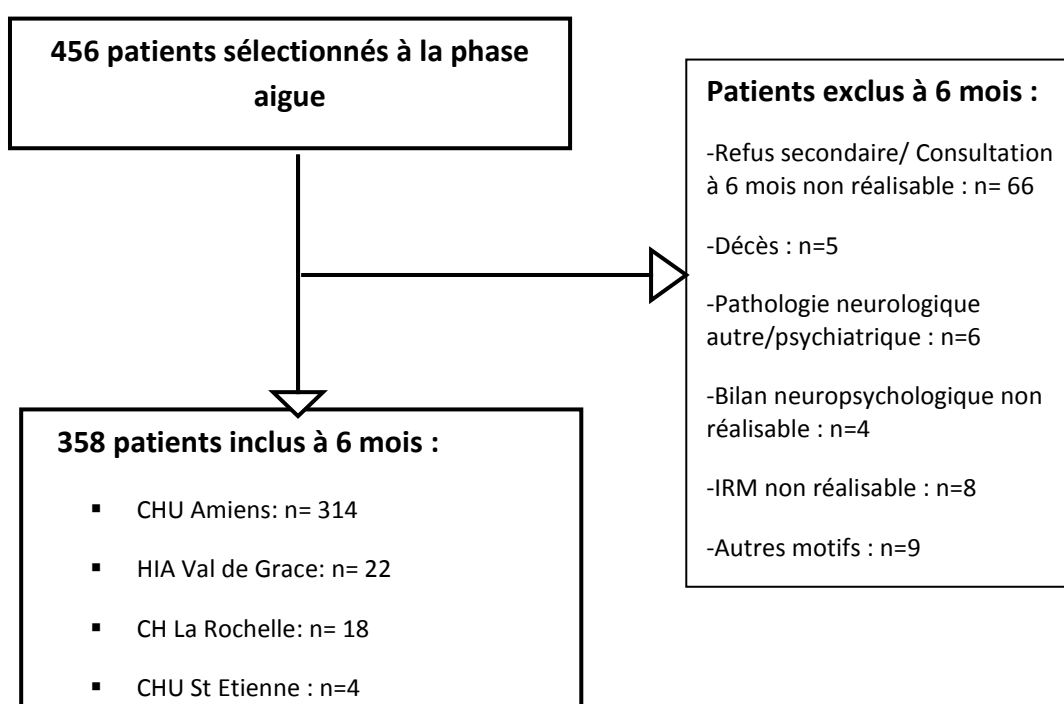


## 2. Résultats

### 2.1 Données démographiques et cliniques de la cohorte

A la phase aigüe, 456 patients ont été sélectionnés. A 6 mois post-AVC, 358 patients ont été inclus (Figure 7) dont les caractéristiques démographiques correspondaient à celles habituellement observés dans les cohortes hospitalières traitant d'AVC (Tableau 2) avec un âge aux alentours de 64 ans, une discrète prédominance masculine avec la présence d'au moins un facteur de risque cardio-vasculaire chez 93,8% des patients.

**Figure 7: Diagramme de flux**



Concernant le type d'AVC, 324 patients (90,5%) ont présenté un infarctus cérébral (principalement dans la circulation antérieure et de type partiel) (Figure 8) et 34 patients (9,5%) une hémorragie intra-parenchymateuse. Un traitement thrombolytique intraveineux avait été administré chez 43 patients (12%). Les étiologies des infarctus cérébraux (Figure 9) étaient dominées par les causes cardiaques, multiples et athéromateuses et des hémorragies intracérébrales (Figure 10) par l'hypertension artérielle. Un seul patient avait des troubles cognitifs sévères pré-AVC révélé par l'IQCode. L'orientation à la sortie d'UNV (disponible pour 323 patients) s'était faite majoritairement vers le domicile (n=180, 55,7%) suivi par l'admission en Médecine Physique et de Réadaptation (n=125, 38,7%), Soins de Suites et Réadaptation non-neurologiques (n=17, 5,26%) et pour un patient, en unité de soins longue durée.

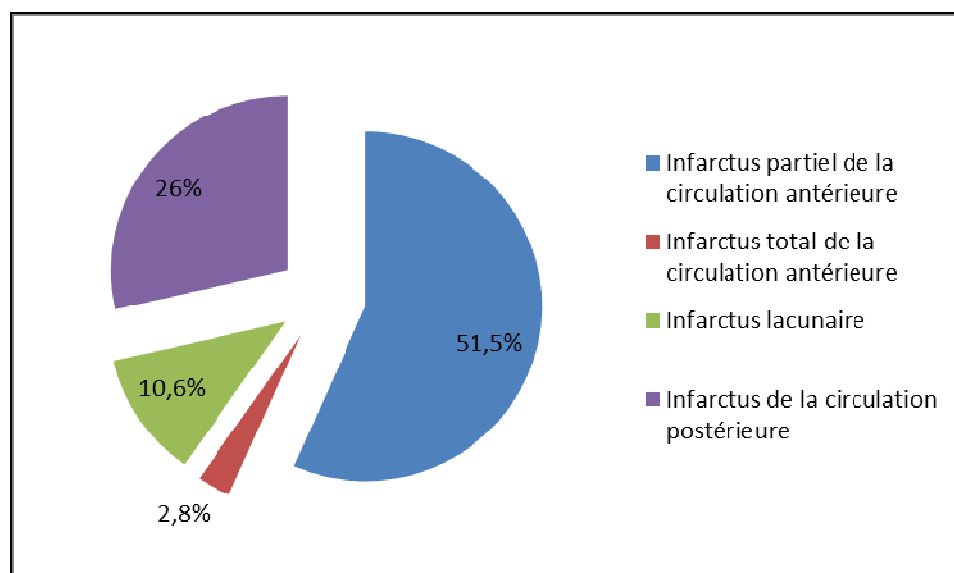
**Tableau 2: Caractéristiques cliniques et démographiques des patients**

<b>Caractéristiques</b>	
<b>Age *(ans)</b>	64,1 ± 10,7
<b>Sexe Ratio (M/F)</b>	221 (61,7%) / 137(38,4%)
<b>Latéralité (Droitiers/Gauchers/Ambidextres)</b>	331 (92,5%) / 21 (5,9%) / 6(1,6%)
<b>Niveau d'éducation (primaire/ secondaire/ baccalauréat et plus)</b>	129 (36%)/ 136 (38%) / 93 (26%)
<b>Facteurs de risques cardio-vasculaires :</b>	
-Hypertension artérielle	57,8%
-Hypercholestérolémie	43,4 %
-Diabète	18,5 %
-Tabagisme actif/sevré	19,6% / 18,8 %
-ACFA	12%
-Infarctus du myocarde	7%
-Antécédents d'AVC ou d'AIT	7,8 %
- Antécédent de syndrome dépressif	5,6%
-Antécédent familial d'AVC	17,1%
<b>IQCode 16 items pré-AVC * (0-96)</b>	48,9 ± 2,6
<b>Score NIHSS à l'entrée dans le service *</b>	4,8 ± 5,3
<b>Rankin pré-AVC*</b>	0,3 ± 0,7
<b>Scores à 6 mois post-AVC :</b>	
<b>Rankin modifié (0/1/2/3/&gt;3)</b>	20,7%/ 26%/ 22,6%/ 23,7%/ 6,6%
<b>IQCode 16 items * (0-96)</b>	49,9 ± 6,8
<b>MMSE *</b>	26,5 ± 3,29
<b>MoCA *</b>	23,2 ± 4,8
<b>Echelle CES-DS *</b>	14 ± 11
<b>Echelle de Goldberg *</b>	4 ± 3

