



HAL
open science

Influence de l'état inflammatoire à la phase aigüe de l'infarctus cérébral sur l'évolution thymique : modèle prédictif et perspectives d'intervention

Jean-Sébastien Liegey

► To cite this version:

Jean-Sébastien Liegey. Influence de l'état inflammatoire à la phase aigüe de l'infarctus cérébral sur l'évolution thymique : modèle prédictif et perspectives d'intervention. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02512371

HAL Id: dumas-02512371

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02512371>

Submitted on 19 Mar 2020

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 Bordeaux
UFR DES SCIENCES MEDICALES

Année 2019

N°3143

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Discipline : Neurologie

Présentée et soutenue publiquement le 8 octobre 2019

Par Jean Sébastien LIEGEY

Né le 27 février 1992 à Paris

Influence de l'état inflammatoire à la phase aiguë de
l'infarctus cérébral sur l'évolution thymique :
modèle prédictif et perspectives d'intervention

Directeur de thèse : Pr Igor SIBON, PU-PH

Rapporteur : Dr Jean-Marc FAUCHEUX, PH

Membres du jury :

Pr Bruno BROCHET, PU-PH, président du jury

Pr Thomas TOURDIAS, PU-PH

Pr Thierry COUFFINHAL, PU-PH

Pr Bruno AOUIZERATE, PU-PH

Dr Pauline RENOUE, PH

Table des matières

Remerciements.....	4
Résumé.....	5
Abstract	6
Liste des abréviations	7
Liste des tableaux et figures.....	9
Partie I : Introduction	10
Généralités sur les AVC	10
Les troubles de l'humeur post-AVC et leurs conséquences	10
Physiopathologie des troubles de l'humeur post-AVC : ischémie, inflammation, dépression	11
Prédire la dépression post-AVC : pourquoi ? comment ?	13
CRP et dépression post-AVC : données de la littérature.....	14
La CRP comme facteur pathogénique et cible thérapeutique	15
Traitements habituels et traitement proposé : la vitamine C.....	15
Objectifs de l'étude	16
Matériel et Méthodes.....	18
Population de l'étude.....	18
Variables cliniques et radiologiques.....	18
Analyses biologiques	19
Critères de jugement principal et secondaires de l'étude de prédiction diagnostique	20
Analyse statistique	21
Résultats.....	22
Caractéristiques initiales de la population étudiée : analyse descriptive	22
Variables biologiques : analyse descriptive.....	23
Evolution du score HAD à 3 mois : analyse descriptive de la variable dépendante principale.....	24
Critère principal : modèle prédictif du score HAD-dépression à 3 mois en variable continue	25
Critère secondaire : modèle prédictif du score HAD-dépression à 3 mois dichotomique.....	28

Partie II : Présentation du protocole ViCIDA	32
Objectifs principal et secondaires du protocole ViCIDA.....	32
Schéma de la recherche	32
Méthodes pour la randomisation.....	32
Critères d’inclusion	33
Critères de non inclusion.....	33
Faisabilité et mode de recrutement.....	33
Traitement à l’étude.....	34
Critères de jugement principal et secondaires du protocole ViCIDA	34
Calendrier de la recherche	34
Justification des choix méthodologiques	35
Calcul de la taille d’étude	36
Stratégie d’analyse statistique	37
Rapport bénéfice/risque	37
Retombées attendues	38
Discussion.....	39
Biomarqueurs de l’inflammation et dépression post-AVC : association statistiquement significative mais de faible amplitude	39
Autres facteurs associés statistiquement à la survenue d’une dépression post-AVC	40
Limitations	41
Forces de l’étude	42
Conséquences des résultats de l’étude pour le protocole ViCIDA et potentiel thérapeutique de la vitamine C.....	42
Conclusion.....	44
Références bibliographiques.....	45
Annexes.....	51
Score HAD (Hospital Anxiety and Depression)	51
Score CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale).....	52
Serment d’Hippocrate	54

Remerciements

Monsieur le Professeur Igor Sibon, je vous remercie pour ces années d'enseignement, pendant lesquelles vous avez veillé avec un soin particulier à la qualité de ma formation et à mon épanouissement dans la discipline, ce qui a été déterminant dans mon choix de m'orienter vers la Neurologie Vasculaire. Vous êtes pour nous tous un modèle de passion et de poursuite de l'excellence dans l'exercice de notre métier.

Monsieur le Professeur Bruno Brochet, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Vous avez eu la gentillesse de vous rendre disponible pour évaluer ce travail mais aussi la bienveillance de me guider par vos précieux conseils durant toute l'année de ma formation universitaire à la pathologie inflammatoire du système nerveux central.

Monsieur le Professeur Thomas Tourdias, je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury. Je garde un souvenir ému de mon passage dans le service de Neuroradiologie, durant lequel votre attitude constamment tournée vers l'enseignement, l'écoute et le partage m'ont permis d'enrichir mes connaissances et de développer des liens forts avec toute votre équipe.

Monsieur le Professeur Thierry Couffignal, je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury, et de m'avoir si bien accueilli dans votre service de Cardiologie. Ce semestre, pendant lequel j'ai pu sous votre aile aiguiser mon esprit critique et développer une vision globale de la pratique médicale, a clôturé de façon idéale mon internat.

Monsieur le Professeur Bruno Auizerate, je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury. Votre appréciation de ce travail nous est extrêmement précieuse, ainsi que votre expertise pour faire progresser nos connaissances sur cette problématique passionnante.

Madame le Docteur Pauline Renou, je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury. Votre soutien sans faille, votre confiance en moi et vos encouragements ont joué un rôle capital dans l'élaboration des travaux que nous menons ensemble, et qui j'espère seront suivis de nombreux autres.

Monsieur le Docteur Jean-Marc Faucheux, je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer l'intérêt scientifique de ce travail. Vous avez guidé mes premiers pas en Neurologie et m'avez fait comprendre que j'avais emprunté la bonne voie.

Résumé

Introduction. Trente pour cent des patients atteints d'AVC ischémique développent une dépression post-AVC (DPA), complication de mauvais pronostic et sous-diagnostiquée. L'inflammation liée à l'AVC rend compte d'une partie importante de la physiopathologie de la DPA. Les marqueurs inflammatoires de routine tels que la CRP (C-reactive protein), la formule leucocytaire, le fibrinogène et le ratio neutrophiles sur lymphocytes (NLR) sont prometteurs comme prédicteurs de la DPA.

Objectifs. L'objectif principal était d'évaluer l'association entre marqueurs inflammatoires standards à la phase aigüe de l'AVC et la DPA à 3 mois. L'objectif secondaire était l'élaboration d'un modèle prédictif de la DPA à partir de paramètres cliniques, biologiques et radiologiques.

Matériel et Méthodes. Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique d'une cohorte suivie pendant 3 mois de juin 2012 à février 2016. Les niveaux sériques de CRP, la formule leucocytaire, le fibrinogène et le NLR ont été prélevés à l'admission et à leur pic durant l'hospitalisation. L'humeur était évaluée à 3 mois par le volet dépression du score Hospital Anxiety and Depression.

Résultats. Trois cent quarante-huit patients ont été inclus dont 20.06% ont présenté une DPA. Le coefficient de détermination pour la DPA en analyse multivariée avec les biomarqueurs inflammatoires sélectionnés (pic de CRP, lymphocytes, NLR) était de R^2 0.336 (IC 95% 0.328-0.364) comparé à R^2 0.334 (IC 95% 0.317-0.352) sans. L'aire sous la courbe ROC de la prédiction de DPA était de 0.746 (IC 95% 0.592-0.803) avec les biomarqueurs inflammatoires sélectionnés et 0.744 (IC 95% 0.587-0.799) sans.

Conclusion. Certains biomarqueurs de l'inflammation à la phase aigüe de l'AVC (pic de CRP, lymphocytes, NLR) sont statistiquement mais faiblement associés à la DPA, d'apport négligeable dans les modèles prédictifs. Bien que ces marqueurs de routine confirment l'implication de l'inflammation dans la pathogénie de la DPA, leur utilité semble peu pertinente en pratique clinique pour la prédiction de la DPA, invitant à s'orienter vers d'autres biomarqueurs.

Mots-clés : Dépression, infarctus cérébral, AVC, inflammation, biomarqueurs, protéine C-réactive, vitamine C

Abstract

Introduction. Thirty percent of stroke patients will suffer from post-stroke depression (PSD) which is associated with worst outcome. Diagnosis for PSD is suboptimal. Stroke-related inflammation accounts for a substantial amount of PSD pathophysiology. Routinely available inflammation biomarkers such as CRP, leukocytes count, fibrinogen and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) show promising as predictors of PSD.

Objective. Primary goal was to assess the association between standard inflammation biomarkers in the acute phase of stroke and the occurrence of PSD at 3 months. Secondary goal was to elaborate a predictive model of PSD from clinical, biological and radiological data.

Material and Methods. We performed a retrospective monocentric study of a cohort with a 3-months follow up from June 2012 to February 2016. Serum levels of CRP, leukocytes count, fibrinogen and NLR were tested at admission and at peak during hospitalization. Mood was assessed at 3 months using the depression sub-scale of the Hospital Anxiety and Depression scale.

Results. Three hundred and forty eight patients were included of which 20.06% developed PSD. Multivariate analysis coefficient of determination for PSD with selected inflammation biomarkers (peak CRP, lymphocytes at baseline, NLR) was R^2 0.336 (CI 95% 0.328-0.364) as compared to R^2 0.334 (CI 95% 0.317-0.352) without. Area under the curve for the Receiver Operating Characteristic of PSD prediction was 0.746 (CI 95% 0.592-0.803) with selected inflammation biomarkers and 0.744 (CI 95% 0.587-0.799) without.

Conclusion. Some inflammation biomarkers measured in the acute phase of stroke (peak CRP, lymphocytes at baseline, NLR) are statistically but weakly associated with PSD, adding negligible value to predictive models. While these routine biomarkers confirm the implication of inflammation in PSD pathogenesis, their utility in clinical practice seems limited for the prediction of PSD, suggesting the need for others biomarkers.

Keywords : Depression, stroke, inflammation, biomarkers, C-reactive protein, vitamin C

Liste des abréviations

ACFA : Arythmie Cardiaque par Fibrillation Auriculaire

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CES-D : Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale

CH : Centre Hospitalier

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CRP : C-reactive protein

DPA : Dépression Post-AVC

DS : Déviation Standard

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EQ-5D : Euro-QOL-5 Dimensions

EVA : Echelle Visuelle Analogique

GAD-7 : General Anxiety Disorder-7

HAD : Hospital Anxiety and Depression Scale

HAS : Haute Autorité de Santé

HDRS : Hamilton Depression Rating Scale

HTA : Hypertension Artérielle

IADL : Instrumental Activities of Daily Living

IC : Intervalle de Confiance

IDO : Indoléamine 2,3-dioxygénase

IFN : Interféron

IL : Interleukine

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IQ CODE : Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly

MINI : Mini International Neuropsychiatric Interview

MFI: Multidimensional Fatigue Inventory

MoCA : Montreal Cognitive Assessment test

mRS : modified Rankin Scale

NIHSS : National Institute of Health Stroke Scale

NLR : Neutrophil to Lymphocyte Ratio

OR : Odds Ratio

ROC : Receiver Operating Characteristic

TNF : Tumor Necrosis Factor

UNV : Unité Neuro-Vasculaire

USINV : Unité de Soins Intensifs Neuro-Vasculaire

USMR : Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche clinique

ViCIDA : Vitamin C supplementation in Inflammation and post-stroke Depression

Liste des tableaux et figures

Figure 1 : Interactions entre l'ischémie, l'inflammation et la dépression.....	12
Figure 2 : Courbe ROC de la prédiction du score HAD-dépression (>7 ou ≤7) avec les variables d'ajustement uniquement.....	30
Figure 3 : Courbe ROC de la prédiction du score HAD-dépression (>7 ou ≤7) avec les variables de l'inflammation et les variables d'ajustement.....	31
Tableau 1 : Caractéristiques initiales des patients.....	22
Tableau 2 : Biomarqueurs de l'inflammation à la valeur initiale, maximale et leur delta	24
Tableau 3 : Evolution du score HAD à l'inclusion et à 3 mois	24
Tableau 4.1 : Estimation, écart type, p-value et intervalle de confiance à 95% pour les coefficients du modèle multi-variable avec les variables d'ajustement.....	25
Tableau 4.2 : Estimation, écart type, p-value et intervalle de confiance à 95% pour les coefficients des variables de l'inflammation ajustées sur les variables d'ajustement	26
Tableau 4.3 : Estimation, écart type, p-value et intervalle de confiance à 95% pour les coefficients du modèle multi-variable avec variables de l'inflammation sélectionnées et variables d'ajustement	27
Tableau 5.1 : Rapport de cote et leur intervalle de confiance à 95% avec p-value pour les coefficients du modèle logistique multi-variable dichotomique avec les variables d'ajustement uniquement.....	28
Tableau 5.2 : Rapport de cote et leur intervalle de confiance à 95% avec p-value pour les coefficients du modèle logistique multi-variable dichotomique pour les trois variables de l'inflammation sélectionnées et les variables d'ajustement	29
Tableau 6 : Récapitulatif du suivi participant.....	35

Introduction

GENERALITES SUR LES ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX

En France, il y a chaque année environ 150 000 hospitalisations pour accident vasculaire cérébral (AVC) soit «1 AVC toutes les 4 minutes», dont 80% sont des infarctus cérébraux.

La prise en charge de la pathologie vasculaire cérébrale a bénéficié au cours des 20 dernières années d'améliorations significatives dominées par le développement des unités neurovasculaires, qui limitent le taux de complications neurologiques et non-neurologiques (infections, embolies pulmonaires, escarres) et dans le domaine de l'infarctus cérébral, de stratégies de recanalisation pharmacologique et mécanique.

Malgré ces avancées thérapeutiques majeures, la proportion de patients conservant un handicap physique reste élevée.

Au-delà des complications physiques, la survenue d'un AVC est très fréquemment compliquée de l'apparition de troubles cognitifs et de troubles de l'humeur. Alors que les troubles cognitifs surviennent dans les mois et années qui suivent la survenue de l'AVC, les troubles de l'humeur surviennent plus tôt et leur prise en charge précoce est indispensable en raison de leurs conséquences sur le profil évolutif de la maladie. Les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) soulignent que la consultation de suivi post-AVC s'adresse à tous les patients, afin justement de repérer des déficiences passées jusqu'alors inaperçues, mais sources de handicaps et d'une désadaptation sociale secondaires ou supplémentaires.

LES TROUBLES DE L'HUMEUR POST-AVC ET LEURS CONSEQUENCES

Les principaux troubles de l'humeur survenant après un AVC sont la dépression, l'anxiété et l'apathie. Ces troubles sont rapportés chez 30 à 60% des patients (1) et apparaissent en général 3 à 4 mois après l'AVC.

La dépression est le trouble affectif le plus fréquemment observé après un AVC. Trente pour cent des patients atteints d'AVC ischémique souffriront d'une dépression post-AVC (DPA) dans les 5 ans suivant l'évènement (2). La DPA est une complication d'importance majeure car elle est associée à une diminution de la récupération du handicap(3), une morbidité et une mortalité accrue (4), un fardeau pour les aidants, et globalement à un moins bon pronostic.