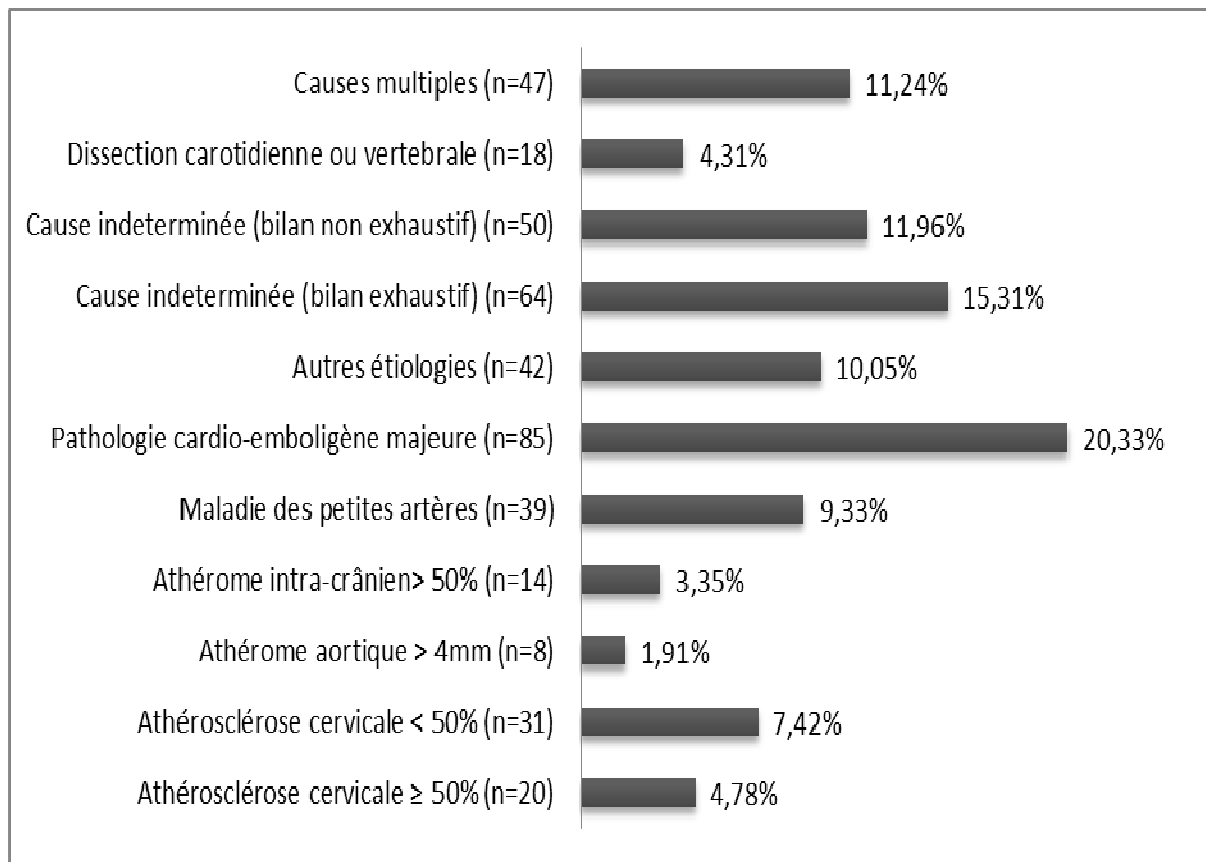
\*= moyenne ± écart type ; M : sexe masculin ; F : sexe féminin ; ACFA : arythmie complète par fibrillation auriculaire ; AVC : accident vasculaire cérébral ; AIT : accident ischémique transitoire ; IQCode : l'Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly; NIHSS : National Institute of Health Stroke Scale ; MMSE : Mini-Mental State Examination; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; CES-DS : Center for Epidemiologic Studies Depression Scale.

A 6 mois post-AVC, une récurrence d'AVC était enregistrée chez 6 patients (5 avec infarctus, soit 1,5% et 1 avec hémorragie, soit 2,9%), un événement vasculaire majeur non neurologique chez 20 patients (5,6%) et une épilepsie secondaire à l'AVC chez 4 patients (1,1%). Un traitement antidépresseur était dispensé à 68 patients (18,9%) et un traitement anxiolytique à 65 patients (18,2 %). Le déficit neurologique résiduel était peu sévère, avec un score NIHSS moyen de 1,5 ( $\pm 2,6$ ). Concernant l'autonomie, le score moyen à l'échelle de Barthel était de 95,4 ( $\pm 13,6$ ) et le score aux 4-IADL de 1,6 ( $\pm 2,5$ ). La marche était souvent préservée (score moyen : 4,6  $\pm 0,9$ ). Il n'y avait pas de modification du style de vie chez 47% des patients et pas de dépendance pour les activités élémentaires chez 70% d'entre eux.

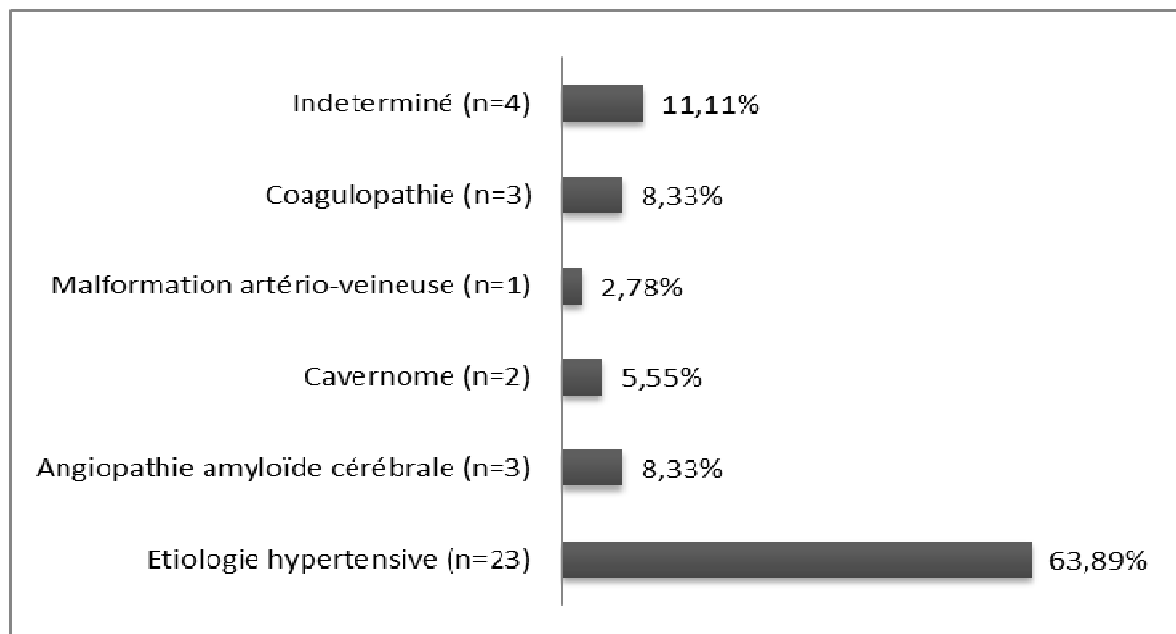
**Figure 8 : Répartition des localisations des infarctus cérébraux (d'après la classification d'Oxford [62], cf. Annexe 8)**



**Figure 9 : Etiologie des infarctus cérébraux selon la classification TOAST [63] (cf. Annexe 6)**



**Figure 10: Etiologies des hémorragies intracérébrales selon la classification de Garcia et al., 2010 [11] (cf. Annexe 7)**



## 2.2 Données d'imagerie descriptives

Sur l'IRM cérébrale réalisée à 6 mois post-AVC, 76 patients (21,22%) avaient au moins une séquelle d'AVC antérieure à celui ayant conduit à l'hospitalisation en UNV. Les AVC hémisphériques (n=799, 86,4%) prédominaient sur ceux de la fosse postérieure qui représentaient 13,6% (AVC cérébelleux chez 65 patients ; AVC du tronc cérébral chez 61 patients). La latéralisation lésionnelle était marquée par une petite prédominance droite (Tableau 3). Concernant les anomalies de substance blanche, 273 patients (76,3%) avaient un score de Fazekas supérieur ou égal à 1 (score de 1 pour 164 patients ; score de 2 pour 86 patients, score de 3 pour 23 patients). Au moins une microhémorragie était mise en évidence chez 81 patients. Une atrophie médio-temporale était présente chez 241 patients. La localisation des lésions récentes et anciennes (Tableau 4) montrait la prédominance des lésions hémisphériques profondes.