Ces différentes altérations cognitivo-affectives sont encore sous-évaluées et donc sous-diagnostiquées ; pourtant leur influence négative sur le risque de récurrence (lié à la mauvaise observance des stratégies de prévention secondaire proposées), sur le pronostic fonctionnel des patients (moindre participation aux séances de réadaptation fonctionnelle), sur la qualité de vie et celle de leurs aidants a été clairement établie (5,6). Leur impact socio-économique est majeur. En

effet le coût de la prise en charge de ces complications émotionnelles fréquentes reste encore sous-estimé mais il peut, par analogie avec les pathologies psychiatriques, être considéré comme élevé, du fait d'un recours aux soins plus important chez ces patients.

PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES DE L'HUMEUR POST-AVC : ISCHEMIE, INFLAMMATION, DEPRESSION

L'identification des mécanismes qui sous-tendent la survenue de ces troubles de l'humeur est aujourd'hui une étape cruciale de la prise en charge post-AVC. Cinq paramètres cliniques ont été le plus robustement identifiés par les méta-analyses récentes, qui sont la sévérité de l'AVC, la présence d'antécédents de troubles de l'humeur ou de troubles cognitifs, une dépendance fonctionnelle, et l'environnement social (7–10).

La physiopathogénèse de la dépression post-AVC a longtemps été, et reste actuellement, un sujet de controverse, opposant d'une part les tenants du mécanisme biologique primaire (par atteinte des circuits de la régulation de l'humeur) et d'autre part ceux du mécanisme psychosocial primaire (par les facteurs psycho-sociologiques liés au handicap) (11).

Les modèles physiopathologiques récents tendent à favoriser l'hypothèse biologique, en révélant plusieurs dysrégulations de circuits neurologiques et endocriniens dans la dépression : interruptions dans la voie ascendante fronto-sous-corticale des monoamines (12), dysfonction de l'axe adrénohypothalamo-hypophysaire (13) et altérations de la neuroplasticité (14). De plus, il faut rappeler que la dépression est plus fréquente dans l'AVC que dans n'importe quelle autre maladie avec un niveau similaire de handicap physique (15), et qu'elle est rapportée même chez les patients anosognosiques. En réalité, la dépression post-AVC ne résulte probablement pas purement de causes biologiques ou psychologiques, mais serait plutôt d'origine multifactorielle et donc en accord avec les modèles biopsychosociaux de la maladie psychiatrique, selon lesquels la réserve affective du patient est diminuée par la maladie, qui met à jour sa vulnérabilité sous-jacente pour la dépression (16).

En particulier, il semble que l'inflammation, à la fois neurologique et systémique, puisse rendre compte d'un certain nombre d'anomalies biologiques observées dans la dépression(17)comme le soutiennent les données extensives de la littérature dans la population générale montrant une association forte entre la dépression et l'inflammation, depuis les premières descriptions au début des années 2000 issues de l'observation des effets indésirables neuropsychologiques de l'IFN-alpha, une thérapeutique pro-inflammatoire utilisée dans le traitement de l'hépatite C (18). En effet, des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, le TNF-alpha et l'IL-6 sont d'une part de puissants stimulateurs de l'activation de l'axe adrénohypothalamo-hypophysaire, s'exprimant par une augmentation de concentration en ACTH et cortisol (19), et d'autre part sont capables d'influencer le fonctionnement du système sérotoninergique via l'augmentation de l'expression du gène encodant une enzyme dégradant le tryptophane, l'indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO), qui aboutit à une diminution de la concentration en sérotonine dans les régions paralimbiques (17).

Ainsi, au cours des dernières années, de nombreux travaux ont étudié l'existence du lien entre ischémie cérébrale, inflammation et dépression (14,16). Cette relation multidirectionnelle est suggérée par les données suivantes :

- Ischémie et inflammation : l'ischémie aiguë cérébrale déclenche une réponse immunitaire innée immédiate et une synthèse rapide d'un ensemble de cytokines inflammatoires, résultant en une inflammation cérébrale (20). Ce processus est auto-entretenu par l'effet pro-ischémiant de l'inflammation, résultant de la somme de l'activité procoagulante des cytokines inflammatoires, de l'activation plaquettaire via l'interaction avec la paroi inflammatoire des vaisseaux et de l'expression de facteur tissulaire à la paroi des monocytes qui provoque la génération de thrombine aboutissant en fin de cascade de coagulation à la production de fibrine (21).
- Inflammation et dépression : Les patients déprimés ont des taux plus élevés de cytokines pro-inflammatoires comme l'IFN-gamma (22), l'IL-1beta (23), le TNF-alpha (24) et l'IL-6 (25) et des taux plus bas de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 (26). Les traitements de la dépression seraient susceptibles de normaliser à la fois les marqueurs inflammatoires et la mort cellulaire en inhibant l'expression de l'IL-1, IL-6, le TNF-alpha et l'IFN-gamma (2,27).
- Ischémie et dépression : Le sur-risque de dépression dans les maladies vasculaires a été largement décrit depuis plusieurs décennies (28). Réciproquement, des données plus récentes avancent une implication de la dépression dans la physiopathologie causale de l'athérome, notamment via des facteurs biologiques comme l'augmentation du cortisol circulant (29) et psycho-sociaux comme le désintérêt pour sa propre santé(30).

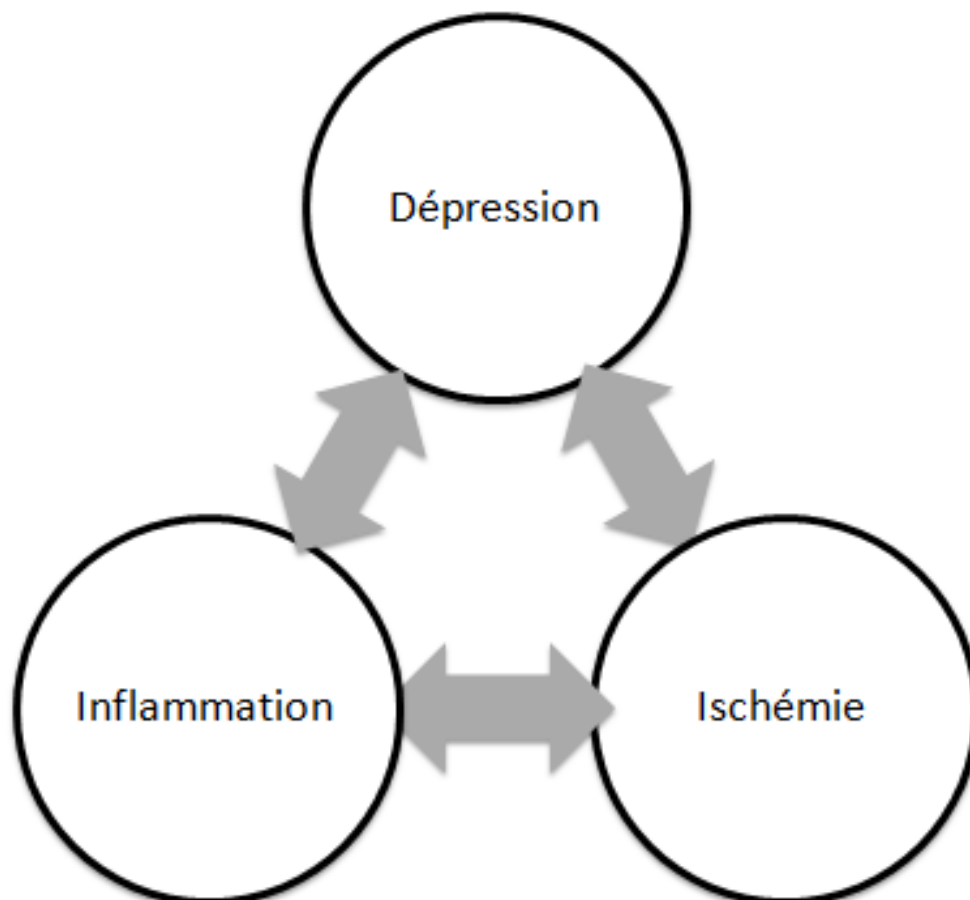


Figure 1 : Interactions entre l'ischémie, l'inflammation et la dépression

La justification de déterminer des marqueurs prédictifs de la dépression post-infarctus cérébral trouve son origine dans 4 principaux constats :

- 1) La dépression post-infarctus cérébral est un facteur indépendant de moins bonne évolution clinique globale (plus longue durée d'hospitalisation, déficit fonctionnel plus sévère, diminution de la qualité de vie dans ses composantes physique, psychosociale, cognitive et éco-sociale, moins bonne réponse à la rééducation, mortalité plus élevée, plus fort taux de récurrence d'infarctus à 1 an, pression sur les aidants).
- 2) Les moyens cliniques de diagnostiquer la dépression post-infarctus cérébral manquent de spécificité et sont difficilement utilisables en routine. L'aphasie, l'anosognosie, le déficit cognitif induits par l'AVC sont des freins supplémentaires à l'évaluation (31). Ceci résulte en une proportion importante de patients déprimés non diagnostiqués ou non traités spécifiquement après un infarctus cérébral.
- 3) Les biomarqueurs permettraient à la fois de gagner en compréhension sur les mécanismes qui sous-tendent la dépression post-infarctus, mais aussi potentiellement de conduire à un traitement ciblé du point de vue moléculaire, et de monitorer aisément et rapidement l'efficacité d'un tel traitement.
- 4) L'identification précoce d'un phénotype biologique et/ou neuroradiologique prédictif du pronostic fonctionnel contribuerait de même à un meilleur ciblage des stratégies de rééducation, notamment psychiatrique et neuropsychologique.

Une revue récente de 2018 de Levada et al. (32) synthétise l'état des connaissances actuelles sur les différents marqueurs biologiques (neuro-inflammation, axe hypothalamo-hypophysaire, monoamines, facteurs de croissance, métabolites, marqueurs de dommage oxydatif, marqueurs génétiques) de la dépression post-AVC. Parmi tous ces paramètres biologiques, la CRP se révèle être un marqueur particulièrement pertinent sur le plan clinique. En effet, les cytokines étudiées dans la cadre de la recherche ne sont pas dosées en pratique courante, et sont d'interprétation complexe. Or, seule la CRP est dosée systématiquement en routine, faisant partie du bilan biologique recommandé dans la phase aiguë de l'infarctus cérébral, et sa corrélation avec les taux des cytokines pro-inflammatoires est élevée. Bien que non spécifique d'une voie de l'inflammation, l'augmentation de la CRP permet une appréciation globale du niveau d'inflammation neurologique et systémique du patient (33). De plus, des données récentes dont une méta-analyse de 2009 suggèrent l'existence d'une association entre élévation de la CRP et dépression en population générale (34–36), chez les patients diabétiques de type 1 (37), chez les schizophrènes (38) et après l'AVC ischémique (39,40), ce qui incite à explorer ce marqueur simple d'analyse et d'interprétation dans le contexte de l'évaluation du rôle de l'inflammation dans la dépression post-AVC.

On recense deux études par des équipes chinoises, récentes, concernant spécifiquement la CRP comme marqueur de la dépression post-infarctus (39,40).

L'étude de Tang et al. (39) a inclus 226 patients consécutifs souffrant d'un premier infarctus cérébral de décembre 2012 à 2013. Les patients ayant un antécédent de trouble psychiatrique ou de prise de traitements psychotropes, de démence, une vigilance altérée, un trouble du langage sévère (dysarthrie ou aphasie), des anomalies métaboliques, une insuffisance hépatique ou une affection aigüe (infection, maladie auto-immune, cancer) étaient exclus. Certains patients ont bénéficié d'une IRM cérébrale. Le dosage de CRP était réalisé sur un échantillon prélevé à jeun le lendemain matin de l'admission. L'évaluation du critère de jugement principal se faisait à 6 mois par un psychologue, avec un diagnostic de dépression selon les critères du DSM-IV par un entretien spécifique (reproductibilité inter-opérateur mesurée avec un kappa à 0,86), et une sévérité de la dépression évaluée par l'échelle de Dépression de Hamilton à 17 items (HAM-D). Pour l'analyse statistique, les modèles de régression linéaire utilisés permettaient un ajustement multivarié sur les facteurs confondants suivants : âge, sexe, IMC, présence d'enfants, veuvage, facteurs de risque cardiovasculaire, sous-type étiologique, volume et localisation de l'infarctus cérébral, glycémie à jeun et homocystéinémie. Il y avait 95 patients (42%) déprimés à 6 mois, et 69 patients (30,5%) atteints de dépression majeure. Les patients déprimés étaient plus âgés, à prédominance féminine, vivant avec des enfants, veufs, avec un infarctus plus grave mesuré selon le score NIHSS et plus volumineux, un IMC plus élevé, des taux de CRP et d'homocystéinémie plus élevés. L'analyse statistique a montré :

- Des taux significativement plus élevés de CRP à l'admission chez les patients souffrant d'une dépression majeure par rapport aux patients ne souffrant pas de dépression majeure, soit 1.54 (0.79–2.27) mg/dl contre 0.43 (0.31–1.27)mg/dl, $p < 0.0001$.
- Une augmentation du risque de dépression post-infarctus cérébral en cas d'augmentation de la CRP avec un OR en analyse univariée à 1.442 (95% IC, 1.204–1.567) et un OR en analyse multivariée à 1.339 (95% IC, 1.231–1.456).
- Une valeur de CRP supérieure à 0,85 mg/dl comme seuil permettrait une prédiction de la survenue d'une dépression post-infarctus cérébral avec une sensibilité de 73,1% et une spécificité de 79,2% (AUC 0,765).

L'étude de Mu et al. (40) publiée en 2018, a inclus 120 patients atteints d'un premier AVC ischémique ou hémorragique dichotomisés en 2 groupes de 60 patients ayant développé une dépression post-infarctus cérébral ou non diagnostiquée par un score supérieur ou égal à 7 par l'échelle de Dépression de Hamilton à 17 items (HAM-D), sur le modèle d'une étude cas-témoin rétrospective. Les deux groupes étaient équilibrés en termes d'âge, sexe, exogénose, hypertension artérielle, coronaropathie et type d'AVC (ischémique ou hémorragique), mais pas pour la proportion de diabétiques (64,9% dans le groupe atteint de dépression, 35,1% dans le groupe contrôle). Les résultats de l'analyse de régression logistique révèlent des odds ratio pour les marqueurs inflammatoires (IL-6, TNF- α et CRP) respectivement à 1.160 (95% IC, 1,015-1,073), 1.099 (95%IC, 1,017-1,194) et 1.248 (95%IC, 1,007-1,326).

Il ressort de ces résultats, que dans le premier cas les auteurs n'ont pas pu montrer une corrélation entre un taux significativement plus élevé de CRP chez les patients déprimés par rapport aux patients

non déprimés, mais seulement entre les patients atteints de dépression majeure par rapport à ceux ne souffrant pas de dépression majeure, et que dans le deuxième cas une association statistiquement significative mais de faible amplitude a été retrouvée entre élévation de la CRP et dépression post-AVC avec un ajustement non décrit sur les facteurs de confusion.