**Tableau 3:** Caractéristiques de l'analyse visuelle des IRM cérébrales réalisées à 6 mois post-AVC

Caractéristiques des IRM cérébrales des patients	
Somme totale des lésions* (anciennes + récentes)	1,55 ± 1,22
Latéralité hémisphérique lésionnelle récente (droite/gauche/bilatérale)	149/ 144/ 28 (46,4%/44,9%/8,7%)
Score de Fazekas *	1,18 ± 0,83
Score de Wahlund total*	1,18 ± 4,51
Nombre de microsaignement *	0,54 ± 1,56
Atrophie médio-temporale (score de Scheltens)*	2,14 ± 1,83

\*= moyenne ± écart-type

**Tableau 4: Localisations lésionnelles définies par l'analyse visuelle**

Localisations lésionnelles	Lésions récentes		Lésions anciennes	
	Gauches	Droites	Gauches	Droites
Région Fronto-basale	1	6	0	1
Région Fronto-mésiale	3	4	1	1
Gyrus frontal supérieur (F1)	5	5	0	1
Gyrus frontal moyen (F2)	12	17	0	1
Gyrus frontal inférieur (F3)	13	17	3	2
Région centrale	14	22	2	2
Région temporale externe	8	22	1	4
Région temporale interne	9	9	1	1
Région pariétale supérieure	13	12	0	1
Région pariétale inférieure	17	20	1	2
Région pariétale médiale	14	9	1	0
Lobe occipital	24	15	3	3
Noyau caudé	13	18	4	8
Putamen	29	35	11	7
Pallidum	12	13	4	7
Thalamus antérieur	5	6	0	2
Thalamus moyen	2	8	1	5
Thalamus postérieur	7	7	4	0
Centre semi-ovale antérieur	35	39	11	15
Centre semi-ovale postérieur	17	31	7	5
Bras antérieur de la capsule interne	5	14	1	3
Genou de la capsule interne	9	12	1	2
Bras postérieur de la capsule interne	23	32	2	4
Mésencéphale	3	2	2	1
Pont	12	14	8	7
Bulbe	4	7	0	1
Cervelet	18	21	12	14
<b>TOTAL</b>	<b>327</b>	<b>417</b>	<b>81</b>	<b>100</b>

### 2.3 Prévalence des troubles neurocognitifs totaux à 6 mois post-AVC

L'évaluation neuropsychologique fut effectuée avec un délai post-AVC de 177 ( $\pm$  20) jours. La prévalence des troubles neurocognitifs totaux (légers et majeurs) était de 44,3% (IC 95% : 39,1-49,5).

## 2.4 Profils des troubles neurocognitifs et prévalence de la dépression et de l'anxiété

Concernant le profil des troubles neurocognitifs, la rapidité d'action était la plus altérée suivie par l'efficacité intellectuelle générale, les fonctions exécutives, le langage, puis les capacités visuo-constructives et la mémoire épisodique (Tableau 5).

**Tableau 5: Profils des troubles cognitifs par domaine à 6 mois post-AVC par rapport à la population témoin**

	<b>Patients (%)</b>	<b>Témoins (%)</b>	<b>p</b>
<b>Efficienc e intellectuelle générale</b>	31,6	4,5	p<0,001
<b>Langage</b>	26,8	5,0	p<0,001
<b>Visuo-construction</b>	17,9	4,9	p<0,001
<b>Mémoire épisodique</b>	17,9	5,1	p<0,001
<b>Rapidité d'action</b>	39,9	5,0	p<0,001
<b>Fonctions exécutives</b>	31,1	5,0	p<0,001

Aux échelles CES-DS [76;77] et de Goldberg [78], 73 patients (20,4%) avaient des troubles combinés anxio-dépressifs, 114 (31,8%) avaient un syndrome dépressif et 107 (29,9%) avaient une anxiété. Un trouble comportemental dysexécutif était observé chez 66 (18,4%) de l'ensemble des patients dont 43 présentaient également une dépression. Un trouble comportemental dysexécutif pur était donc observé chez 23 patients (6,4%).

### 3. Discussion

Notre étude montre une prévalence des déficits neurocognitifs totaux à 6 mois post-AVC de 44,3% (IC 95% : 39,1-49,5). Le profil est dominé par le ralentissement de l'action (39,9% des patients) suivi de l'efficacité intellectuelle générale (déficitaire chez 31,6% des patients), les fonctions exécutives (altérées chez 31,1% des patients), le langage (altéré chez 26,8% des patients), puis les capacités visuo-constructives (17,9% des patients) et la mémoire épisodique (17,9% des patients). Une dépression était observée chez environ la moitié des patients.

La présente analyse n'a examiné que la prévalence des troubles cognitifs totaux, qui rassemblent les troubles légers et majeurs (correspondant à la démence des critères antérieurs). Les analyses futures examineront la part des troubles cognitifs légers et la part des troubles majeurs dans la cohorte GRECogVASC, après avoir validé l'évaluation des mécanismes (cognitifs, sensori-moteurs et comportementaux) de perte d'autonomie.

La prévalence des troubles cognitifs totaux se situe dans la borne inférieure de la fourchette calculée par la méta-analyse (42-62%). Cela pourrait résulter de plusieurs facteurs. L'âge moyen des patients n'était pas plus jeune dans notre cohorte (64,1 ans) que dans les autres études (65,8 ans). Le nombre élevé de patient de sexe masculin par rapport à la moyenne des cohortes (61,7 % contre 51,7%) peut également être un autre facteur explicatif, le sexe féminin étant un facteur significativement associé aux troubles cognitifs post-AVC [9]. Un autre facteur explicatif est le faible nombre de patients avec une démence préalable à l'AVC dans notre étude. Notre cohorte a sélectionné des patients avec un déficit neurologique relativement peu sévère (score NIHSS à 6 mois à 1,5). En effet, le recrutement de patients dont l'état neurologique est peu compatible avec une évaluation ou ne permettant pas d'obtenir un consentement ou leur inclusion à 6 mois post-AVC est difficile et pose des problèmes techniques importants (réalisation d'une batterie neuropsychologique difficile chez un patient alité par exemple, épreuves manuelles non réalisables, asthénie majeure ou apathie importante entraînant des défauts de coopération). Cependant, ces biais de sélection se posent pour les autres études et peu ont évalué la sévérité des troubles neurologiques de leurs patients à distance. Cette prévalence discrètement plus basse peut également s'expliquer par le contrôle du taux de faux-positifs ce qui n'est que très peu réalisé dans les autres études.

Concernant le type d'AVC, il n'y avait qu'1 patient sur 10 qui avait présenté une hémorragie intracérébrale. Peu d'études ont évalué la prévalence des troubles cognitifs dans cette population (6 études dans la méta-analyse). Une étude [11] évaluant exclusivement les hémorragies intracérébrales avait montré une prévalence très élevée des troubles neurocognitifs légers (77%) sur une plus faible population (78 patients). Une analyse en cours de la cohorte GREFEX [90]

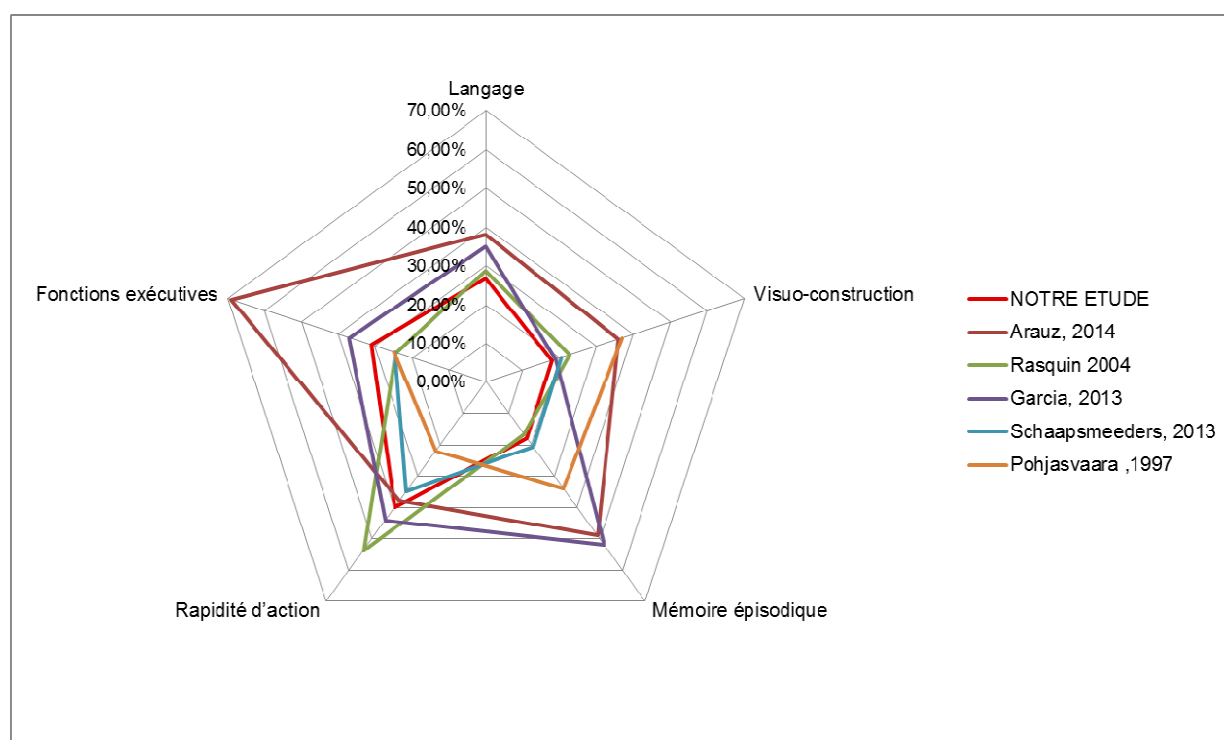


conforte également la fréquence supérieure des troubles cognitifs dans les hémorragies cérébrales. Une étude complémentaire de notre travail afin d'évaluer la prévalence des troubles totaux chez les patients ayant présenté une hémorragie ou une ischémie cérébrale serait envisageable bien que limitée par les effectifs.

En revanche, l'étiologie des infarctus ne semble pas être en cause puisque la fréquence des causes cardiaques -dont on sait qu'elles entraînent des infarctus plus sévères [91]- était élevée (20,3%) par comparaison aux autres études (12,5% dans la cohorte de Pohjasvaara [33] ; 19% dans celle de Barba [7]; 19% dans Arauz [44]; 9,4% dans Schaapsmeeders [45]).

Le profil des troubles neurocognitifs par domaine est globalement similaire à ceux observées dans les autres études de la littérature (Figure 11) où prédominent également les troubles des fonctions exécutives et de la rapidité d'action.

**Figure 11 : Domaines cognitifs altérés dans notre étude par rapport à d'autres études hospitalières de la littérature.**



Néanmoins, la fréquence des troubles dysexécutifs est très hétérogène, notamment en fonction du délai d'évaluation post-AVC. Pour le versant cognitif, cette hétérogénéité pourrait s'expliquer par les différences de tests et de délais post-AVC, une étude réalisée à 3 mois post-AVC montre une fréquence de ces troubles beaucoup plus élevée à 69% [44]. Le syndrome dysexécutif comportemental n'a pas été étudié antérieurement. Sa fréquence est de 18,4% pour l'ensemble des patients, dont 12% de sujets présentant une dépression associée.

Le ralentissement de l'action a été distingué des fonctions exécutives ou attentionnelles à la différence de la plupart des études car il résulte plus d'un ralentissement des processus sensori-moteur que d'une atteinte des fonctions exécutives et attentionnelle dans les AVC [90], à l'exception des lésions médiofrontales post-anévrysmales [56;92]. Notre étude conforte donc que le ralentissement de l'action est le déficit le plus fréquent [90] avec une fréquence proche de celle rapportée par Schaapsmeeders (34,8%) en 2013 [45].

Les troubles de la mémoire épisodique étaient observés avec une fréquence de 17,9% qui semble inférieure aux autres études, notamment aux 49% de la cohorte d'Arauz [44]. Cette différence pourrait être liée à l'utilisation de procédures de contrôle des faux-positifs dans notre étude, puisque le nombre élevé de scores à la plupart des tests mnésiques expose à un risque élevé de faux-positifs. Le profil du déficit mnésique, et notamment la fréquence des troubles du stockage [93], seront évalués dans un second temps. Rappelons que la batterie d'harmonisation des standards n'a pas inclus d'évaluation de la mémoire de travail susceptible d'être perturbée dans la pathologie vasculaire [94].

Concernant la fréquence des troubles de la sphère psychiatrique, la moitié des patients avait un syndrome dépressif. Cette fréquence est un peu supérieure à celle habituellement rapportée. Ainsi Kase rapportait environ 38% de sujets dépressifs à la CES-DS à 6 mois post-AVC [95]. Une méta-analyse portant sur 51 études avait montré une prévalence « poolée » des symptômes dépressifs dans 33% (IC 95% : 29-36%) des cas post-AVC [96]. La fréquence légèrement supérieure dans notre étude pourrait s'expliquer par le choix d'un score seuil à 16, qui bien que conforme aux critères internationaux [76] surestimerait légèrement la présence d'une dépression dans la population française, en particulier féminine [77]. Pour les troubles anxieux, leur fréquence dans notre étude correspondait à celle de la fourchette proposée par une revue de la littérature qui avait colligé les articles ayant étudié la fréquence des troubles anxieux post-AVC, qui variaient dans les cohortes hospitalières de 56% à 6% [97]. Aucun de ces articles n'avait utilisé l'échelle de Goldberg [78].

#### **IV.CONCLUSION**

Nos analyses ont montré qu'un peu moins de la moitié des patients hospitalisés pour un AVC gardent des troubles cognitifs à distance. Cette prévalence sera affinée par les études internationales en cours utilisant le protocole d'harmonisation des standards. Les déterminants lésionnels seront précisés par les analyses couplant IRM multi-modalités et imagerie amyloïde.

## V. REFERENCES

1. Tatemichi TK, Desmond DW, Stern Y, Paik M, Sano M, Bagiella E. Cognitive impairment after stroke: frequency, patterns, and relationship to functional abilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 Feb;57(2):202-7.
2. Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, Hogan DB, MacKnight C, McDowell I. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Vascular Cognitive Impairment Investigators of the Canadian Study of Health and Aging. Neurology*. 2000 Jan;54(2):447-51.
3. Appelros P, Nydevik I, Viitanen M. Poor outcome after first-ever stroke: predictors for death, dependency, and recurrent stroke within the first year. *Stroke*. 2003 Jan;34(1):122-6.
4. Pasquini M, Leys D, Rousseaux M, Pasquier F, Hénon H. Influence of cognitive impairment on the institutionalisation rate 3 years after a stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Jan;78(1):56-9.
5. Haley WE, Roth DL, Kissela B, Perkins M, Howard G. Quality of life after stroke: a prospective longitudinal study. *Qual Life Res*. 2011 Aug;20(6):799-806.
6. Desmond DW, Moroney JT, Bagiella E, Sano M, Stern Y. Dementia as a predictor of adverse outcomes following stroke: an evaluation of diagnostic methods. *Stroke*. 1998 Jan;29(1):69-74.
7. Barba R, Morin MD, Cemillán C, Delgado C, Domingo J, Del Ser T. Previous and incident dementia as risk factors for mortality in stroke patients. *Stroke*. 2002 Aug;33(8):1993-8.
8. Brodaty H, Altendorf A, Withall A, Sachdev PS. Mortality and institutionalization in early survivors of stroke: the effects of cognition, vascular mild cognitive impairment, and vascular dementia. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010 Nov-Dec;19(6):485-93.
9. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009 Nov;8(11):1006-18.
10. Corsari B, Manara O, Agostinis C, Camerlingo M, Casto L, Galavotti B et al. Dementia after first stroke. *Stroke*. 1996 Jul;27(7):1205-10.
11. Garcia PY, Roussel M, Bugnicourt JM, Lamy C, Canaple S, Peltier J et al. Cognitive impairment and dementia after intracerebral hemorrhage: a cross-sectional study of a hospital-based series. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013 Jan;22(1):80-6.
12. Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani MA, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol*. 2005 Nov;4(11):752-9.
13. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International workshop. *Neurology*. 1993; 43(2):250-60.
14. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm Suppl*. 2000;59: 23-30.

15. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
16. Benisty S, Hernandez K, Viswanathan A, Reyes S, Kurtz A, O'Sullivan M, Bousser MG et al. Diagnostic criteria of vascular dementia in CADASIL. *Stroke*. 2008 Mar;39(3):838-44.
17. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE et al. International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014 Jul-Sep;28(3):206-18.
18. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. (5th ed. (DSM-V)). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
19. Hachinski V, Iadecola C, Petersen R, Breteler M et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards. *Stroke*. 2006;37:2220-224.
20. Godefroy, O, Gibbons L, Diouf M, Nyenhuis D, Roussel M, Black S et al. Validation of an integrated method for determining cognitive ability: Implications for routine assessments and clinical trials. *Cortex*. 2014 May;54:51-62.
21. Cochran WG. The combination of estimates from different experiments. *Biometrics*. 1954;10:101-29.
22. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997 ;315(7109):629-34.
23. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999 Mar;56(3):303-8.
24. Narasimhalu K, Ang S, De Silva DA, et al. Severity of CIND and MCI predict incidence of dementia in an ischemic stroke cohort. *Neurology*. 2009 Dec 1;73(22):1866-72.
25. World Health Organization. The International Classification of Disease,10th Revision(ICD-10). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1989:25-31.
26. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984 Jul;34(7):939-44.
27. Tatemichi TK, Desmond DW, Mayeux R, Paik M, Stern Y, Sano M et al. Dementia after stroke: baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology*. 1992 Jun;42(6):1185-93.
28. Tatemichi TK, Desmond DW, Paik M, Figueroa M, Gropen TI, Stern Y et al. Clinical determinants of dementia related to stroke. *Ann Neurol*. 1993 Jun;33(6):568-75.
29. Tatemichi TK, Paik M, Bagiella E, Desmond DW, Pirro M, Hanzawa LK. Dementia after stroke is a predictor of long-term survival. *Stroke*. 1994 Oct;25(10):1915-9.
30. Desmond DW, Bagiella E, Moroney JT, Stern Y. The effect of patient attrition on estimates of the frequency of dementia following stroke. *Arch Neurol*. 1998 Mar;55(3):390-4.

31. Lin JH, Lin RT, Tai CT, Hsieh CL, Hsiao SF, Liu CK. Prediction of poststroke dementia. *Neurology*. 2003 Aug 12;61(3):343-8.
32. Rasquin SM, Lodder J, Ponds RW, Winkens I, Jolles J, Verhey FR. Cognitive functioning after stroke: a one-year follow-up study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;18(2):138-44.
33. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Vataja R, Kaste M. Dementia three months after stroke. Baseline frequency and effect of different definitions of dementia in the Helsinki Stroke Aging Memory Study (SAM) cohort. *Stroke*. 1997 Apr;28(4):785-92.
34. Madureira S, Guerreiro M, Ferro JM. Dementia and cognitive impairment three months after stroke. *Eur J Neurol*. 2001 Nov;8(6):621-7.
35. Hénon H, Durieu I, Lebert F, Pasquier F, Leys D. Influence of prestroke dementia on early and delayed mortality in stroke patients. *J Neurol*. 2003 Jan;250(1):10-6.
36. Hénon H, Vroylandt P, Durieu I, Pasquier F, Leys D. Leukoaraiosis more than dementia is a predictor of stroke recurrence. *Stroke*. 2003 Dec;34(12):2935-40.
37. Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, Lorentz L, Looi JC, Wen W et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology*. 2004 Mar 23;62(6):912-9.
38. Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, Lorentz L, Looi JC, Berman K et al. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney Stroke Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(5-6):275-83.
39. Zhou DH, Wang JY, Li J, Deng J, Gao C, Chen M. Study on frequency and predictors of dementia after ischemic stroke: the Chongqing stroke study. *J Neurol*. 2004 Apr;251(4):421-7.
40. Klimkowicz A, Dziedzic T, Słowik A, Szczudlik A. Incidence of pre- and poststroke dementia: cracow stroke registry. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002;14(3):137-40.
41. Klimkowicz A, Dziedzic T, Polczyk R, Pera J, Słowik A, Szczudlik A. Factors associated with pre-stroke dementia: the cracow stroke database. *J Neurol*. 2004 May;251(5):599-603.
42. Klimkowicz-Mrowiec A, Dziedzic T, Słowik A, Szczudlik A. Predictors of poststroke dementia: results of a hospital-based study in poland. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(5-6):328-34.
43. Pendlebury ST, Mariz J, Bull L, Mehta Z, Rothwell PM. MoCA, ACE-R, and MMSE versus the National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards Neuropsychological Battery after TIA and stroke. *Stroke*. 2012 Feb;43(2):464-9.
44. Arauz A, Rodríguez-Agudelo Y, Sosa AL, Chávez M, Paz F, González M et al. Vascular cognitive disorders and depression after first-ever stroke: the Fogarty-Mexico Stroke Cohort. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(4):284-9.
45. Schaapsmeeders P, Maaijwee NA, Van Dijk EJ, Rutten-Jacobs LC, Arntz RM, Schoonderwaldt HC et al. Long-term cognitive impairment after first-ever ischemic stroke in young adults. *Stroke*. 2013 Jun;44(6):1621-8.

46. Dong Y, Slavin MJ, Chan BP, Venketasubramanian N, Sharma VK, Collinson SL et al. Improving screening for vascular cognitive impairment at three to six months after mild ischemic stroke and transient ischemic attack. *Int Psychogeriatr*. 2014 May;26(5):787-93.
47. Yu KH, Cho SJ, Oh MS, Jung S, Lee JH, Shin JH et al. Korean-Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards Study Group. Cognitive impairment evaluated with Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards in a multicenter prospective stroke cohort in Korea. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):786-8.
48. Ihle-Hansen H, Thommessen B, Wyller TB, Engedal K, Øksengård AR, Stenset V et al. Incidence and subtypes of MCI and dementia 1 year after first-ever stroke in patients without pre-existing cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;32(6):401-7.
49. American Psychiatric Association Committee on Nomenclature and Statistics. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3rd ed. (DSM-III)*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1980.
50. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3d ed. (DSM-III-R)*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1987.
51. Godefroy O, Leclercq C, Roussel M, Moroni C, Quaglino V, Beaunieux H et al. French adaptation of the Vascular Cognitive Impairment harmonization standards: the GRECOG-VASC study. *Int J Stroke*. 2012;7:362-3.
52. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20:864-870.
53. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12:189-198.
54. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:695-699.
55. Jorm AF, Jacomb PA. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med*. 1989;19:1015-1022.
56. Jorm AF. A short form of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): development and cross-validation. *Psychol Med*. 1994;24:145-153.
57. Barberger-Gateau P, Commenges D, Gagnon M, Letenneur L, Sauvel C, Dartigues JF. Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40:1129-1134.
58. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969 Autumn;9(3):179-86.
59. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61-65.
60. Godefroy O, Just A, Ghitu A, Leclercq C, Garcia PY, Lamy C et al. The modified Rankin Scale with structured interview is more sensitive and reliable. *Int J Stroke*. 2012; 7(2):183.

61. Godefroy O, Dubois C, Debachy B, Leclerc M, Kreisler A; Lille Stroke Program. Vascular aphasias: main characteristics of patients hospitalized in acute stroke units. *Stroke*. 2002 Mar;33(3):702-5.
62. Asdaghi N, Jeerakathil T, Hameed B, Saini M, Mc Combe JA, Shuaib A et al. Oxfordshire Community Stroke Project Classification Poorly Differentiates Small Cortical and Subcortical Infarcts. *Stroke*. 2011;42:2143-2148.
63. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. 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* 1993;24(1):35-41.
64. Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Neurology. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. 2001 Feb 27;56(4):537-9.
65. Thuillard Colombo F, Assal G. Adaptation française du test de dénomination de Boston. Versions abrégées. *European Review of Applied Psychology*. 1992 ;42(1):67-71.
66. De Renzi E, Faglioni P. Normative data and screening power of a shortened version of the Token Test. *Cortex*. 1978 Mar;14(1):41-9.
67. Albert ML. A simple test of visual neglect. *Neurology*. 1973;23:658-664.
68. Rey A. L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. *Arch de Psychologie*. 1941;8:286-340.
69. Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat Michel, Calicis F, Wyns C et al. L'épreuve de rappel libre/ rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). Dans : L'évaluation des troubles de la mémoire : présentation de quatre tests de mémoire épisodique avec leur étalonnage. Marseille: Editions Solal ; 2004; 25-47.
70. Baddeley AD, Emslie H, Nimmo-Smith I. The Doors and people test. Bury St. Edmunds (UK): Thames Valley test Compagny, 1994.
71. Godefroy O, Diouf M, Bigand C, Roussel M. Troubles neurocognitifs d'intensité légère ou performances normales basses ? Un besoin urgent d'harmonisation des critères de déficit cognitif et de leur opérationnalisation. *Revue de neuropsychologie*. 2014 ;3(6):159-162.
72. Meulemans T, Godefroy O. Evaluation en pratique clinique. La batterie GREFEX. Dans : Godefroy O, GREFEX. Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques. Marseille : Solal ; 2008; 217-229.
73. Reitan, RM. The relation of the trail making test to organic brain damage. *Journal of Consulting Psychology*. 1955;19(5):393-4.
74. Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joannette Y. Formal and semantic lexical evocation in normal subjects: Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level. *Acta Neurol Belg*. 1990;90(4):207-17.
75. Weschler D. Wechsler Adult Intelligence Scale. Psychol Corp, New York. 1955.