De ce fait, outre la nécessité de répliquer les résultats devant une méthodologie discutable, la population ethnique restreinte et les circuits de soins dans ces essais limitent leur généralisabilité et justifient donc la réalisation d'une nouvelle étude évaluant l'apport de la CRP, et plus globalement des autres marqueurs biologiques standards de l'inflammation que sont l'hyperleucocytose, l'hyperlymphocytose, la polynucléose neutrophile et l'augmentation du ratio neutrophiles sur lymphocytes (NLR), dans la prédiction de la dépression post-AVC. Le NLR a été choisi car il s'est imposé ces dernières années comme un outil pronostique précieux dans des domaines aussi variés que les AVC ischémiques (41,42) et hémorragiques (43), les cancers, la pathologie infectieuse et les cardiopathies. Il fournit des informations à la fois sur les composantes innées et adaptatives du système immunitaire et représente une mesure fiable de la charge inflammatoire (44,45).

LA CRP COMME FACTEUR PATHOGENIQUE ET CIBLE THERAPEUTIQUE

L'inflammation chronique, dont l'élévation de la CRP est le témoin, exerce donc de nombreux effets délétères sur le fonctionnement cérébral via les dommages neuronaux induits par la cascade cytokinique, en plus de l'exacerbation des phénomènes athérotrombotiques (46). La modulation de l'inflammation s'impose dès lors comme une cible thérapeutique potentielle des conséquences des maladies vasculaires.

Des essais thérapeutiques récents d'immunomodulation ont apporté des résultats divergents sur le contrôle de la maladie vasculaire en employant des agents tels que les inhibiteurs de l'IL-1 ou le méthotrexate (47) qui n'a pas fait preuve d'efficacité dans la réduction des événements cardiovasculaires ni sur la réduction du taux de CRP. Dès lors, l'utilisation de thérapeutiques modulant l'inflammation et à risque mineur pourrait être évaluée.

Les propriétés anti-inflammatoires de la vitamine C constituent dans ce sens une piste d'intérêt potentiel.

TRAITEMENTS HABITUELS ET TRAITEMENT PROPOSE : LA VITAMINE C

La prise en charge actuelle d'une dépression post-AVC repose sur l'utilisation de traitements antidépresseurs standards (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et noradrénaline) et/ou de la psychothérapie selon les mêmes modalités que la prise en charge de patients déprimés ne souffrant pas d'AVC, même si le caractère bénéfique est moins bien caractérisé, et au prix d'effets indésirables plus fréquents (48). Ainsi, l'étude FOCUS de 2019 retrouve un bénéfice potentiel du traitement par fluoxétine sur la survenue des troubles de l'humeur post-AVC mais avec un risque de fracture osseuse plus important (49), alors que l'étude

EMOTION ne retrouve pas de bénéfice du traitement précoce par escitalopram dans la survenue de symptômes dépressifs après l'AVC (50).

Le regard se porte donc vers les interventions pharmacologiques avec un profil bénéfice/risque plus favorable, susceptibles de diminuer les taux de CRP élevées après un infarctus cérébral.

Une méta-analyse de 12 études sur la supplémentation en vitamine C et ses effets sur la CRP menée en 2018 (51) a montré son intérêt dans la diminution de la CRP (-0.23 mg/L, 95% CI, -0.44, -0.03, $p=0.02$). Cet effet serait médié principalement par l'effet de la vitamine C sur l'inhibition de la production des cytokines en amont de la cascade inflammatoire, notamment l'IL-1 et le TNF-alpha qui sont des inducteurs majeurs de la réaction inflammatoire, par des phénomènes anti-oxydatifs (52). L'effet anti-inflammatoire de la vitamine C est déjà exploité en pratique clinique dans d'autres pathologies inflammatoires telles que la prévention de l'algodystrophie, où une supplémentation prophylactique est mise en place en cas de fracture du poignet, et a montré son efficacité dans la diminution de l'incidence de l'algodystrophie (53).

A notre connaissance, aucune étude n'a à ce jour étudié les effets spécifiques de la supplémentation en vitamine C sur le taux de CRP après l'AVC ischémique ou l'incidence de la dépression post-AVC.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

Notre objectif est double, englobant à la fois l'aspect diagnostique et thérapeutique de la dépression post-AVC.

Du point de vue de l'apport diagnostique, nous proposons d'évaluer l'association entre les marqueurs biologiques de l'inflammation à la phase aigüe de l'infarctus cérébral avec l'évolution thymique des patients 3 mois après l'infarctus cérébral. L'hypothèse est que les paramètres décrivant l'inflammation générale à la phase aigüe d'un accident vasculaire sont prédictifs des troubles dépressifs à 3 mois :

- L'objectif principal est de déterminer l'impact des paramètres inflammatoires biologiques décrits ci-dessous à la phase aigüe dans la prédiction des troubles dépressifs, 3 mois après un infarctus cérébral, mesurés par le score HAD.
- L'objectif secondaire est d'élaborer un modèle prédictif de la présence d'une dépression à 3 mois à partir des éléments cliniques, biologiques et d'imagerie à la phase aigüe d'un infarctus cérébral.

Du point de vue thérapeutique, à la lumière des mécanismes détaillés, nous formulons l'hypothèse que la supplémentation en vitamine C permet de diminuer le taux de CRP à 3 mois après l'AVC de manière significative. Nous exposerons ainsi en seconde partie des résultats un protocole de recherche interventionnelle consistant en un essai clinique randomisé pour estimer l'effet d'une supplémentation orale en vitamine C chez les patients atteints d'AVC ischémique sur la diminution du taux de CRP, dans l'optique de prévenir l'apparition d'une dépression post-AVC, via une diminution de leur activité inflammatoire. Ce protocole a été conçu et rédigé parallèlement à l'étude rétrospective concernant l'intérêt des marqueurs biologiques dans la prédiction de la survenue d'une

dépression post-AVC, et a été proposé à l'Appel d'Offre Interne du CHU de Bordeaux sous le nom de protocole VICIDA (Vitamin C supplementation in Inflammation and post-stroke Depression).

Matériel et Méthodes

POPULATION DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude ancillaire de cohorte pronostique prospective monocentrique avec suivi longitudinal d'un an. La population de l'étude était constituée des patients hospitalisés dans l'Unité Neuro-Vasculaire du CHU de Bordeaux de juin 2012 à février 2016 et inclus dans la cohorte intitulée Brain Before Stroke (BBS), qui visait à évaluer le rôle du parenchyme cérébral non ischémié dans la prédiction du pronostic fonctionnel et cognitif post infarctus cérébral.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Homme ou femme >18 ans
- Diagnostic clinique d'infarctus cérébral évoluant depuis moins de 72 heures
- Score NIHSS ≥ 1 et ≤ 25
- Consentement libre, éclairé et écrit, daté et signé par le patient et l'investigateur
- Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale

Les critères de non inclusion étaient les suivants :

- Patient ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral à l'origine de séquelles avec un score de Rankin modifié pré-infarctus cérébral ≥ 1
- Patient présentant des critères DSM IV actuels ou passés de troubles démentiel et/ou de troubles psychiatriques de l'axe I (schizophrénie, suicide, trouble panique ou autre pathologie liée à la consommation excessive de drogue ou d'alcool) en dehors de l'état dépressif majeur
- Contre-indication à l'IRM
- Maladie chronique compromettant l'évolution du patient durant la durée de l'essai.
- Patient agité ou dans le coma, personne en situation d'urgence
- Personne incapable de donner personnellement son consentement
- Femme enceinte ou allaitante.

VARIABLES CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES

Les participants sont décrits selon les variables suivantes à l'inclusion :

Données démographiques

- Sexe : hommes / femmes
- Age : en années
- IMC : en kg/m^2
- Latéralité : droitier / gaucher

- Niveau d'étude : Pas de diplôme / Certificat d'étude / CAP – BEP / BAC / Etudes Supérieures

Antécédents

- HTA : oui / non
- Diabète : oui / non
- Hypercholestérolémie : oui / non
- Tabac : fumeur / non-fumeur / ancien fumeur
- ACFA : oui / non
- AOMI : oui / non
- Apnées du sommeil : oui / non
- Consommation d'alcool : oui / non

Traitements associés

- Thrombolyse intraveineuse : oui / non
- Thrombectomie mécanique : oui / non

Examen neurologique :

- Echelle NIHSS
- Score MoCA
- Echelle HAD anxiété
- Echelle HAD dépression

Données d'imagerie :

- Volume de l'infarctus cérébral : en cm³
- Score de Fazekas périventriculaire : 0 / 1 / 2 / 3
- Score de Fazekas substance blanche profonde : 0 / 1 / 2

Les variables données démographiques, antécédents, traitement associés, examen neurologique et données d'imagerie initiales seront appelées les variables d'ajustement.

ANALYSES BIOLOGIQUES

Un recueil de données rétrospectif a été effectué concernant les données biologiques de l'inflammation à partir du dossier médical informatisé. Ce recueil a été fait de façon automatisé.

Pour chaque patient, les prélèvements biologiques ont été effectués le matin suivant l'admission à l'Unité Neuro-Vasculaire, sur sang veineux périphérique avec acheminement immédiat au laboratoire. Ces prélèvements correspondent à la valeur d'entrée, qui nous servira à explorer l'hypothèse d'une association entre l'inflammation chronique pré-existant à l'AVC et les troubles de l'humeur, c'est-à-dire le **facteur de durée de l'inflammation**.

Selon l'évolution clinique de chaque patient et à la discrétion du clinicien responsable de la prise en charge, des prélèvements portant sur les mêmes variables biologiques ont pu être réalisés au cours de l'hospitalisation en Neurologie (Unité de Soins Intensifs Neuro-Vasculaire ou Unité Neuro-Vasculaire post-Soins Intensifs). Les valeurs maximales sur le séjour ont alors été sélectionnées et les différences de valeur absolue de ces paramètres biologiques ont été calculées entre la valeur maximale lors du séjour et la valeur d'entrée, à l'exception du NLR et du fibrinogène. L'analyse de ces deux valeurs (maximale et différence) nous permettra d'explorer l'hypothèse d'une association entre l'amplitude de l'inflammation aiguë lors d'un AVC et les troubles de l'humeur, c'est-à-dire le **facteur d'intensité de l'inflammation**.

Les données biologiques recueillies sont :

1) Valeur d'entrée (prélevée le matin suivant l'admission à l'Unité Neurovasculaire):

- CRP (mg/l)
- Leucocytes (G/L)
- Polynucléaires neutrophiles (G/L)
- Lymphocytes (G/L)
- Ratio neutrophile sur lymphocyte (NLR)
- Fibrinogène (g/l)

2) Valeur maximale lors du séjour hospitalier en Neurologie Vasculaire :

- CRP (mg/l)
- Leucocytes (G/L)
- Polynucléaires neutrophiles (G/L)
- Lymphocytes (G/L)

3) Différence de valeur absolue entre la valeur maximale lors du séjour et la valeur d'entrée :

- CRP (mg/l)
- Leucocytes (G/L)
- Polynucléaires neutrophiles (G/L)
- Lymphocytes (G/L)

CRITERES DE JUGEMENT PRINCIPAL ET SECONDAIRES DE L'ETUDE DE PREDICTION DIAGNOSTIQUE

La variable dépendante principale est le score HAD dépression (Hospital Anxiety and Depression Scale) à 3 mois. Pour chaque question, 4 réponses sont possibles cotées de 0 à 3. Un score de 0 à 7 est considéré comme normal, de 8-10 le patient est modérément dépressif, de 11-14 moyennement dépressif et de 15-21, il existe chez ce patient un état de dépression sévère. Nous testerons la capacité des marqueurs biologiques à l'étude à expliquer les troubles thymiques post-infarctus cérébral évalués à 3 mois par l'échelle HAD, conçue initialement pour évaluer l'anxiété et la dépression des patients hospitalisés.

Pour l'objectif secondaire, qui tentera d'établir un modèle prédictif de la présence ou non d'une dépression à 3 mois, la variable est dichotomisée (supérieur ou égal à 8 pour la présence d'une dépression ou strictement inférieur à 8 pour l'absence de dépression). Nous incluons dans les modèles visant à prédire le handicap thymique les variables d'ajustement décrites précédemment qui sont des potentiels facteurs de confusion.

ANALYSE STATISTIQUE

Les variables qualitatives seront décrites en termes d'effectif et de pourcentage. Les variables quantitatives seront décrites en termes d'effectif, moyenne, écart-type, médiane, minimum, maximum, 1er et 3ème quartile.

Concernant l'analyse de l'objectif principal, dans un premier temps, une analyse des corrélations entre les paramètres de l'inflammation sera effectuée avec calcul du coefficient de Spearman pour chaque couple de variables. Une analyse multi-variable sera effectuée entre le score HAD dépression à 3 mois et l'ensemble des variables d'ajustement. Pour les variables quantitatives, la forme de l'association sera analysée au préalable en uni-variable via la méthode des polynômes fractionnaires avec 2 degrés à partir des données existantes. Les variables quantitatives avec leurs formes d'associations retenues et les variables qualitatives seront ensuite incluses dans un modèle de régression multi variables. Puis, pour chaque variable d'inflammation indépendamment, un modèle sera calculé avec l'ensemble des variables d'ajustement. Enfin, un jeu de paramètres d'inflammation sera sélectionné et inclus dans le modèle : ceux avec une association ajustée significative et avec la plus petite p-value. A partir des variables d'inflammation sélectionnées et des variables d'ajustement, un nouveau modèle sera calculé. Pour ce modèle, les variables d'inflammation sélectionnées seront d'abord toutes introduites puis retirées une par une par ordre croissant de p-value jusqu'à obtenir un modèle avec uniquement des variables d'inflammation avec une p-value < 0.05. Pour tous les modèles, l'effet des prédicteurs sera rapporté avec les intervalles de confiance à 95% de leurs coefficients et le coefficient de détermination ajusté sera estimé.

Concernant l'analyse des objectifs secondaires, pour la prédiction de la dépression à 3 mois, le score HAD dépression sera dichotomisé (strictement supérieur à 7 ou inférieur et égal à 7). L'intérêt des variables de l'inflammation dans la prédiction de la dépression sera évalué grâce à la comparaison de deux modèles prédictifs. Le premier modèle sera construit avec uniquement les variables d'ajustement et le deuxième modèle sera construit avec les variables d'ajustement et les variables de l'inflammation sélectionnées dans le modèle multi-variable.

Tous les tests statistiques seront réalisés avec un risque de 1^{ère} espèce α égal à 5%. Les analyses sont réalisées avec le logiciel R 3.5.1.

Résultats

CARACTERISTIQUES INITIALES DE LA POPULATION ETUDIEE : ANALYSE DESCRIPTIVE

Les caractéristiques initiales des patients sont résumées dans le tableau 1.