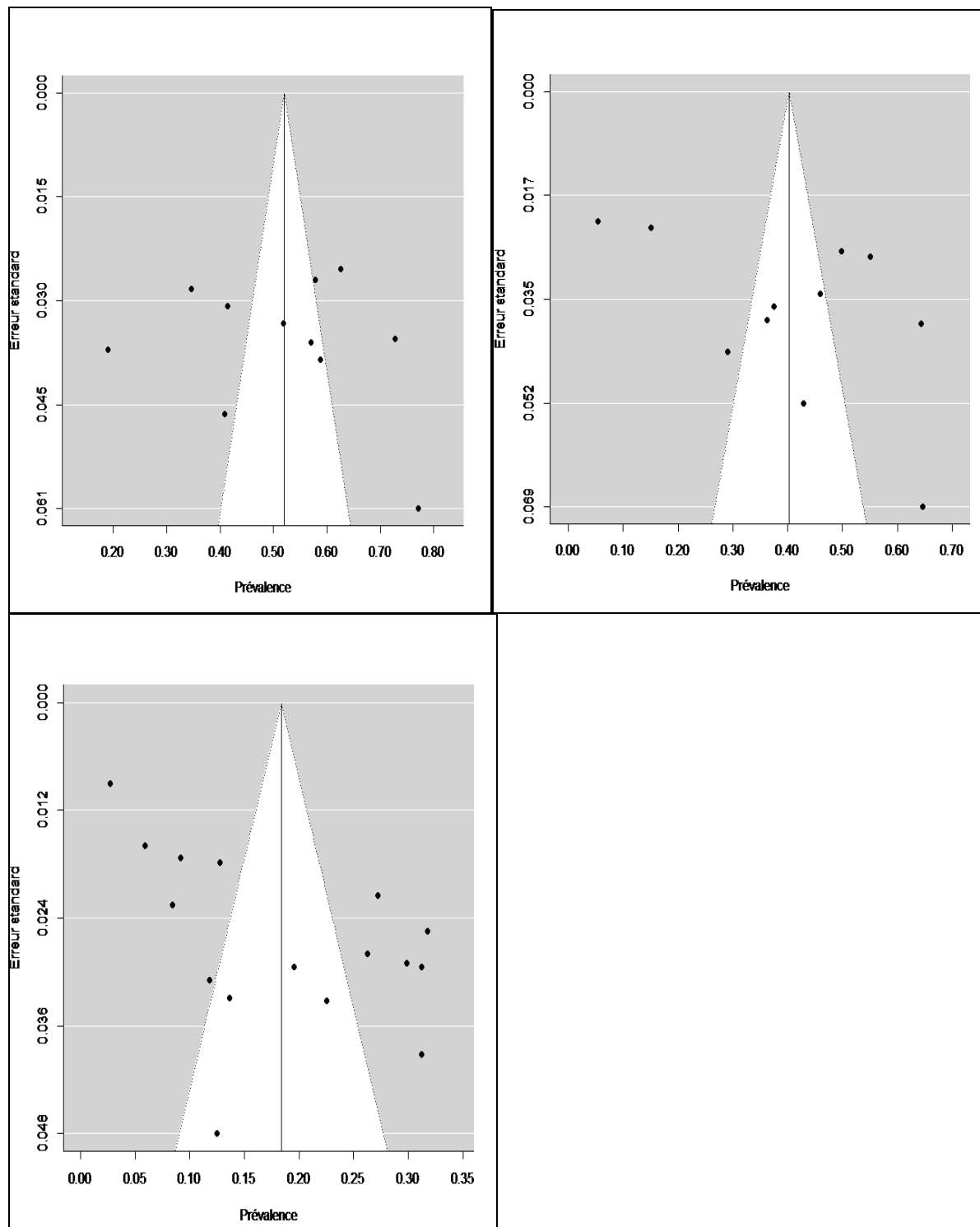
76. Radloff LS. The CES-D Scale, a self-report depression scale for research in general population. *Applied Psychological Measure*. 1977;3:385-401.
77. Fuhrer R, Rouillon F. La version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale). Description et traduction de l'échelle d'auto-évaluation. *Psychiatr Psychobiol*. 1989;4:163-166.
78. Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P, Grayson D. Detecting anxiety and depression in general medical settings. *BMJ*. 1988;297:897-899.
79. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994 Dec;44(12):2308-14.
80. Robert PH. Traduction française de l'inventaire neuropsychiatrique Centre Mémoire de Ressources et de Recherche. Nice : 1996.
81. Bates E, Wilson S, Saygin, AP, Dick F, Sereno M, Knight, RT, et al. Voxel-based lesion-symptom mapping. *Nature Neuroscience*. 2003;6:448–450.
82. Cordonnier C, Potter GM, Jackson CA, Doubal F, Keir S, Sudlow CL et al. Improving interrater agreement about brain microbleeds: development of the Brain Observer MicroBleed Scale (BOMBS). *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40:94-99.
83. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjogren M et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke: a journal of cerebral circulation*. 2001 ;32:1318-1322.
84. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*. 1993 Sep ;43(9):1683-9.
85. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1992;55:967-972.
86. Rorden C, Fridriksson J, Karnath HO. An evaluation of traditional and novel tools for lesion behavior mapping. *NeuroImage*. 2009;44:1355-1362.
87. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*. 2004;23 Suppl 1:S208-19.
88. Garcia V, Commowick O , Malandain G. A Robust and Efficient Block Matching Framework for Non Linear Registration of Thoracic CT Images. *Grand Challenges in Medical Image Analysis (MICCAI workshop)*, 2010.
89. Mazziotta JC, Toga AW, Evans A, Fox P, Lancaster J. A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *NeuroImage*. 1995;2:89-101.



90. Godefroy O, Spagnolo S, Roussel M, Boucart M. Stroke and action slowing: mechanisms, determinants and prognosis value. *Cerebrovasc Dis.* 2010;29(5):508-14.
91. Appelros P, Nydevik I, Seiger A, Terént A. Predictors of severe stroke: influence of preexisting dementia and cardiac disorders. *Stroke.* 2002 Oct;33(10):2357-62.
92. Stuss DT, Alexander MP, Shallice T, Picton TW, Binns MA, Macdonald R et al. Multiple frontal systems controlling response speed. *Neuropsychologia.* 2005; 43: 396-417.
93. Godefroy O, Roussel M, Leclerc X, Leys D. Deficit of episodic memory: anatomy and related patterns in stroke patients. *Eur Neurol.* 2009;61(4):223-9.
94. Roussel M, Dujardin K, Hénon H, Godefroy O. Is the frontal dysexecutive syndrome due to a working memory deficit? Evidence from patients with stroke. *Brain.* 2012 Jul;135(Pt 7):2192-201.
95. Kase CS, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Kannel WB, Beiser A, D'Agostino RB. Intellectual decline after stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1998 Apr;29(4):805-12.
96. Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke.* 2005 Jun;36(6):1330-40.
97. Menlove L, Crayton E, Kneebone I, Allen-Crooks R, Otto E, Harder H. Predictors of Anxiety after Stroke: A Systematic Review of Observational Studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015 Jun;24(6):1107-1117

## VI. ANNEXES

**Annexe 1:** Graphes d'asymétrie (funnel plot) correspondant aux méta-analyses de prévalence des troubles cognitifs totaux (supérieur gauche), légers (supérieur droit) et majeurs (inférieur)



**Annexe 2 : Tests neuropsychologiques de l'adaptation française de la batterie d'harmonisation des standards (Godefroy et al., 2012)**

Domaines cognitifs	Tests utilisés	Commentaires
<u>Langage</u>	<b>Test abrégé de dénomination orale de Boston (Boston Naming Test abrégé (BNT Abrégé))</b> (Thuillard-Colombo et Assal, 1992)	Appréciation des troubles de l'évocation lexicale
	<b>Token test abrégé</b> (De Renzi et Faglioni, 1978)	Réalisation du test uniquement si nécessaire
<u>Capacités visuo-spatiales et constructives</u>	<b>Test de barrage d'Albert</b> (Albert, 1973)	
	<b>Copie de la figure complexe de Rey</b> (Rey, 1941)	
<u>Mémoire à long terme</u>	<b>Adaptation du test de Grober et Buschke</b> (Van der Linden et al., 2004)	
	<b>Test des portes de Baddeley</b> (Baddeley et al., 1994)	
	<b>Rappel à 3 minutes de la Figure Complexe de Rey</b>	
<u>Fonctions exécutives et rapidité d'action</u>	<b>tests de tapping digital et de temps de réaction simple</b> (Godefroy et al. 2010)	
	<b>Trail Making Test A et B</b> version Grefex (Reitan, 1955 ; Godefroy et GREFEX, 2008)	
	<b>Fluence verbales catégorielle</b> (animaux à 1 minute) et <b>littérales</b> (P, V, R) (Cardebat, 1990)	
	<b>Inventaire du Syndrome Dysexécutif Comportemental (ISDC)</b> (Meulemans, 2008)	
<u>Troubles de la sphère psychiatrique et comportementale</u>	<b>ISDC</b> (Meulemans, 2008)	
	<b>questionnaire de Golberg</b> (Goldberg et al, 1998)	Evaluation de l'anxiété
	<b>Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-DS)</b> (Radloff, 1977 ; Fuhrer et Rouillon, 1989)	Evaluation de la dépression
	<b>Inventaire Neuropsychologique réduit</b> (Cummings et al, 1994 ; Robert, 1996)	Evaluation des autres modifications comportementales

**Annexe 3: Echelle du MoCA (Nasreddine et al., 2005)**

**MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) : Cocher chaque case pertinente et indiquer tous les scores**

1 Noter si erreur dromadaire/chameau ;  
 2 Cocher toutes les réponses même si aucun point n'est donné pour cette réponse  
 3 utiliser les réponses du MMSE pour orientation mais pas soustraction

VISUOSPATIAL / EXÉCUTIF		Copier le cube		Dessiner HORLOGE (onze heure dix) (3 points)		POINTS																		
				<input type="checkbox"/> Contour <input type="checkbox"/> Chiffres <input type="checkbox"/> Aiguilles		___/5																		
<b>DÉNOMINATION</b>																								
1 →							___/3																	
2 →	<b>MÉMOIRE</b>	Lire la liste de mots, le patient doit répéter. Faire 2 essais. Faire un rappel 5 min après.	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>VISAGE</td> <td>VELOURS</td> <td>ÉGLISE</td> <td>MARGUERITE</td> <td>ROUGE</td> </tr> <tr> <td>1<sup>er</sup> essai</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2<sup>ème</sup> essai</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	1 <sup>er</sup> essai						2 <sup>ème</sup> essai								Pas de point
	VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE																			
1 <sup>er</sup> essai																								
2 <sup>ème</sup> essai																								
	<b>ATTENTION</b>	Lire la série de chiffres (1 chiffre/ sec.). Le patient doit la répéter. <input type="checkbox"/> 2 1 8 5 4 Le patient doit la répéter à l'envers. <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB					___/1																	
3 →		Soustraire série de 7 à partir de 100. <input type="checkbox"/> 93 <input type="checkbox"/> 86 <input type="checkbox"/> 79 <input type="checkbox"/> 72 <input type="checkbox"/> 65 4 ou 5 soustractions correctes : 3 pts, 2 ou 3 correctes : 2 pts, 1 correcte : 1 pt, 0 correcte : 0 pt					___/3																	
	<b>LANGAGE</b>	Répéter : Le colibri a déposé ses œufs sur le sable. <input type="checkbox"/> L'argument de l'avocat les a convaincus. <input type="checkbox"/>					___/2																	
		Fluidité de langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «F» en 1 min <input type="checkbox"/> _____ (N <sup>o</sup> 11 mots)					___/1																	
	<b>ABSTRACTION</b>	Similitude entre ex : banane - orange = fruit <input type="checkbox"/> train - bicyclette <input type="checkbox"/> montre - règle					___/2																	
2 →	<b>RAPPEL</b>	Doit se souvenir des mots SANS INDICES	<table border="1"> <tr> <td>VISAGE</td> <td>VELOURS</td> <td>ÉGLISE</td> <td>MARGUERITE</td> <td>ROUGE</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Points pour rappel SANS INDICES seulement		___/5								
VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE																				
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
	Optionnel	Indice de catégorie Indice choix multiples																						
3 →	<b>ORIENTATION</b>	<input type="checkbox"/> Date <input type="checkbox"/> Mois <input type="checkbox"/> Année <input type="checkbox"/> Jour <input type="checkbox"/> Endroit <input type="checkbox"/> Ville					___/6																	

**Annexe 4: CES-DS (Radloff, 1977 ; Fuhrer et Rouillon, 1989)**

Les impressions suivantes sont ressenties par la plupart des gens. Pourriez-vous **indiquer la fréquence** avec laquelle vous avez éprouvé les sentiments ou les comportements présentés dans cette liste, **durant la semaine écoulée ?**  
 Pour répondre, **cochez la case correspondant à la fréquence** :

La fréquence durant la semaine écoulée est :

0= Jamais, très rarement (moins d'un jour)    1= Occasionnellement (1 à 2 jours)    2= Assez souvent (3 à 4 jours)    3= Fréquemment, tout le temps (5 à 7 jours)

	0	1	2	3
1. J'ai été contrarié(e) par des choses qui d'habitude ne me dérangent pas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Je n'ai pas eu envie de manger, j'ai manqué d'appétit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4*. J'ai eu le sentiment d'être aussi bien que les autres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. J'ai eu du mal à me concentrer sur ce que je faisais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Je me suis senti(e) déprimé(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. J'ai eu l'impression que toute action me demandait un effort	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8*. J'ai été confiant(e) en l'avenir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. J'ai pensé que ma vie était un échec	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Je me suis senti(e) craintif(ve)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Mon sommeil n'a pas été bon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12*. J'ai été heureux(se)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. J'ai parlé moins que d'habitude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Je me suis senti(e) seul(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Les autres ont été hostiles envers moi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16*. J'ai profité de la vie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. J'ai eu des crises de larmes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Je me suis senti(e) triste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. J'ai eu l'impression que les gens ne m'aimaient pas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. J'ai manqué d'entrain	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Annexe 5: Echelle de Goldberg (Goldberg et al, 1998 )**

Concernant votre <u>état actuel</u> , répondre par <b>VRAI</b> ou <b>FAUX</b> (cocher la case correspondante) pour les propositions suivantes :		
	VRAI	FAUX
1. Vous sentez-vous tendu(e), nerveux(se) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ressentez-vous de l'inquiétude ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Etes-vous irritable ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Avez-vous des difficultés à vous détendre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Pensez-vous que votre sommeil n'est pas satisfaisant ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Avez-vous des maux de tête, des douleurs cervicales ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Ressentez-vous une des manifestations suivantes : tremblements, fourmillements, sensations de déséquilibre, sueurs, envies fréquentes d'uriner, diarrhée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Etes-vous inquiet(e) pour votre santé ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Avez-vous des difficultés pour vous endormir ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Annexe 6: Classification TOAST des étiologies des infarctus cérébraux (Adams et al., 1993)**

<b>Résultat du bilan étiologique</b>	<b>Diagnostic TOAST</b>
<i>Athérosclérose</i>	
Sténose artérielle > 50%	Athérosclérose
< 50%	--
<i>Cardiopathie emboligène</i>	
Majeure	cardiopathie emboligène
mineure	--
<i>Maladie des petits vaisseaux (lacune)</i>	
probable	Lacune
possible	--
<i>Autre(s) étiologie(s)</i>	
probable	autre étiologie
possible	--
<i>Cause indéterminée</i>	
avec bilan complet	cause indéterminée
avec bilan incomplet	indéterminée avec bilan incomplet
<i>Plusieurs causes possibles</i>	causes multiples