Données démographiques	Tous les patients inclus (n = 348)
Age en années (DS)	67 (14)
Sexe masculin/féminin (%)	64/36
IMC moyen en kg/m ² (DS)	26,8 (4,8)
Niveau d'étude (%)	
- Pas de diplôme	10 (3,39)
- Certificat d'étude	59 (20)
- CAP – BEP	120 (40,67)
- BAC	36 (12,20)
- Etudes supérieures	70 (23,72)
Antécédents	
HTA (%)	232 (66,67)
Diabète (%)	58 (16,76)
Hypercholestérolémie (%)	159 (45,82)
Tabagisme (%)	
- Non fumeur	186 (53,75)
- Fumeur	91 (26,30)
- Ancien fumeur	69 (19,94)
ACFA (%)	62 (17,86)
AOMI (%)	16 (4,59)
Apnée du sommeil (%)	15 (4,31)
Consommation d'alcool (%)	68 (19,54)
Données cliniques	
NIHSS moyen (DS)	6,12 (6,1)
MoCA moyen (DS)	21,39 (6,22)
IADL (%)	
- 2	3 (1,014)
- 3	15 (5,06)
- 4	278 (93,91)
HAD moyen (DS)	
- Anxiété	6,46 (4,19)
- Dépression	3,69 (3,47)
Thrombolyse intraveineuse (%)	157 (45,11)
Thrombectomie mécanique (%)	6 (1,724)
Données d'imagerie	
Score de Fazekas périventriculaire (%)	
- 0	66 (19,64)

- 1	141 (41,96)
- 2	84 (25)
- 3	45 (13,39)
Score de Fazekas profond (%)	
- 0	62 (18,45)
- 1	167 (49,70)
- 2	66 (19,64)
- 3	41 (12,20)
Score de Fazekas total (%)	
- 0	35 (10,41)
- 1	58 (17,26)
- 2	97 (28,86)
- 3	53 (15,77)
- 4	41 (12,20)
- 5	22 (6,54)
- 6	30 (8,92)
Volume moyen de l'AVC en cc (DS)	31,85 (56,17)

Tableau 1 : Caractéristiques initiales des patients

Trois cent-quarante-huit patients ont été inclus dans notre étude. L'âge moyen était de 67 ans (± 14), avec une prédominance masculine à 64%. L'IMC moyen était de 26,8 kg/m² ($\pm 4,8$).

Concernant les facteurs de risque cardiovasculaires, une HTA était présente chez 232 patients (66,67%), un diabète chez 58 patients (16,76%), une hypercholestérolémie chez 159 patients (45,82%) et un tabagisme actif chez 186 patients (53,75%).

Concernant les principales comorbidités, une ACFA était présente d'emblée chez 62 patients (17,86%), une AOMI chez 16 patients (4,59%) et un syndrome d'apnée du sommeil chez 15 patients (4,31%). Le score MoCA moyen était de 21,39 ($\pm 6,22$).

Concernant les caractéristiques de l'infarctus cérébral, le score NIHSS moyen était de 6,12 ($\pm 6,1$) et le volume moyen de l'infarctus mesuré à l'IRM cérébrale de 31,85 cc ($\pm 56,17$). La thrombolyse intraveineuse a été administrée chez 157 patients (45,11%) et 6 patients (1,724%) ont bénéficié d'une thrombectomie mécanique.

En se basant sur les résultats du questionnaire HAD à l'inclusion, le score moyen d'anxiété était de 6,46 ($\pm 4,19$) et le score moyen de dépression était de 3,69 ($\pm 3,47$).

VARIABLES BIOLOGIQUES : ANALYSE DESCRIPTIVE

Les valeurs initiales des paramètres biologiques à l'étude ainsi que leur valeur maximale et la différence entre ces deux valeurs est détaillée dans le tableau 2.

Les valeurs initiales moyennes sont de 10,35 mg/l ($\pm 25,05$) pour la CRP, de 8,91 G/L ($\pm 2,86$) pour les leucocytes, de 1,80 G/L ($\pm 0,97$) pour les lymphocytes et de 6,26 G/L ($\pm 2,69$) pour les neutrophiles.

Les valeurs maximales moyennes sur le séjour sont de 34,18 mg/l ($\pm 63,04$) pour la CRP, de 10,26 G/L ($\pm 3,66$) pour les leucocytes et de 7,67 G/L ($\pm 3,48$) pour les neutrophiles.

Les différences moyennes entre les valeurs maximales et initiales sont de 23,83 mg/l ($\pm 57,39$) pour la CRP, de 1,35 G/L ($\pm 2,64$) pour les leucocytes et de 1,40 G/L ($\pm 2,72$) pour les neutrophiles.

Le ratio neutrophiles sur lymphocytes initial (NLR) est de 4,62 ($\pm 4,41$) et le dosage initial moyen du fibrinogène de 4,18 g/l ($\pm 1,11$).

	Valeur initiale	Valeur maximale	Différence
CRP en mg/l (DS)	10,35 (25,05)	34,18 (63,04)	23,83 (57,39)
Leucocytes en G/L (DS)	8,91 (2,86)	10,26 (3,66)	1,35 (2,64)
Lymphocytes en G/L (DS)	1,80 (0,97)	-	-
Neutrophiles en G/L (DS)	6,26 (2,69)	7,67 (3,48)	1,40 (2,72)
NLR (DS)	4,62 (4,41)	-	-
Fibrinogène en g/l (DS)	4,18 (1,11)	-	-

Tableau 2 : Biomarqueurs de l'inflammation à la valeur initiale, maximale et leur delta

EVOLUTION DU SCORE HAD A 3 MOIS : ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA VARIABLE DEPENDANTE PRINCIPALE

L'évolution du score HAD moyen à l'inclusion et à 3 mois est décrite dans le tableau 3 sous la forme d'une variable continue.

Le score moyen d'anxiété diminue de 6,46 ($\pm 4,19$) à l'inclusion à 6,27 ($\pm 4,06$) à 3 mois. Le score moyen de dépression augmente de 3,69 ($\pm 3,47$) à l'inclusion à 4,46 ($\pm 3,97$) à 3 mois.

	Inclusion	3 mois
HAD anxiété (DS)	6,46 (4,19)	6,27 (4,06)
HAD dépression (DS)	3,69 (3,47)	4,46 (3,97)

Tableau 3 : Evolution du score HAD à l'inclusion et à 3 mois

CRITERE PRINCIPAL : MODELE PREDICTIF DU SCORE HAD-DEPRESSION A 3 MOIS EN VARIABLE CONTINUE

Le tableau 4.1 est relatif au modèle multi-variable avec uniquement les variables d'ajustement (données démographiques, antécédents, traitement associés, examen neurologique et données d'imagerie initiales).

Le coefficient de détermination ajusté pour le modèle multi-variable avec les variables d'ajustement est égal à R^2 0,334 (IC 95% 0,317-0,352).

Variable	Estimate (DS)	IC 95%	p-value
Intercept	-0.231 (0.520)	-1.250 ; 0.788	0.657
Age	0.062 (0.005)	0.053 ; 0.072	0.000
IMC	-0.031 (0.010)	-0.050 ; 0.012	0.001
Score NIHSS	0.095 (0.009)	0.076 ; 0.113	0.000
Score MoCA	-0.046 (0.007)	-0.060 ; 0.031	0.000
HAD-anxiété à l'inclusion	0.268 (0.011)	0.247 ; 0.289	0.000
HAD-dépression à l'inclusion	0.270 (0.013)	0.244 ; 0.296	0.000
Volume de l'AVC	0.004 (0.001)	0.002 ; 0.006	0.000
Sexe féminin	-0.800 (0.100)	-0.995 ; -0.605	0.000
Latéralité : gaucher	-0.660 (0.180)	-1.013 ; -0.307	0.000
HTA	-0.611 (0.103)	-0.812 ; -0.409	0.000
Diabète	0.458 (0.122)	0.219 ; 0.697	0.000
Hypercholestérolémie	-0.088 (0.089)	-0.262 ; 0.086	0.324
Tabagisme non sevré	0.189 (0.127)	-0.060 ; 0.438	0.137
Tabagisme sevré	-0.759 (0.121)	-0.997 ; -0.521	0.000
ACFA	-0.113 (0.118)	-0.345 ; 0.119	0.340
AOMI	0.553 (0.215)	0.133 ; 0.974	0.010
Apnée du sommeil	-0.174 (0.211)	-0.587 ; 0.239	0.408
Consommation d'alcool	-0.442 (0.115)	-0.666 ; -0.217	0.000
Thrombolyse intraveineuse	-0.443 (0.088)	-0.616 ; -0.270	0.000
Score IADL = 4	0.798 (0.159)	0.487 ; 1.110	0.000
Niveau d'étude BAC	1.023 (0.223)	0.585 ; 1.461	0.000
Niveau d'étude CAP – BEP	0.242 (0.242)	-0.155 ; 0.640	0.232
Niveau d'étude Certificat d'étude	-0.397 (0.212)	-0.812 ; 0.018	0.061
Niveau d'étude Etudes supérieures	-0.011 (0.217)	-0.436 ; 0.413	0.959
Score de Fazekas périventriculaire 1	-0.805 (0.130)	-1.061 ; -0.549	0.000
Score de Fazekas périventriculaire 2	-0.889 (0.169)	-1.220 ; -0.559	0.000
Score de Fazekas périventriculaire 3	0.243 (0.227)	-0.202 ; 0.687	0.285
Score de Fazekas profond 1	-0.106 (0.131)	-0.364 ; 0.151	0.419
Score de Fazekas profond 2	-0.324 (0.171)	-0.659 ; 0.011	0.058

Score de Fazekas profond 3	-0.314 (0.226)	-0.757 ; 0.129	0.164
-----------------------------------	----------------	----------------	-------

Tableau 4.1 : Estimation, écart type, p-value et intervalle de confiance à 95% pour les coefficients du modèle multi-variable avec les variables d'ajustement

Le tableau 4.2 représente les modèles uni-variables pour chaque variable de l'inflammation, avec le coefficient relatif à la variable d'inflammation et le coefficient de détermination ajusté.

Variable	Estimate (DS)	IC 95%	Estimation R² ajusté (IC 95%)	p-value
Valeur initiale				
CRP	0.004 (0.002)	0.000-0.007	0.335 (0.317-0.352)	0.043
Leucocytes	0.150 (0.015)	0.121-0.180	0.344 (0.326-0.361)	0.000
Lymphocytes	0.290 (0.046)	0.201-0.380	0.338 (0.320-0.356)	0.000
Neutrophiles	0.124 (0.016)	0.092-0.155	0.340 (0.322-0.358)	0.000
NLR	0.037 (0.010)	0.017-0.057	0.335 (0.318-0.353)	0.000
Fibrinogène	0.175 (0.041)	0.094-0.256	0.336 (0.319-0.354)	0.000
Valeur maximale				
CRP	0.005 (0.001)	0.004-0.007	0.338 (0.320-0.356)	0.000
Leucocytes	0.119 (0.013)	0.094-0.144	0.342 (0.324-0.360)	0.000
Neutrophiles	0.084 (0.014)	0.057-0.111	0.338 (0.320-0.355)	0.000
Différence				
CRP	0.005 (0.001)	0.004-0.007	0.338 (0.320-0.356)	0.000
Leucocytes	0.017 (0.019)	-0.021-0.054	0.334 (0.317-0.352)	0.384
Neutrophiles	-0.016 (0.019)	-0.053-0.021	0.334 (0.317-0.352)	0.397

Tableau 4.2 : Estimation, écart type, p-value et intervalle de confiance à 95% pour les coefficients des variables de l'inflammation ajustées sur les variables d'ajustement

Le tableau 4.3 représente le modèle multi-variable avec les variables d'ajustement et les variables de l'inflammation sélectionnées. Après l'analyse des modèles uni-variés ajustés, les variables de l'inflammation incluses au départ dans le modèle étaient les valeurs initiales des leucocytes, des lymphocytes, des neutrophiles, du fibrinogène, le NLR et la valeur maximale de la CRP durant le séjour. Les variables retenues pour l'analyse du modèle multi-variable après sélection sont finalement la valeur initiale des lymphocytes avec un estimate à 0.451 (IC 95% 0.351 ; 0.551), le NLR

avec un estimate à 0.073 (IC 95% 0.050 ; 0.095) et la valeur maximale de la CRP avec un estimate à 0.005 (IC 95% 0.003 ; 0.551).

Le coefficient de détermination ajusté pour le modèle multi-variable avec les variables de l'inflammation sélectionnées et les variables d'ajustement est égal à **R² 0,336 (IC 95% 0,328-0,364)**.

Variable	Estimate (DS)	IC 95%	p-value
Age	0.060 (0.005)	0.051 ; 0.069	0.000
IMC	-0.036 (0.010)	-0.055 ; -0.018	0.000
Score NIHSS	0.075 (0.010)	0.056 ; 0.094	0.000
Score MoCA	-0.046 (0.007)	-0.060 ; -0.031	0.000
HAD-anxiété à l'inclusion	0.263 (0.011)	0.242 ; 0.284	0.000
HAD-dépression à l'inclusion	0.283 (0.013)	0.257 ; 0.308	0.000
Sexe féminin	-0.819 (0.099)	-1.013 ; -0.624	0.000
Latéralité : gaucher	-0.715 (0.179)	-1.066 ; -0.365	0.000
HTA	-0.638 (0.102)	-0.838 ; -0.438	0.000
Diabétique	0.431 (0.121)	0.193 ; 0.668	0.000
Tabagisme sévère	-0.817 (0.121)	-1.054 ; -0.581	0.000
Thrombolyse intraveineuse	-0.515 (0.088)	-0.688 ; -0.342	0.000
Score IADL = 4	0.900 (0.158)	0.589 ; 1.210	0.000
Niveau d'étude bac	0.911 (0.222)	0.476 ; 1.346	0.000
Score de Fazekas périventriculaire 1	-0.808 (0.129)	-1.062 ; -0.554	0.000
Score de Fazekas périventriculaire 2	-0.858 (0.168)	-1.187 ; -0.528	0.000
Valeur initiale des lymphocytes	0.451 (0.051)	0.351 ; 0.551	0.000
Valeur maximale de CRP	0.005 (0.001)	0.003 ; 0.006	0.000
NLR	0.073 (0.011)	0.050 ; 0.095	0.000
Consommation d'alcool	-0.392 (0.115)	-0.618 ; -0.165	0.001
Volume de l'AVC	0.003 (0.001)	0.001 ; 0.005	0.002
Niveau d'études certificat d'études	-0.477 (0.210)	-0.889 ; -0.065	0.023
Intercept	-1.034 (0.525)	-2.063 ; -0.005	0.049
AOMI	0.411 (0.217)	-0.014 ; 0.836	0.058
ACFA	-0.215 (0.118)	-0.447 ; 0.016	0.068
Score de Fazekas périventriculaire 3	0.380 (0.226)	-0.062 ; 0.823	0.092
Score de Fazekas profond 2	-0.286 (0.171)	-0.622 ; 0.049	0.094
Score de Fazekas profond 3	-0.353 (0.224)	-0.793 ; 0.086	0.115
Niveau d'études Etudes supérieures	-0.145 (0.215)	-0.567 ; 0.278	0.502
Niveau d'études CAP-BEP	0.117 (0.202)	-0.278 ; 0.513	0.560
Tabagisme non sévère	0.065 (0.128)	-0.187 ; 0.316	0.614
Score de Fazekas profond 1	-0.054 (0.131)	-0.311 ; 0.204	0.683

Variable	Estimate (DS)	IC 95%	p-value
Hypercholestérolémie	-0.022 (0.089)	-0.196 ; 0.152	0.802
Apnée du sommeil	-0.051 (0.209)	-0.461 ; 0.360	0.809

Tableau 4.3 : Estimation, écart type, p-value et intervalle de confiance à 95% pour les coefficients du modèle multi-variable avec variables de l'inflammation sélectionnées et variables d'ajustement

CRITERE SECONDAIRE : MODELE PREDICTIF DU SCORE HAD-DEPRESSION A 3 MOIS DICHOTOMIQUE (>7 OU ≤7)

Le modèle logistique multi-variable pour la prédiction du score HAD-dépression à 3 mois dichotomisée (>7 ou ≤7) est représenté dans le tableau 5.1 pour les variables d'ajustement uniquement et dans le tableau 5.2 pour les trois variables de l'inflammation sélectionnées et les variables d'ajustement, avec leur rapport de cotes (odds ratio, OR) et leur intervalle de confiance à 95% ainsi que la p-value.