**Annexe 7 : Etiologie des hémorragies cérébrales non traumatique non tumorale (d'après Garcia et al., 2010)**

<b>HIC d'origine hypertensive</b>	<p><b>Probable</b> : A+B+ C ou A+ C</p> <p>A. présence d'une HTA définie selon les critères OMS ou prise préalable d'un traitement antihypertenseur,</p> <p>B. localisation profonde ou pontique de l'hémorragie et absence d'autre cause</p> <p>C. localisation non profonde ou cérébelleuse et absence d'autre cause au terme d'un bilan étiologique exhaustif</p>
<p><b>Angiopathie amyloïde cérébrale</b> Critères Boston modifiés (Linn et al 2010)</p>	<p><b>Possible</b> : A+B+C</p> <p>A. âge ≥55ans</p> <p>B. absence autre cause</p> <p>C. Hémorragie unique lobaire ou corticale ou cortico-souscorticale sans sidérose superficielle</p> <p><b>Probable</b> : A+B+C ou A+B+C' ou A+B+C''</p> <p>A. âge ≥55ans</p> <p>B. absence autre cause</p> <p>C. plusieurs hémorragies lobaire ou corticale ou cortico-souscorticale (1 hémorragie cérébelleuse acceptée)</p> <p>C' Hémorragie unique lobaire ou corticale ou cortico-souscorticale ET sidérose superficielle à distance</p> <p>C'' Hémorragie unique lobaire ou corticale ou cortico-souscorticale ET preuve neuropathologique angiopathie amyloïde sur prélèvement opératoire</p>
<b>Cavernome</b>	Critères IRM
<b>Malformation artério-veineuse</b>	Définie en imagerie
<b>Coagulopathie</b>	<p>anomalie des facteurs de coagulation liée à :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-déficit congénital (facteur VII, VIII, X, IX, XI et XIII, afibrinogénémies),</li> <li>-coagulopathie acquise : traitement anticoagulant avec INR&gt;3, insuffisance hépatique, CIVD aiguës</li> <li>-thrombopénie &lt; 20 000/mm<sup>3</sup></li> </ul>
<b>Multiple</b>	Préciser les 2 mécanismes trouvés (ex : malformation et trouble de coagulation)
<b>Indéterminé</b>	aucune cause trouvée



## **Annexe 8 : Classification d'Oxford (Asdaghi et al., 2011)**

### **TACI : Infarctus de circulation antérieure total : Présence de tous ces déficits :**

- Déficit moteur et/ou sensitif d'au moins 2 territoires (Face/membre supérieur/ membre inférieur)
- Hémianopsie latérale homonyme (présumée présente en cas de trouble de vigilance)
- Trouble cognitif : Aphasie ou trouble visuospatial (présumée présent en cas de trouble de vigilance)

### **PACI : Infarctus de circulation antérieure partiel : Présence de 2 de ces déficits**

- Déficit moteur et/ou sensitif d'au moins 2 territoires (Face/membre supérieur/ membre inférieur)
- Hémianopsie latérale homonyme
- Trouble cognitif : Aphasie ou trouble visuospatial  
OU
- Déficit moteur et/ou sensitif d'un territoire (Face/membre supérieur/ membre inférieur)
- Trouble cognitif isolé: Aphasie ou trouble visuospatial

### **LACI : Infarctus Lacunaire :**

Présence de l'un de ces déficits:

- Déficit moteur pur d'au moins 2 territoires (Face/membre supérieur/ membre inférieur)
- Déficit sensitif pur d'au moins 2 territoires (Face/membre supérieur/ membre inférieur)
- Déficit sensitivo-moteur d'au moins 2 territoires (Face/membre supérieur/ membre inférieur)
- Ataxie-hémi-parésie

SANS :

- Aphasie
- Trouble Visuospatial
- Déficit sensitif limité à proprioception
- Syndrome vertébrobasilaire

### **POCI Infarctus de circulation postérieure : Présence de l'un de ces déficits:**

- Syndrome alterne: Atteinte de nerf crânien et déficit moteur et/ou sensitif contralatéral
- Déficit moteur et/ou sensitif bilatéral
- Déficit mouvements conjugués des yeux
- Syndrome cérébelleux cinétique sans atteinte de voie longue ipsilatérale
- Hémianopsie latérale homonyme isolée

## **ABSTRACT**

### **PREVALENCE OF NEUROCOGNITIVE DISORDERS AT 6 MONTH AFTER STROKE. THE GRECOG VASC STUDY**

**Background:** The prevalence of post-stroke neurocognitive disorders (NCD) is characterised by large variation in rates, between 5,5% to 64,6%.

**Objectives:** Evaluate prevalence of post-stroke neurocognitive disorders in hospital-based studies and in the other time to study this prevalence in the French harmonization standards protocols.

#### **Study 1**

**Methods :** Meta-analysis included hospital-based studies with neuropsychological assessment after acute stage of stroke was done.

**Results:** Prevalence of global NCD was 52%, 40% for mild NCD and 18,4% for major NCD.

**Discussion :** prevalence of major NCD was similar to the results finding in others studies. We didn't find an other study who evaluated hospital-based prevalence of mild NCD, reporting the number of patients assessed by neuropsychological test and cut-offs used.

#### **Study 2**

**Methods :** Patients were assessed at 6 month after the occurrence of stroke with a neuropsychological battery including control subjects for defined cut-offs.

**Résultats :** 358 patients were included, 90 % had ischemic stroke. The prevalence of global NCD was 44%. Deficits in processing speed, memory, and executive functions were most common.

**Discussion :** This prevalence of NCD was in the lower rate calculated in the meta-analysis. Cognitive profile was similar to others studies.

**Conclusion :** Little under half of patients had neurocognitive disorders after acute stroke. This prevalence will be developed in international studies using harmonization standards protocols.

**Key-words :** vascular cognitive impairment, neurocognitive disorders, neuropsychological battery , executives functions, méta-analysis.

## RESUME

### **PREVALENCE DES TROUBLES NEURO-COGNITIFS A 6 MOIS D'UN ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL. L'ETUDE GRECOG VASC**

**Introduction :** La prévalence des troubles neurocognitifs (TNC) consécutifs à un AVC est variable dans la littérature entre 5,5% et 64,6%.

**Objectif :** Préciser la prévalence des TNC post-AVC dans les cohortes hospitalières par une méta-analyse puis d'évaluer leur prévalence dans la population française du protocole d'harmonisation des standards.

#### **Etude 1**

**Méthodes :** Notre revue de littérature a sélectionné les cohortes hospitalières de patients réalisant une batterie neuropsychologique après la phase aiguë d'un AVC.

**Résultats :** La prévalence des TCN totaux post-AVC était de 52%, de 40% pour les TCNL et de 18,4% pour les TCNM.

**Discussion :** La prévalence des TCNM est proche de celle de la littérature. Aucune autre méta-analyse n'avait étudié la prévalence des TNCL des cohortes hospitalières en contrôlant le nombre de patients évalués par bilan neuropsychologique et les seuils utilisés.

#### **Etude 2**

**Méthodes :** Les patients étaient évalués à 6 mois post-AVC par une batterie neuropsychologique incluant des sujets contrôles afin de définir les score-seuils.

**Résultats :** Sur 358 patients inclus, 90 % présentait un infarctus cérébral. La prévalence des TNCT était de 44%. Le profil était dominé par le ralentissement de l'action suivi des troubles de l'efficacité intellectuelle et les fonctions exécutives.

**Discussion :** La prévalence des TNCT se situait dans la borne inférieure de la fourchette calculée par la méta-analyse et le profil par domaine est similaire à ceux observés.

**Conclusion :** Un peu moins de la moitié des patients présentent des troubles cognitifs à distance de l'AVC. Cette prévalence sera affinée par les études internationales utilisant le protocole d'harmonisation des standards.

**Mots clés :** Troubles cognitifs vasculaire, accident vasculaire cérébral, tests neuropsychologiques, fonctions exécutives, méta-analyse.