Variable	OR	IC 95%	p-value
Intercept	0.004	0.002 ; 0.009	0.000
Age	1.045	1.037 ; 1.053	0.000
IMC	0.994	0.979 ; 1.009	0.462
Score NIHSS	1.067	1.052 ; 1.081	0.000
Score MoCA	0.996	0.984 ; 1.008	0.493
HAD-anxiété à l'inclusion	1.175	1.155 ; 1.195	0.000
HAD-dépression à l'inclusion	1.164	1.141 ; 1.188	0.000
Volume de l'AVC	1.003	1.001 ; 1.004	0.000
Sexe féminin	0.509	0.431 ; 0.602	0.000
Latéralité : gaucher	0.499	0.365 ; 0.680	0.000
HTA	0.689	0.583 ; 0.815	0.000
Diabète	1.660	1.361 ; 2.026	0.000
Hypercholestérolémie	0.894	0.778 ; 1.027	0.114
Tabagisme non sevré	1.283	1.045 ; 1.575	0.017
Tabagisme sevré	0.503	0.408 ; 0.621	0.000
ACFA	1.005	0.837 ; 1.206	0.961
AOMI	1.091	0.810 ; 1.470	0.565
Apnée du sommeil	0.852	0.607 ; 1.196	0.354
Consommation d'alcool	0.712	0.589 ; 0.861	0.000
Thrombolyse intraveineuse	0.735	0.637 ; 0.847	0.000
Score IADL = 4	1.404	1.124 ; 1.573	0.003
Niveau d'études Bac	1.528	1.111 ; 2.102	0.009
Niveau d'études CAP – BEP	1.019	0.761 ; 1.363	0.901
Niveau d'études Certificat d'études	0.537	0.393 ; 0.733	0.000

Niveau d'études Etudes supérieures	0.937	0.681 ; 1.290	0.690
Score de Fazekas périventriculaire 1	0.745	0.596 ; 0.932	0.010
Score de Fazekas périventriculaire 2	0.925	0.703 ; 1.217	0.576
Score de Fazekas périventriculaire 3	2.011	1.426 ; 2.837	0.000
Score de Fazekas profond 1	0.760	0.610 ; 0.946	0.014
Score de Fazekas profond 2	0.656	0.498 ; 0.866	0.003
Score de Fazekas profond 3	0.578	0.411 ; 0.813	0.002

Tableau 5.1 : Rapport de cote et leur intervalle de confiance à 95% avec p-value pour les coefficients du modèle logistique multi-variable dichotomique avec les variables d'ajustement uniquement

Variable	OR	IC 95%	p-value
Intercept	0.002	0.001 ; 0.005	0.000
Age	1.042	1.034 ; 1.050	0.000
IMC	0.995	0.980 ; 1.011	0.531
Score NIHSS	1.055	1.040 ; 1.070	0.000
Score MoCA	0.995	0.983 ; 1.007	0.389
HAD-anxiété à l'inclusion	1.178	1.158 ; 1.199	0.000
HAD-dépression à l'inclusion	1.177	1.153 ; 1.201	0.000
Volume de l'AVC	1.002	1.001 ; 1.003	0.004
Sexe féminin	0.478	0.402 ; 0.567	0.000
Latéralité : gaucher	0.458	0.333 ; 0.628	0.000
HTA	0.643	0.543 ; 0.763	0.000
Diabète	1.613	1.317 ; 1.975	0.000
Hypercholestérolémie	0.974	0.845 ; 1.123	0.714
Tabagisme actif	1.267	1.025 ; 1.566	0.029
Tabagisme sévère	0.460	0.371 ; 0.569	0.000
ACFA	0.985	0.819 ; 1.184	0.870
AOMI	0.957	0.707 ; 1.296	0.777
Apnée du sommeil	0.949	0.672 ; 1.339	0.766
Consommation d'alcool	0.737	0.605 ; 0.897	0.002
Thrombolyse intraveineuse	0.729	0.630 ; 0.845	0.000
Score IADL = 4	1.489	1.189 ; 1.864	0.001
Niveau d'études Bac	1.385	1.006 ; 1.906	0.046
Niveau d'études CAP – BEP	0.901	0.672 ; 1.206	0.483
Niveau d'études Certificat d'étude	0.484	0.354 ; 0.661	0.000
Niveau d'études Etudes supérieures	0.788	0.571 ; 1.087	0.147

Score de Fazekas périventriculaire 1	0.753	0.599 ; 0.945	0.014
Score de Fazekas périventriculaire 2	1.039	0.785 ; 1.376	0.787
Score de Fazekas périventriculaire 3	2.447	1.722 ; 3.476	0.000
Score de Fazekas profond 1	0.770	0.614 ; 0.966	0.024
Score de Fazekas profond 2	0.618	0.464 ; 0.822	0.001
Score de Fazekas profond 3	0.565	0.399 ; 0.799	0.001
Valeur initiale de lymphocytes	1.281	1.180 ; 1.391	0.000
Valeur maximale de CRP	1.002	1.001 ; 1.003	0.000
NLR	1.074	1.057 ; 1.091	0.000

Tableau 5.2 : Rapport de cote et leur intervalle de confiance à 95% avec p-value pour les coefficients du modèle logistique multi-variable dichotomique pour les trois variables de l'inflammation sélectionnées et les variables d'ajustement

L'aire sous la courbe du modèle de régression logistique pour la prédiction du score HAD à 3 mois (> 7 ou ≤ 7) avec les variables d'ajustement uniquement est de **0.744** avec un intervalle de confiance à 95% de [0.587;0.799]. L'aire sous la courbe du modèle de régression logistique pour la prédiction du score HAD à 3 mois (> 7 ou ≤ 7) avec les variables de l'inflammation sélectionnées (valeur initiale des lymphocytes, NLR, valeur maximale de la CRP) et les variables d'ajustement est de **0.746** avec un intervalle de confiance à 95% de [0.592;0.803].

Les deux courbes ROC correspondant à ces modèles sont représentées dans les figures 2 et 3.

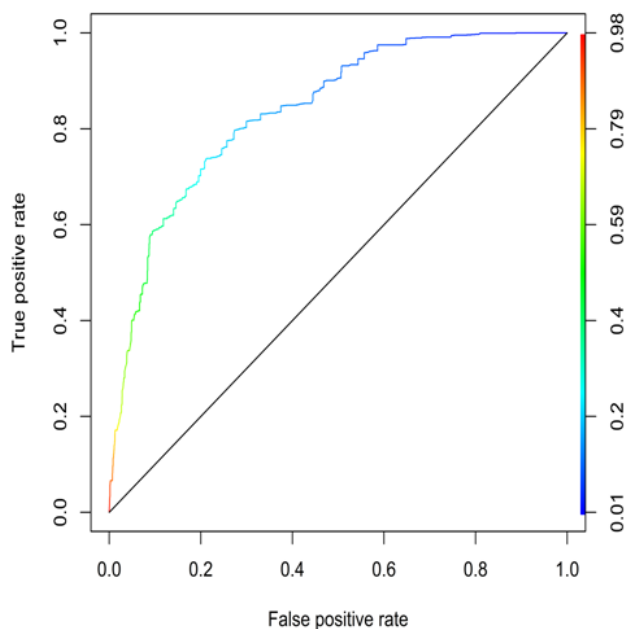


Figure 2 : Courbe ROC de la prédiction du score HAD-dépression (> 7 ou ≤ 7) avec les variables d'ajustement uniquement. Aire sous la courbe 0.744IC 95% [0.587 ; 0.799].

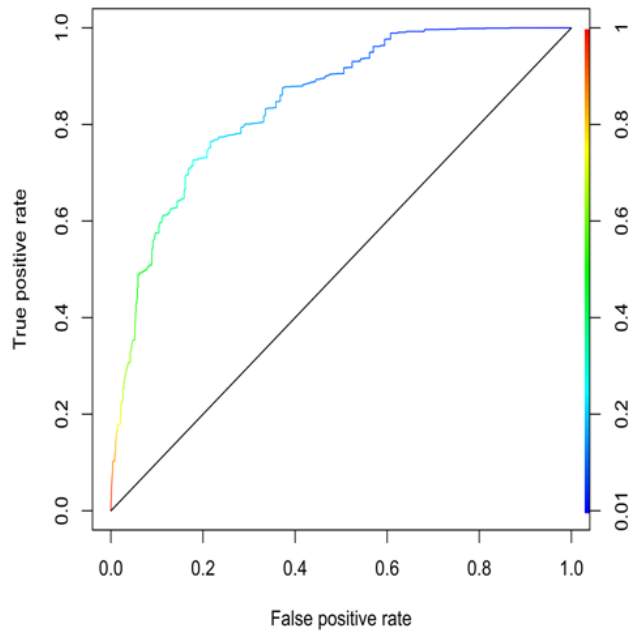


Figure 3 : Courbe ROC de la prédiction du score HAD-dépression (> 7 ou ≤ 7) avec les variables de l'inflammation et les variables d'ajustement. Aire sous la courbe 0.746 IC 95% [0.592;0.803].

Partie II : Présentation du protocole ViCIDA

Nous nous proposons, par la réalisation d'un essai clinique randomisé d'estimer l'effet d'une supplémentation orale en vitamine C chez les patients atteints d'AVC ischémique sur la diminution du taux de CRP, dans l'optique de prévenir l'apparition d'une dépression post-AVC, via une diminution de leur activité inflammatoire.

OBJECTIFS PRINCIPAL ET SECONDAIRES DU PROTOCOLE VICIDA

L'objectif principal est d'estimer la valeur moyenne de la CRP et son intervalle de confiance à 3 mois chez des patients victimes d'un AVC ischémique traités pendant 3 mois par vitamine C et chez ceux non supplémentés (traitement standard).

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'impact de la supplémentation en vitamine C pendant 3 mois chez des patients victimes d'un AVC ischémique sur :

- l'incidence de la dépression post-AVC et chez ceux traités non supplémentés (traitement standard), évaluée par un auto-questionnaire CES-D administré lors de la consultation post-AVC à 3 mois
- l'incidence de l'anxiété post-AVC mesurée par la GAD-7
- l'incidence de la fatigue post-AVC mesurée par l'échelle MFI
- la douleur mesurée par l'EVA
- la qualité de vie, évaluée par l'échelle EQ-5D
- l'autonomie mesurée par l'échelle mRS
- la tolérance globale du traitement

SCHEMA DE LA RECHERCHE

Il s'agit d'un essai clinique thérapeutique de preuve de concept :

- randomisé
- prospectif
- non comparatif
- en ouvert avec deux bras parallèles
- bicentrique (avec centre participant secondaire comme étant le CH de Bayonne)

METHODES POUR LA RANDOMISATION

La liste de randomisation est établie par le statisticien du Centre de Méthodologie et de Gestion des données avant le début de la recherche. Les effectifs des 2 groupes de traitement sont déséquilibrés avec un ratio 2 :1. La randomisation est stratifiée sur le centre (Bordeaux ou Bayonne). Un document

décrivant la préparation de la liste de randomisation est conservé de manière confidentielle au sein du Centre de Méthodologie et de Gestion des données.

CRITERES D'INCLUSION

Les critères d'inclusion sont :

- Patients entre 18 et 80 ans pris en charge à l'UNV pour un premier AVC ischémique à la phase aigüe confirmé par l'IRM cérébrale
- mRS avant l'AVC <3
- IQ-code avant l'AVC <3.4
- CRP à l'inclusion entre 3 et 10 mg/L
- Personne affiliée ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.
- Consentement libre, éclairé et écrit signé par le participant et le médecin investigateur (au plus tard le jour de l'inclusion et avant tout examen nécessité par la recherche).

CRITERES DE NON INCLUSION

Les critères de non inclusion sont :

- Antécédents de dépression ou de trouble psychiatriques
- Antécédents de maladie inflammatoire chronique
- Troubles cognitifs sévères (MoCA < 16) ou état dépressif caractérisé avant l'AVC (MINI)
- Trouble du langage empêchant la communication (Item 9 du NIHSS < 2)
- Patients présentant des troubles de la déglutition sévères
- Patients présentant une phénylcétonurie connue
- Hypersensibilité connue à l'acide ascorbique ou à un des excipients
- Grossesse et allaitement

FAISABILITE ET MODE DE RECRUTEMENT

Le recrutement se fera parmi les patients hospitalisés dans le service de Soins Intensifs Neurovasculaire (USINV) du CHU Pellegrin de Bordeaux où plus de 1500 patients sont admis par an, et dans le service de Neurologie du CH de Bayonne, qui recrute plus de 800 AVC ischémiques par an.

Le service est en collaboration avec l'INCLIA concernant la recherche sur les troubles cognitifs et de l'humeur en lien avec l'AVC. A ce titre, cette étude s'inscrirait dans la continuité de la thématique de recherche du service, et bénéficierait de l'expérience en recherche clinique de l'équipe.

Par ailleurs, l'estimation de la faisabilité est bonne étant donné le caractère peu restrictif des critères d'inclusion.

L'identification des patients éligibles sera effectuée par l'ensemble de l'équipe lors du séjour du patient à l'USINV.

TRAITEMENT A L'ETUDE

La supplémentation en vitamine C se fera par voie orale durant 3 mois (au maximum dans les 48h après l'évènement ischémique et jusqu'à la consultation post-AVC à 3 mois), à la posologie de 1000 mg par jour, qui est la dose la plus courante dans les essais de supplémentation en vitamine C. La voie orale permettra de compléter aisément les patients du groupe interventionnel après l'hospitalisation, et avec un moindre risque que la voie intraveineuse. Etant donné le coût lié à la production d'un placebo oral, le groupe standard ne recevra pas de placebo mais sera traité selon la prise en charge habituelle.

CRITERES DE JUGEMENT PRINCIPAL ET SECONDAIRES DU PROTOCOLE VICIDA

Le critère de jugement principal est le dosage de la CRP à 3 mois (moyenne et écart type)

Les critères de jugement secondaires sont des variables cliniques, toutes mesurées à 3 mois lors de la consultation post-AVC :

- la dépression post-AVC et chez ceux traités non supplémentés (traitement standard), évaluée par un auto-questionnaire CES-D administré lors de la consultation post-AVC à 3 mois
- l'anxiété post-AVC mesurée par l'échelle GAD-7
- la fatigue post-AVC mesurée par l'échelle MFI
- la douleur mesurée par l'EVA
- la qualité de vie, évaluée par l'échelle EQ-5D
- l'autonomie mesurée par l'échelle mRS

CALENDRIER DE LA RECHERCHE

- Durée de la période d'inclusion : 21 mois
- Durée de participation de chaque participant : 3 mois
- Durée totale de la recherche: 24 mois

Le tableau 6 récapitule le calendrier du suivi participant.

	Pré inclusion	Inclusion T 0	J3	J7	Visite M3
Consentement éclairé		R			
Recueil des traitements	S				S
Randomisation		R			
Recueil des EI/EIG	R	R	R	R	R
Examen clinique					
Examen clinique neurologique avec score NIHSS	S				S
Dépistage d'un syndrome dépressif par score MINI	R				
Dépistage d'un trouble cognitif par scores MoCA	R				
Dépistage de la dépression par auto-questionnaire CES-D					R
Evaluation de l'anxiété mesurée par échelle GAD-7					R
Evaluation de la fatigue par échelle MFI					R
Evaluation de la douleur mesurée par EVA					R
Evaluation de la qualité de vie mesurée par échelle EQ-5D					R
Evaluation de l'autonomie par score mRS	S				S
Examens biologiques					
Dosage de la CRP	S		R	R	R
Dosage des β HCG chez les femmes en capacité de	R				
Intervention					
Traitement par vitamine C		Début			Fin

Tableau 6 : Récapitulatif du suivi participant

R : examen réalisé spécifiquement pour la recherche

S : examen réalisé dans le cadre du suivi habituel

JUSTIFICATION DES CHOIX METHODOLOGIQUES

Le schéma d'étude le plus approprié pour répondre à l'objectif présenté ci-avant est celui d'un essai clinique randomisé en 2 groupes parallèles. Puisque nous n'avons pas d'hypothèse quantitative à tester (c'est-à-dire pas de données concernant la différence de CRP attendue), l'essai sera mené de façon non comparative mais conduit de façon à contrôler au maximum les biais (randomisation, groupes parallèles et uniformité des prises en charge) afin d'obtenir des données d'efficacité et de tolérance valides. De manière à obtenir une estimation suffisamment précise du taux de CRP dans le groupe avec supplémentation vitaminique, nous proposons de mettre en place une randomisation déséquilibrée avec deux fois plus de patients dans le groupe supplémentation par rapport au groupe sans supplémentation. Le critère de jugement principal est une mesure biologique automatisée qui ne pourra pas être influencé par la connaissance du traitement reçu et justifie donc l'absence de double insu, option plus coûteuse.

Notre population d'étude est constituée de patients atteints d'un premier AVC ischémique et non déprimés. Nous avons en effet exclu les patients atteints d'AVC hémorragique car nous souhaitons étudier exclusivement la physiopathologie particulière des troubles de l'humeur propres à l'inflammation induite par l'ischémie. Les patients de l'étude auront une CRP à l'inclusion comprise entre 3 et 10 mg/l car cette population est définie par l'AHA comme porteuse d'un état inflammatoire chronique, excluant toutefois les patients avec une CRP >10 mg/l qui reflète un état d'inflammation aiguë (52) en lien avec de potentiels facteurs surajoutés telle qu'une infection aiguë. Les patients avec une CRP normale, c'est-à-dire <3 mg/l, ne seront pas inclus dans l'étude car les précédentes études de supplémentation en vitamine C en population générale n'ont pas montré de réduction significative de la CRP chez ces patients (52).

Le traitement par vitamine C sera administré par voie orale. Cette voie a été choisie préférentiellement à la voie intraveineuse, car, en plus d'être moins coûteuse, elle comporte à la fois moins de risque de complication et d'inconfort pour les patients, ce qui conduira à une meilleure acceptation de la supplémentation et donc une amélioration de l'observance et permettra une durée de traitement prolongée après la sortie d'hospitalisation. La posologie de 1g par jour est choisie conformément à la majorité des essais cliniques évaluant la supplémentation en vitamine C, et permet de minimiser le risque d'effet indésirable du traitement (51,54).

Le critère de jugement principal repose sur le dosage de la CRP. Cette protéine de phase aiguë est choisie dans notre étude comme marqueur de l'inflammation car elle présente les avantages d'être un bon reflet de l'état d'inflammation chronique du patient, en dehors des valeurs élevées supérieures à 10 mg/l (52). Elle est de plus dosable à faible coût et pratiquée de façon courante au CHU de Bordeaux. La forme ultra-sensible de la CRP semble la plus cohérente à doser dans notre essai car elle confère un degré de précision nécessaire à la démonstration d'une réduction de l'ordre d'un écart-type de 3 mg/l par la supplémentation en vitamine C, qui est l'amplitude d'effet le plus souvent rapportée dans les essais cliniques en population générale (51). L'utilisation de l'échelle CES-D pour l'évaluation de la dépression à 3 mois se justifie par le fait qu'une méta-analyse récente la désigne comme étant une des échelles les plus précises pour la détection de la dépression post-AVC, après la HDRS (55). Elle mesure les symptômes de la dépression dans 9 groupes différents tels que définis par le DSM-5 : tristesse (dysphorie, 3 items), perte d'intérêt (anhédonie, 2 items), appétit (2 items), sommeil (3 items), concentration (2 items), sentiment de culpabilité (2 items), fatigue (2 items), agitation (2 items) et idéation suicidaire (2 items).

CALCUL DE LA TAILLE D'ETUDE

L'objectif principal étant d'estimer la valeur moyenne de la CRP et son intervalle de confiance à 95% à 3 mois, nous faisons l'hypothèse d'un écart-type attendu de 3 mg/L et souhaitons obtenir une demi-largeur d'intervalle de confiance à 95% de 0,75.

En tenant compte d'une proportion de patients perdus de vue de 10%, il est nécessaire d'inclure un total de 108 patients, soit 72 dans le groupe vitamine C et 36 dans le groupe de prise en charge standard.

STRATEGIE D'ANALYSE STATISTIQUE

Les données seront analysées par le biostatisticien du Centre de Méthodologie et de Gestion des données du CHU de Bordeaux (USMR).

L'analyse principale sera effectuée en intention de traiter (ITT), c'est-à-dire que tous les patients randomisés seront analysés dans le groupe de traitement alloué par la randomisation. Dans un second temps, une analyse « sous traitement » sera effectuée, c'est-à-dire que les patients seront analysés dans le groupe de traitement réellement reçu. Toutes les analyses seront effectuées sur données disponibles : aucune stratégie de remplacement des données manquantes ne sera effectuée.

Toutes les comparaisons seront réalisées avec une erreur de type I à 5%.

Les variables qualitatives seront décrites en termes d'effectif, de pourcentage et d'intervalle de confiance à 95% selon la loi binomiale exacte. Les variables quantitatives seront décrites en termes d'effectif, moyenne, écart-type, médiane, étendue, 1^{er} et 3^{ème} quartiles.

Les variables qualitatives pourront être comparées par le test du Chi-deux, du Chi-deux corrigé ou de Fisher exact, selon les valeurs des effectifs attendus sous l'hypothèse d'indépendance. Des modèles de régression logistique ou polytomique pourront être utilisés afin de prendre en compte les variables d'ajustement si nécessaire. L'hypothèse de log-linéarité de l'association sera systématiquement vérifiée.

Les variables quantitatives pourront être comparées par le test de Student si les conditions de validité du test sont respectées (distribution normale, variances homogènes). Si les variances sont inégales, on utilisera un test de Student pour variances inégales. Si la distribution n'est pas normale, on utilisera un test de Wilcoxon. Pour étudier l'évolution longitudinale des variables au cours du suivi, des modèles linéaires mixtes pour données longitudinales seront utilisés. Les conditions d'application du modèle (normalité et homoscedasticité des résidus) seront étudiées. Une transformation de la variable pourra être envisagée si nécessaire

RAPPORT BENEFICE/RISQUE

Les patients du groupe interventionnel bénéficieront potentiellement d'une amélioration de leur pronostic fonctionnel au travers d'une possible diminution de l'incidence de la DPA via une diminution de leur état inflammatoire global.

Ils n'auront pour seul inconvénient qu'une prise médicamenteuse supplémentaire par jour pendant 3 mois, d'un médicament au risque d'effet indésirable minimal à la posologie qui sera employée. En effet, les effets indésirables du traitement ne sont rapportés qu'à des doses élevées (supérieures à 1 g), qui favorisent chez certains sujets l'apparition de troubles digestifs (brûlures gastriques, diarrhée) ou urinaires (précipitation de calculs d'urate, de cystine et/ou d'oxalate) et peuvent provoquer une

hémolyse chez les sujets déficients en G6PD. De fait, cela ne concerne pas les patients inclus dans l'étude.

RETOMBEES ATTENDUES

Cette étude permettrait de tester l'efficacité d'un traitement simple, peu coûteux, avec un risque d'effet indésirable minime, largement disponible. Si un effet statistiquement significatif sur une diminution de la CRP et une tendance à la réduction des scores de dépression après l'AVC venait à être identifié par cette étude, elle pourra conduire à proposer la réalisation d'une étude de phase III étudiant la vitamine C contre placebo dans l'incidence de la dépression post-AVC

Discussion

BIOMARQUEURS DE L'INFLAMMATION ET DEPRESSION POST-AVC : ASSOCIATION STATISTIQUE SIGNIFICATIVE MAIS DE FAIBLE AMPLITUDE

Concernant le critère de jugement principal, le modèle multi-variable incluant les variables d'ajustement et la sélection des 3 paramètres de l'inflammation retrouve une association statistiquement significative avec le score d'HAD-dépression à 3 mois pour la valeur initiale des lymphocytes, du NLR et de la valeur maximale de la CRP sur le séjour, avec des p-value <0.05 pour chacune de ces valeurs. Ces associations, bien que statistiquement significatives, sont de faibles amplitudes. En effet, la valeur de l'estimate (ou coefficient beta) est inversement corrélée à la valeur biologique qu'il serait nécessaire de réduire pour diminuer d'un point le score HAD-dépression. Ainsi, selon ce modèle, la diminution d'un seul point du score d'HAD-dépression nécessiterait la diminution de la CRP de 200 mg/l (1/0.005).

Le coefficient de détermination R^2 vient appuyer ces résultats. Il permet de quantifier la variabilité de la variable dépendante (ici le score HAD-dépression à 3 mois) et varie de 0 à 1 (0 pour un modèle n'expliquant pas la variabilité d'une variable, 1 pour un modèle expliquant l'ensemble de la variabilité d'une variable). Il passe de 0,334 (IC 95% 0,317-0,352) sans prendre en compte les paramètres biologiques de l'inflammation à 0,336 (IC 95% 0,328-0,364) en prenant en compte les paramètres biologiques de l'inflammation, ce qui n'est qu'une amélioration modeste. Ainsi, l'apport des différentes variables de l'inflammation au modèle de prédiction semble négligeable.

Cette faible part attribuable à la dépression, bien que surprenante eu égard à notre hypothèse de travail qui place l'inflammation au cœur de la physiopathologie dépressive, demeure en accord avec la représentation classique de la dépression en population générale qui reste celle d'un modèle multifactoriel bio-psycho-social.

De façon intéressante, la CRP est donc associée faiblement au développement d'une dépression 3 mois après l'infarctus cérébral mais uniquement par sa valeur maximale durant les premiers jours après l'infarctus cérébral, et non par sa valeur initiale dans les heures suivant l'infarctus cérébral comme nous en avons fait l'hypothèse et tel que cela est rapporté dans la littérature. Ce résultat peut être mis en rapport avec l'hypothèse du « two-hit » telle qu'elle a été rapportée dans d'autres troubles psychiatriques comme la schizophrénie, selon laquelle une activation immunitaire intense (ici, l'action cytokinique provoquée par l'ischémie) puisse prédisposer le système immunitaire à une fragilité accrue vis-à-vis de stressseurs bio-psycho-sociaux (représentés dans l'AVC par le handicap et ses conséquences, l'exposition aux complications somatiques) et augmenter par cette voie la susceptibilité au développement de symptômes dépressifs ou anxieux (56).

Concernant le critère de jugement secondaire, qui visait à décrire un modèle prédictif de la présence ou non d'une dépression à 3 mois et pour lequel la variable HAD-dépression était dichotomisée, l'aire sous la courbe du modèle de régression logistique pour la prédiction du score HAD-dépression à 3 mois (> 7 ou ≤7) passe de 0.744 avec les variables d'ajustement uniquement à 0.746 en y intégrant les paramètres de l'inflammation, ce qui confirme les résultats de l'objectif principal en suggérant un

apport anecdotique des paramètres de l'inflammation dans la prédiction de la dépression après infarctus cérébral, comme en témoigne aussi la quasi-superposabilité des 2 courbes ROC.

Au total, il existe une association statistique significative mais qui semble de faible amplitude, et possiblement négligeable sur le plan clinique, en terme d'utilité à la prédiction de la survenue d'une dépression post-infarctus cérébral. Ces résultats :

- tendent d'une part à confirmer de façon robuste l'implication, bien que faible, de l'inflammation dans la physiopathogénèse de la dépression post-AVC.
- d'autre part, ils sont contradictoires dans leur implication clinique avec un large corpus récent de la littérature sur la dépression post-infarctus cérébral visant à rechercher des modèles prédictifs de la dépression à l'aide des seuls marqueurs biologiques standards (39,54,57).

Lafitte et al. avaient déjà rapportés cette limitation de marqueurs standards de l'inflammation comme la CRP et le fibrinogène dans leur étude sur la prédiction de la dépression post-syndrome coronarien aigu (58). Les explications prévalentes avancées pour expliquer la discordance avec la littérature sur le sujet étaient l'incertitude du diagnostic de dépression établie par des outils inadéquats ou trop précocement après l'évènement ischémique et le probable manque d'ajustement sur certains facteurs de confusion des précédentes études (facteurs de risque cardiovasculaire, comorbidités, sévérité de l'évènement ischémique), concluant ainsi à tort à une association biaisée par les cofacteurs entre inflammation et dépression. Sans remettre en cause le lien entre l'inflammation et la dépression, nous ajouterons que ces paramètres biologiques, bien que reflétant partiellement l'état de neuro-inflammation, ne sont pas spécifiques de la neuro-inflammation, et sont donc d'interprétation particulièrement délicate dans le contexte d'une pathologie aiguë comme l'AVC qui rend susceptible à un grand nombre d'agressions systémiques à même d'influencer à la fois la valeur de la CRP, du fibrinogène et des différentes lignées leucocytaires. Ainsi, il semble illusoire de poursuivre la recherche d'un modèle prédictif de la dépression post-AVC sur la seule base de données biologiques de l'inflammation périphérique.

AUTRES FACTEURS ASSOCIES STATISTIQUEMENT A LA SURVENUE D'UNE DEPRESSION POST-AVC

L'analyse du modèle prédictif dichotomique permet de recueillir d'autres paramètres associés positivement ou négativement à la survenue d'une dépression post-AVC parmi les variables d'ajustement.

Les caractéristiques associées à la survenue d'une dépression post-AVC sont l'âge avancé, le diabète, le tabagisme actif, la faible autonomie pré-AVC, le score de NIHSS élevé, des scores HAD de dépression et d'anxiété élevés à la phase aigüe de l'AVC, un volume de l'AVC important et une leucopathie vasculo-dégénérative périventriculaire importante mesurée par le score de Fazekas. Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature, qui retrouve de façon constante les éléments prédisposant à la dépression post-AVC comme étant l'antécédent de trouble cognitif, la sévérité de l'infarctus cérébral et du handicap (59) mais aussi l'antécédent de trouble dépressif avant l'infarctus cérébral (60).

Les caractéristiques ayant une tendance statistique protectrice vis-à-vis du risque de survenue d'une dépression post-AVC dans notre étude sont le sexe féminin, l'HTA, la consommation d'alcool, le tabagisme sévère, le faible niveau d'études, le traitement par thrombolyse, la faible charge en leucopathie vasculo-dégénérative périventriculaire mesurée par le score de Fazekas. Si certains de ces facteurs protecteurs semblent évidents, tels que la thrombolyse intraveineuse qui améliore le pronostic via une diminution de la taille de l'infarctus final, ou encore la faible charge pré-existante de leucopathie qui limite la susceptibilité à la désorganisation du réseau sérotoninergique, d'autres associations sont plus étonnantes, notamment le sexe féminin, l'HTA et la consommation d'alcool. Néanmoins, par contraste avec les données en population générale où la dépression est clairement plus fréquente chez les femmes (61), cette différence est plus inconstante après l'infarctus cérébral, n'étant pas retrouvé dans toutes les méta-analyses (62,63) et tendant à dépendre de la période d'évaluation thymique après l'infarctus (64). Il est donc possible que cette association ait été masquée par les limitations méthodologiques de notre étude qui n'a évalué les patients qu'à une seule période, assez précocement après l'infarctus. De même, alors que la consommation d'alcool est marginalement décrite à des doses élevées comme facteur de risque de dépression post-AVC (65), nous avons trouvé paradoxalement un effet protecteur, qui peut s'expliquer par notre mode de recueil de cet élément anamnestique de façon binaire, ne tenant donc pas compte de la quantité quotidienne ingérée, et pouvant ainsi intégrer des patients ayant une consommation sans abus. Enfin, l'HTA n'est classiquement pas décrit comme un facteur influençant l'apparition d'une dépression post-AVC, mais son association forte avec la leucopathie vasculo-dégénérative inviterait à considérer sa présence comme délétère. Or, dans notre étude, l'antécédent d'HTA était probablement synonyme de patient déjà traité par des anti-hypertenseurs avant l'AVC, conférant ainsi un certain degré de neuroprotection par rapport à des patients naïfs de traitement étiquetés non hypertendus lors de l'inclusion, ce qui peut rendre compte de l'effet protecteur que nous avons constaté.

LIMITATIONS

Notre étude souffre de plusieurs limitations.

Premièrement, nous n'avons pas inclus dans l'analyse statistique les données sur l'évolution tardive à 6 mois et 12 mois du score HAD. Or, le pic de prévalence de dépression post-AVC se situerait autour de 6 mois après l'évènement ischémique (66). Ceci a pu conduire à sous-estimer le nombre de patients atteints de dépression post-AVC qui se serait déclarée plus tardivement dans l'évolution entre 3 et 12 mois et donc à limiter la force des associations retrouvées. En effet, notre population d'étude présente à 3 mois une prévalence de dépression post-AVC selon le score HAD-dépression de 58 patients soit 20,06%, ce qui se situe dans la limite basse des prévalences décrites dans la littérature. De plus, notre population souffrait d'un biais de sélection, avec un NIHSS moyen particulièrement faible de 6,12 (conformément aux exigences des critères d'inclusion du protocole d'origine BBS, qui nécessitait la coopération du patient et donc un niveau peu important de déficit neurologique pour la réalisation de séquences d'imagerie longues), ne reflétant qu'imparfaitement le recrutement global de l'Unité Neuro-Vasculaire.

Deuxièmement, nous n'avons pas exclu les patients présentant des valeurs extrêmes de CRP comme cela est prévu dans le protocole interventionnel ViCIDA, c'est-à-dire >10 mg/l, et il est donc possible que nous ayons insuffisamment discriminé en incluant des patients qui ne présentaient pas d'inflammation chronique mais plutôt un état d'inflammation aigu en rapport avec l'AVC. Par ailleurs, nous n'avons pas documenté les causes prouvées ou supposées d'élévation de la CRP chez nos patients. Ceci a pu constituer un facteur de confusion potentiel, dans le sens où cette élévation a pu être causée par des facteurs non liés directement à l'AVC et à la neuro-inflammation (par exemple des phénomènes de découverte fréquente chez les patients hospitalisés en UNV tels qu'un sepsis, une maladie inflammatoire chronique, un processus néoplasique) et causant eux-mêmes une dépression. Toutefois, une de nos hypothèses exploratoires était celle de l'imputabilité de l'inflammation toutes causes confondues, et non pas seulement de l'inflammation neurologique chronique, ce qui a en partie été vérifié par nos résultats sur l'association entre CRP maximale durant le séjour (vraisemblablement plus en relation avec un sepsis qu'avec une inflammation chronique de faible intensité) et la dépression post-AVC.

Enfin, le diagnostic de dépression a fait appel à des outils non conventionnels : nous n'avons pas eu recours à une expertise psychiatrique, ni aux critères du Diagnostic and Statistical Manual (DSM) ou aux échelles d'utilisation plus consensuelle dans les études de même type telles que la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) ou l'auto-questionnaire Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale (CES-D), ce qui est prévu dans le protocole ViCIDA.

FORCES DE L'ETUDE

Notre étude a inclus un nombre important de patients (n = 348) avec une proportion faible de perdus de vue à 3 mois qui est de 3 patients ne s'étant pas présentés en consultation soit 0,86%.

Nous avons exploré notre hypothèse à l'aide de 2 modèles statistiques différents, en considérant successivement le score HAD-dépression comme une variable continue puis en le dichotomisant, et nous avons trouvé des résultats cohérents entre les 2 modèles. Les modèles ont inclus un nombre important de variables d'ajustement ce qui a permis de s'affranchir en grande partie de potentiels facteurs de confusion.

CONSEQUENCES DES RESULTATS DE L'ETUDE POUR LE PROTOCOLE VICIDA ET POTENTIEL THERAPEUTIQUE DE LA VITAMINE C

Les résultats décevants de l'apport diagnostique des paramètres biologiques de l'inflammation périphérique dans la prédiction de la dépression post-AVC pourraient conduire à remettre en question l'intérêt du protocole ViCIDA.

Toutefois, nous n'estimons pas qu'ils invalident l'hypothèse d'un traitement prophylactique de la dépression post-AVC via l'immunomodulation, et en particulier par la vitamine C.

En plus d'être un antioxydant physiologique majeur, la vitamine C intervient dans la régulation de plusieurs fonctions vitales intracellulaires, dont les réactions d'hydroxylation de la biosynthèse du collagène et la facilitation du transport du fer. L'apport nutritionnel recommandé en vitamine C chez l'homme adulte est de 60 mg par jour, ce qui est suffisant pour prévenir le scorbut (67). Les effets de la vitamine C sur l'homéostasie immunitaire ont été largement étudiés au début des années 2000, à la fois in vivo (68,69) et in vitro (67,70). Cet effort était impulsé par les résultats positifs de l'étude ASAP (Antioxydant Supplementation in Atherosclerosis Prevention) qui avait montré la réduction de la progression des lésions d'athérome carotidien mesurée par l'épaisseur intima-media chez les patients supplémentés par vitamine C et E pendant 3 ans par rapport aux patients prenant un placebo. Ceci constituait alors le premier essai randomisé contre placebo évaluant l'effet de la supplémentation par vitamine C sur l'athérome (71). La principale voie étudiée permettant d'expliquer le potentiel thérapeutique immuno-modulateur de la vitamine C est celle de l'inhibition de la production de NF-kappa B (NFkB) via l'activation de protéines kinases p38 activées par le mitogène (67), qui est lui-même un activateur de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF-alpha et l'IL-1 (initiant ensuite une seconde vague de production cytokinique dont la CRP) (69). De façon intéressante, il a été rapporté que les patients déprimés avaient un taux de NF-kappa B plus élevé que les personnes non déprimées, et que cette élévation était corrélée à la sévérité des symptômes dépressifs (72).

Dans les années qui suivirent, possiblement à la faveur du développement spectaculaire des biothérapies ciblant des voies spécifiques de l'inflammation dans la pathologie neuro-inflammatoire proprement dite, il est possible que l'attention de la communauté scientifique ait été détournée du potentiel anti-inflammatoire de thérapeutiques plus modestes telles que la vitamine C, menant ainsi à une diminution des études de supplémentation vitaminique en Neurologie Vasculaire pour se tourner vers les biothérapies comme le natalizumab ou le fingolimod, avec l'objectif sous-jacent de la réduction de l'activation microgliale, de l'inhibition de la migration des neutrophiles et du blocage des récepteurs de l'IL-1. Devant les résultats négatifs de l'étude ACTION testant l'efficacité du natalizumab sur la réduction de la croissance du volume de l'infarctus (73) ou encore de SCIL-STROKE (74) qui étudiait l'efficacité d'injection antagoniste du récepteur de l'IL-1 sur la récupération, il est permis de se poser la question de la pertinence d'essais thérapeutiques « single-target » qui, du fait du rôle double à la fois réparateur et destructeur de l'inflammation et de la multiplicité des mécanismes impliqués, apparaissent intrinsèquement limités. Les revues récentes concernant l'immunomodulation dans l'AVC mettent l'accent sur la nécessité de cibler plusieurs voies moléculaires (75). Ceci peut être accompli par la vitamine C qui agit sur des voies au carrefour des différentes cytokines, en plus de son effet antioxydant propre.

De ce fait, la vitamine C ayant à la fois un effet immunomodulateur global et anti-athéromateux indirect, et étant donné le jeu complexe d'interactions entre l'athérome, la dépression et l'inflammation, la probabilité que la supplémentation supra-physiologique en vitamine C agisse favorablement sur l'incidence de la dépression post-AVC reste selon nous élevée, malgré la mauvaise performance d'un élément isolé de la voie (la CRP) comme biomarqueur prédicteur.

Conclusion

Les performances de marqueurs biologiques standards de l'inflammation tels que la CRP, la numération lymphocytaire et le ratio neutrophiles sur lymphocytes à la phase aigüe d'un infarctus cérébral dans la prédiction de la survenue d'une dépression post-infarctus cérébral sont médiocres, malgré une association statistique significative mais cliniquement non pertinente. Ceci est potentiellement lié à la grande variabilité de ces paramètres en réponse à différents facteurs d'agression systémique dans le contexte de l'AVC qui sont sans rapport avec la neuro-inflammation chronique ou aigüe, et laisse entrevoir peu d'espoir dans l'établissement de modèles prédictifs sur la seule base de données biologiques d'inflammation standards. Néanmoins, du point de vue thérapeutique, les traitements agissant sur la composante inflammatoire des troubles dépressifs apparaissant après l'infarctus cérébral sont une piste prometteuse soutenue par les données extensives de la littérature sur les liens étroits, complexes et multidirectionnels entre ischémie neuronale, inflammation neurologique et systémique et dépression. Les traitements privilégiés dans les essais à venir, tels que la vitamine C que nous proposons à travers le protocole ViCIDA devront cibler plusieurs voies moléculaires simultanément.

Références bibliographiques

1. Hackett ML, Köhler S, O'Brien JT, Mead GE. Neuropsychiatric outcomes of stroke. *Lancet Neurol.* mai 2014;13(5):525-34.
2. Pascoe MC, Crewther SG, Carey LM, Crewther DP. Inflammation and Depression: Why Poststroke Depression may be the Norm and Not the Exception. *International Journal of Stroke.* avr 2011;6(2):128-35.
3. Lenze EJ, Rogers JC, Martire LM, Mulsant BH, Rollman BL, Dew MA, et al. The association of late-life depression and anxiety with physical disability: a review of the literature and prospectus for future research. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2001;9(2):113-35.
4. Schulz R, Beach SR, Ives DG, Martire LM, Ariyo AA, Kop WJ. Association between depression and mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 26 juin 2000;160(12):1761-8.
5. Maskulpan P, Riewthong K, Dajpratham P, Kuptniratsaikul V. Anxiety and depressive symptoms after stroke in 9 rehabilitation centers. *J Med Assoc Thai.* oct 2008;91(10):1595-602.
6. Towfighi A, Ovbiagele B, El Hussein N, Hackett ML, Jorge RE, Kissela BM, et al. Poststroke Depression: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* févr 2017;48(2):e30-43.
7. White JH, Attia J, Sturm J, Carter G, Magin P. Predictors of depression and anxiety in community dwelling stroke survivors: a cohort study. *Disabil Rehabil.* 2014;36(23):1975-82.
8. Mazure CM, Weinberger AH, Pittman B, Sibon I, Swendsen J. Gender and stress in predicting depressive symptoms following stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2014;38(4):240-6.
9. Das J, G.K. R. Post stroke depression: The sequelae of cerebral stroke. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* juill 2018;90:104-14.
10. Kutlubaev MA, Hackett ML. Part II: predictors of depression after stroke and impact of depression on stroke outcome: an updated systematic review of observational studies. *Int J Stroke.* déc 2014;9(8):1026-36.
11. Whyte EM, Mulsant BH. Post stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment. *Biological Psychiatry.* août 2002;52(3):253-64.
12. Yasuno F, Taguchi A, Yamamoto A, Kajimoto K, Kazui H, Kudo T, et al. Microstructural abnormality in white matter, regulatory T lymphocytes, and depressive symptoms after stroke: Regulatory T cells in stroke patients. *Psychogeriatrics.* déc 2014;14(4):213-21.
13. Ferrari F, Villa RF. The Neurobiology of Depression: an Integrated Overview from Biological Theories to Clinical Evidence. *Molecular Neurobiology.* sept 2017;54(7):4847-65.

14. Villa RF, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment. *Pharmacology & Therapeutics*. avr 2018;184:131-44.
15. Folstein MF, Maiberger R, McHugh PR. Mood disorder as a specific complication of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. oct 1977;40(10):1018-20.
16. Jeon SW, Kim Y-K. The role of neuroinflammation and neurovascular dysfunction in major depressive disorder. *Journal of Inflammation Research*. mai 2018;Volume 11:179-92.
17. Li W, Ling S, Yang Y, Hu Z, Davies H, Fang M. Systematic hypothesis for post-stroke depression caused inflammation and neurotransmission and resultant on possible treatments. 2014;6.
18. Capuron L, Miller AH. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha. *Biol Psychiatry*. 1 déc 2004;56(11):819-24.
19. Turnbull AV, Rivier CL. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiol Rev*. janv 1999;79(1):1-71.
20. Jander S, Kraemer M, Schroeter M, Witte OW, Stoll G. Lymphocytic infiltration and expression of intercellular adhesion molecule-1 in photochemically induced ischemia of the rat cortex. *J Cereb Blood Flow Metab*. janv 1995;15(1):42-51.
21. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res*. janv 2017;149:38-44.
22. Maes M. The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression. *Neuro Endocrinol Lett*. juin 2008;29(3):287-91.
23. Thomas AJ, Davis S, Morris C, Jackson E, Harrison R, O'Brien JT. Increase in interleukin-1beta in late-life depression. *Am J Psychiatry*. janv 2005;162(1):175-7.
24. Tuglu C, Kara SH, Caliyurt O, Vardar E, Abay E. Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. déc 2003;170(4):429-33.
25. Alesci S, Martinez PE, Kelkar S, Ilias I, Ronsaville DS, Listwak SJ, et al. Major depression is associated with significant diurnal elevations in plasma interleukin-6 levels, a shift of its circadian rhythm, and loss of physiological complexity in its secretion: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. mai 2005;90(5):2522-30.
26. Song P, Patel NB, Gunther S, Li C-S, Liu Y, Lee CYG, et al. Body Image & Quality of Life: Changes With Gastric Bypass and Body Contouring. *Annals of Plastic Surgery*. mai 2016;76:S216-21.
27. Kubera M, Holan V, Mathison R, Maes M. The effect of repeated amitriptyline and desipramine administration on cytokine release in C57BL/6 mice. *Psychoneuroendocrinology*. nov 2000;25(8):785-97.

28. Thomas AJ, Kalaria RN, O'Brien JT. Depression and vascular disease: what is the relationship? *J Affect Disord.* avr 2004;79(1-3):81-95.
29. O'Brien JT, Ames D, Schweitzer I, Mastwyk M, Colman P. Enhanced adrenal sensitivity to adrenocorticotrophic hormone (ACTH) is evidence of HPA axis hyperactivity in Alzheimer's disease. *Psychol Med.* janv 1996;26(1):7-14.
30. Breslau N, Peterson EL, Schultz LR, Chilcoat HD, Andreski P. Major depression and stages of smoking. A longitudinal investigation. *Arch Gen Psychiatry.* févr 1998;55(2):161-6.
31. Spencer KA, Tompkins CA, Schulz R. Assessment of depression in patients with brain pathology: the case of stroke. *Psychol Bull.* sept 1997;122(2):132-52.
32. Levada OA, Troyan AS. Poststroke Depression Biomarkers: A Narrative Review. *Front Neurol.* 2018;9:577.
33. Felger JC, Haroon E, Miller AH. What's CRP got to do with it? Tackling the complexities of the relationship between CRP and depression. *Brain, Behavior, and Immunity.* oct 2018;73:163-4.
34. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med.* févr 2009;71(2):171-86.
35. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of Affective Disorders.* sept 2013;150(3):736-44.
36. Köhler-Forsberg O, Buttenschøn HN, Tansey KE, Maier W, Hauser J, Dernovsek MZ, et al. Association between C-reactive protein (CRP) with depression symptom severity and specific depressive symptoms in major depression. *Brain, Behavior, and Immunity.* mai 2017;62:344-50.
37. Zahn D, Herpertz S, Albus C, Hermanns N, Hiemke C, Hiller W, et al. hs-CRP Predicts Improvement in Depression in Patients With Type 1 Diabetes and Major Depression Undergoing Depression Treatment: Results From the Diabetes and Depression (DAD) Study. *Diabetes Care.* oct 2016;39(10):e171-3.
38. Fond G, Godin O, Boyer L, Berna F, Andrianarisoa M, Coulon N, et al. Chronic low-grade peripheral inflammation is associated with ultra resistant schizophrenia. Results from the FACE-SZ cohort. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 28 mai 2018;
39. Tang C-Z, Zhang Y-L, Wang W-S, Li W-G, Shi J-P. Serum Levels of High-sensitivity C-Reactive Protein at Admission Are More Strongly Associated with Poststroke Depression in Acute Ischemic Stroke than Homocysteine Levels. *Molecular Neurobiology.* mai 2016;53(4):2152-60.
40. Mu Y, Wang Z, Zhou J, Tan C, Wang H. Correlations of Post-stroke Depression with Inflammatory Response Factors. *Iran J Public Health.* 2018;47:6.
41. Nam K-W, Kim TJ, Lee JS, Park S-H, Jeong H-B, Yoon B-W, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts early worsening in stroke due to large vessel disease. *PLoS ONE.* 2019;14(8):e0221597.

42. Zhang J, Ren Q, Song Y, He M, Zeng Y, Liu Z, et al. Prognostic role of neutrophil–lymphocyte ratio in patients with acute ischemic stroke: *Medicine*. nov 2017;96(45):e8624.
43. Qin J, Li Z, Gong G, Li H, Chen L, Song B, et al. Early increased neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with poor 3-month outcomes in spontaneous intracerebral hemorrhage. *PLoS ONE*. 2019;14(2):e0211833.
44. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Cagnetti C, Di Napoli M, Silvestrini M. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Acute Cerebral Hemorrhage: a System Review. *Transl Stroke Res*. avr 2019;10(2):137-45.
45. Chen H, Luan X, Zhao K, Qiu H, Liu Y, Tu X, et al. The association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and post-stroke depression. *Clinica Chimica Acta*. nov 2018;486:298-302.
46. Miura T. C-Reactive Protein (CRP) Is Not a Mere Marker, but an Active Pathogenic Substance. *Circ J*. 2011;75(7):1579-80.
47. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med*. 21 2019;380(8):752-62.
48. Hackett ML, Anderson CS, House A, Xia J. Interventions for treating depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 8 oct 2008;(4):CD003437.
49. FOCUS Trial Collaboration. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 19 2019;393(10168):265-74.
50. Kim JS, Lee E-J, Chang D-I, Park J-H, Ahn SH, Cha J-K, et al. Efficacy of early administration of escitalopram on depressive and emotional symptoms and neurological dysfunction after stroke: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Psychiatry*. janv 2017;4(1):33-41.
51. Jafarnejad S, Boccardi V, Hosseni B, Taghizadeh M, Hamedifard Z. A Meta-analysis of Randomized Control Trials: the Impact of Vitamin C Supplementation on Serum CRP and serum hs-CRP Concentrations. *Curr Pharm Des*. 16 oct 2018;
52. Block G, Jensen C, Dalvi T, Norkus E, Hudes M, Crawford P, et al. Vitamin C treatment reduces elevated C-reactive protein. *Free Radical Biology and Medicine*. 1 janv 2009;46(1):70-7.
53. Aïm F, Klouche S, Frison A, Bauer T, Hardy P. Efficacy of vitamin C in preventing complex regional pain syndrome after wrist fracture: A systematic review and meta-analysis. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2017;103(3):465-70.
54. Church TS, Earnest CP, Wood KA, Kampert JB. Reduction of C-reactive protein levels through use of a multivitamin. *The American Journal of Medicine*. déc 2003;115(9):702-7.

55. Radloff LS. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement*. 1 juin 1977;1(3):385-401.
56. Lee C-H, Giuliani F. The Role of Inflammation in Depression and Fatigue. *Front Immunol*. 19 juill 2019;10:1696.
57. Cheng L-S, Tu W-J, Shen Y, Zhang L-J, Ji K. Combination of High-Sensitivity C-Reactive Protein and Homocysteine Predicts the Post-Stroke Depression in Patients with Ischemic Stroke. *Molecular Neurobiology*. avr 2018;55(4):2952-8.
58. Lafitte M, Tastet S, Perez P, Serisé M-A, Grandoulier A-S, Aouizerate B, et al. High sensitivity C reactive protein, fibrinogen levels and the onset of major depressive disorder in post-acute coronary syndrome. *BMC Cardiovasc Disord*. déc 2015;15(1):23.
59. Hackett ML, Anderson CS. Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke*. oct 2005;36(10):2296-301.
60. Ayerbe L, Ayis S, Crichton S, Wolfe CDA, Rudd AG. The natural history of depression up to 15 years after stroke: the South London Stroke Register. *Stroke*. avr 2013;44(4):1105-10.
61. Acciai F, Hardy M. Depression in later life: A closer look at the gender gap. *Soc Sci Res*. nov 2017;68:163-75.
62. Poynter B, Shuman M, Diaz-Granados N, Kapral M, Grace SL, Stewart DE. Sex differences in the prevalence of post-stroke depression: a systematic review. *Psychosomatics*. déc 2009;50(6):563-9.
63. Hamano T, Li X, Lönn SL, Nabika T, Shiwaku K, Sundquist J, et al. Depression, stroke and gender: evidence of a stronger association in men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mars 2015;86(3):319-23.
64. Volz M, Ladwig S, Werheid K. Gender differences in post-stroke depression: A longitudinal analysis of prevalence, persistence and predictive value of known risk factors. *Neuropsychol Rehabil*. 5 août 2019;1-17.
65. Burvill P, Johnson G, Jamrozik K, Anderson C, Stewart-Wynne E. Risk factors for post-stroke depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. févr 1997;12(2):219-26.
66. Lökk J, Delbari A. Management of depression in elderly stroke patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 7 sept 2010;6:539-49.
67. Bowie AG, O'Neill LAJ. Vitamin C Inhibits NF- κ B Activation by TNF Via the Activation of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase. *J Immunol*. 15 déc 2000;165(12):7180-8.
68. Lagowska-Lenard M, Stelmasiak Z, Bartosik-Psujek H. Influence of vitamin C on markers of oxidative stress in the earliest period of ischemic stroke. *Pharmacological Reports*. juill 2010;62(4):751-6.

69. Bruunsgaard H, Poulsen HE, Pedersen BK. Long-Term Combined Supplementations with α -Tocopherol and Vitamin C Have No Detectable Anti-Inflammatory Effects in Healthy Men. :4.
70. Hartel C. Effects of vitamin C on intracytoplasmic cytokine production in human whole blood monocytes and lymphocytes. *Cytokine*. sept 2004;27(4-5):101-6.
71. Salonen JT, Nyyssonen K, Salonen R, Lakka H-M, Kaikkonen J, Porkkala-Sarataho E, et al. Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) study: a randomized trial of the effect of vitamins E and C on 3-year progression of carotid atherosclerosis. *J Intern Med*. nov 2000;248(5):377-86.
72. Pace TWW, Mletzko TC, Alagbe O, Musselman DL, Nemeroff CB, Miller AH, et al. Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *Am J Psychiatry*. sept 2006;163(9):1630-3.
73. Elkins J, Veltkamp R, Montaner J, Johnston SC, Singhal AB, Becker K, et al. Safety and efficacy of natalizumab in patients with acute ischaemic stroke (ACTION): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 2 trial. *Lancet Neurol*. mars 2017;16(3):217-26.
74. Smith CJ, Hulme S, Vail A, Heal C, Parry-Jones AR, Scarth S, et al. SCIL-STROKE (Subcutaneous Interleukin-1 Receptor Antagonist in Ischemic Stroke): A Randomized Controlled Phase 2 Trial. *Stroke*. 2018;49(5):1210-6.
75. Lambertsen KL, Finsen B, Clausen BH. Post-stroke inflammation-target or tool for therapy? *Acta Neuropathol*. mai 2019;137(5):693-714.

Annexes

Annexe 1 : Echelle Hospital Anxiety and Depression (HAD)

Echelle Anxiété et Dépression (HAD)

Lisez chaque série de questions et encerclez le chiffre qui correspond à la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé **au cours de la semaine qui vient de s'écouler**. Ne vous attardez pas sur la réponse à faire ; votre réaction immédiate à chaque question fournira probablement une meilleure indication de ce que vous éprouvez qu'une réponse longuement méditée.

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

TOTAL DES SCORES : COLONNE "A" = __ ; COLONNE "D" = __

Tout score de 8 ou plus signifie que la dimension en question est significative
(plus que la normale)

Annexe 2 : Echelle de dépression Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale (CES-D)

SYMPTOMATOLOGIE DEPRESSIVE CESD - Durant la semaine écoulée...					
		Jamais ou très rarement	Occasionnellement	Assez souvent	Fréquemment, tout le temps
J'ai été contrarié(e) par des choses qui d'habitude ne me dérangent pas	0	1	2	3	/ /
Je n'ai pas eu envie de manger, j'ai manqué d'appétit	0	1	2	3	/ /
J'ai eu le sentiment que je ne pouvais pas sortir du cafard même avec l'aide de ma famille et de mes amis	0	1	2	3	/ /
J'ai eu le sentiment d'être aussi bien que les autres	3	2	1	0	/ /
J'ai eu du mal à me concentrer sur ce que je faisais	0	1	2	3	/ /
Je me suis senti(e) déprimé(e)	0	1	2	3	/ /
J'ai eu l'impression que toute action me demandait un effort	0	1	2	3	/ /
J'ai été confiant(e) en l'avenir	3	2	1	0	/ /
J'ai pensé que ma vie était un échec	0	1	2	3	/ /
Je me suis senti(e) craintif(ve)	0	1	2	3	/ /
Mon sommeil n'a pas été bon	0	1	2	3	/ /
J'ai été heureux (se)	3	2	1	0	/ /
J'ai parlé moins que d'habitude	0	1	2	3	/ /
Je me suis senti(e) seul(e)	0	1	2	3	/ /
Les autres ont été hostiles envers moi	0	1	2	3	/ /
J'ai profité de la vie	3	2	1	0	/ /
J'ai eu des crises de larmes	0	1	2	3	/ /
Je me suis senti(e) triste	0	1	2	3	/ /
J'ai eu l'impression que les gens ne m'aimaient pas	0	1	2	3	/ /
J'ai manqué d'entrain	0	1	2	3	/ /
	Total CESD				/ / /

Les 20 items de l'échelle sont souvent présents chez les déprimés et sont issus d'instruments déjà validés dans la mesure clinique des états dépressifs.

L'évaluation repose sur l'état au cours de la semaine précédente et les réponses sont du type jamais, très rarement, à fréquemment, tout le temps.

Les études de validation de la version française ont été réalisées chez des malades psychiatriques hospitalisés, chez des malades psychiatriques ambulatoires et en médecine générale.

Les instruments auxquels le CES-D a été comparé comportaient la MADRS, les catégories DSM III des troubles affectifs et un diagnostic ouvert de dépression.

La note seuil utilisée aux Etats-Unis ne paraît pas être pertinente en France.

Les résultats suggèrent une note seuil optimale de 17 pour les sujets masculins, 23 pour les sujets féminins.

Codage (sauf questions 4/8/12/16):

- Jamais = **0 pts**
- Très rarement (moins d'un jour) = **0 pts**
- Occasionnellement (1 à 2 jours) = **1 pts**
- Assez souvent (3 à 4 jours) = **2 pts**
- Fréquemment (5 à 7 jours) = **3 pts**
- En permanence = **3 pts**

Codage questions 4/8/12/16:

- Jamais = **3 pts**
- Très rarement (moins d'un jour) = **3 pts**
- Occasionnellement (1 à 2 jours) = **2 pts**
- Assez souvent (3 à 4 jours) = **1 pts**
- Fréquemment (5 à 7 jours) = **0 pts**
- En permanence = **0 pts**

Calcul du score global :

Faire la somme des points obtenus aux 20 questions

Serment d'Hippocrate

“Au moment d’être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j’y manque.”