UNIVERSITE PARIS 5 - RENE DESCARTES

ECOLE DOCTORALE 420 SANTE PUBLIQUE

Année 2012 N° Bibliothèque

|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN SANTE PUBLIQUE

Spécialité : Recherche Clinique

présentée par

Vincent GUIRAUD

Évènements de vie : rôle dans la survenue d'un infarctus cérébral et d'une dépression post-AVC.

Directeur de thèse : Professeur Jean-Louis MAS

Soutenue le 6 Juin 2012

JURY

Monsieur le Professeur Gilles Chatellier

Monsieur le Professeur Philippe Fossati (Rapporteur)

Monsieur le Professeur Didier Leys (Rapporteur)

Monsieur le Professeur Jean-Louis Mas (Directeur)

UNIVERSITE PARIS 5 - RENE DESCARTES

ECOLE DOCTORALE 420 SANTE PUBLIQUE

Année 2012 N° Bibliothèque

|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN SANTE PUBLIQUE

Spécialité : Recherche Clinique

présentée par

Vincent GUIRAUD

Évènements de vie : rôle dans la survenue d'un infarctus cérébral et d'une dépression post-AVC.

Directeur de thèse : Professeur Jean-Louis MAS

Soutenue le 6 Juin 2012

JURY

Monsieur le Professeur Gilles Chatellier

Monsieur le Professeur Philippe Fossati (Rapporteur)

Monsieur le Professeur Didier Leys (Rapporteur)

Monsieur le Professeur Jean-Louis Mas (Directeur)

Remerciements

Je remercie tout particulièrement le Professeur Jean-Louis Mas de m'avoir fait confiance en me proposant cette recherche, de m'avoir soutenu tout au long de ces années et d'avoir dirigé ce travail de thèse. Je le remercie de sa patience, de m'avoir fait part de sa très grande expérience et de m'avoir transmis sa rigueur scientifique, qualité indispensable pour publier dans des revues scientifiques de qualité. J'espère avoir acquis les bases nécessaires pour conduire de nouvelles études.

Je remercie également le Professeur Emmanuel Touzé d'avoir dirigé une partie de ce travail de thèse. Depuis mes premières années d'internat en passant par ma thèse de médecine, il n'a cessé de m'encourager et de me soutenir pour la recherche. A son contact, j'ai acquis de nombreuses connaissances en épidémiologie et surtout dans le domaine statistique. Je le remercie de son soutien au quotidien, de son écoute attentive et de son amitié.

Je remercie le Professeur Gilles Chatellier de l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de participer à ce jury de thèse. Son expérience nous démontre chaque jour l'importance de l'épidémiologie clinique dans nos travaux de recherche.

Je remercie les rapporteurs, le Professeur Didier Leys et le Professeur Philippe Fossati, qui ont bien voulu lire et analyser cette thèse. Je les remercie de la qualité de leurs commentaires.

Je remercie bien sûr, David Calvet, compagnon de thèse et ami, avec qui j'ai partagé les épreuves et les joies de la thèse. Je remercie également mes collègues de travail, Catherine Lamy, Valérie Domigo qui m'ont soutenu pour que je mène à bien ce travail de thèse. Je

remercie également Catherine Lamy qui avait rédigé avant moi une première version du protocole de l'étude DEPRESS.

Je remercie les psychiatres de Sainte-Anne, Pr Frédéric Rouillon (CMME), Dr Christian Even (CMME), Dr Jacques Thuile (CMME), Dr Guillaume Lavoisy (CMME), Dr Thierry Gallarda (SHU), Dr Isabelle Fabre (SHU), qui ont participé à l'étude DEPRESS et sans qui ce travail n'aurait jamais pu aboutir. Je remercie également le Pr Rouillon pour son aide et ses conseils dans l'élaboration initiale du projet.

Je remercie Valérie Vignaud, orthophoniste du service de Neurologie, qui a évalué systématiquement tous les patients aphasiques de l'étude DEPRESS aussi bien à l'inclusion que lors des visites de suivi. Je la remercie pour sa disponibilité, sa gentillesse et sa compétence.

Je remercie le Professeur Catherine Oppenheim pour son expertise précieuse dans l'analyse des données neuroradiologiques.

Je remercie toute ma famille pour leur soutien et leur réconfort tout au long de ces années de thèse et en particulier mon père dont j'ai essayé de suivre l'exemple. Je remercie enfin mon épouse, Hélène, qui m'a donné un fils magnifique, Victor, m'a supporté dans les périodes difficiles et a accepté sans se plaindre des longs week-ends et des soirées de travail.

Résumé

Objectifs. Les objectifs de cette thèse étaient d'évaluer le rôle des événements de vie d'une part comme facteur déclenchant d'infarctus cérébral, d'autre part comme facteur prédictif de dépression post-AVC.

Méthodes et principaux résultats. Dans une revue systématique des études sur les facteurs déclenchants des infarctus cérébraux, nous n'avons identifié qu'une seule étude, négative, consacrée aux événements de vie. Nous avons montré, dans une étude prospective portant sur 247 patients admis pour un infarctus cérébral, qu'une exposition à au moins 1 évènement de vie était plus fréquente dans le mois précédant l'infarctus cérébral que dans les 5 périodes témoins (OR=2,96 ; IC à 95% 2,19-4,00). L'exposition à des évènements de vie était aussi un facteur prédictif des dépressions survenant dans les 6 mois suivant un infarctus cérébral. Les autres facteurs prédictifs de dépression post-AVC étaient un score de Rankin > 2, un antécédent de dépression, une lésion caudée et/ou lenticulaire gauche, le sexe féminin et des pleurs pathologiques.

Conclusion et perspectives. Ce travail de thèse apporte des arguments en faveur d'un rôle des évènements de vie d'une part, dans la survenue à court terme d'un infarctus cérébral, d'autre part dans la survenue d'une dépression dans les 6 mois suivant un AVC. Il souligne aussi les difficultés spécifiques de l'étude des événements de vie concernant leur définition, l'évaluation de leur sévérité, les biais de rappel et la définition de la période à risque. Nos résultats doivent être confirmés et précisés avant d'évaluer le bénéfice d'une stratégie préventive.

Mots clefs : Accident vasculaire cérébral – Infarctus cérébral – Facteurs de risque – Facteurs déclenchants – Evènements de vie – Dépression post-AVC – Etude cas-croisé

Life events: triggers of ischemic stroke and predictors of post-stroke depression

Objectives. The objectives of this research were to assess the role of stressful life events as triggers of ischemic stroke and predictors of post-stroke depression.

Methods and main results. In our systematic review of potential triggers of ischemic stroke, the only study that examined stressful life events didn't show any association with stroke onset. In a prospective study of 247 consecutive patients admitted for ischemic stroke, exposure to at least one stressful life event was significantly more common during the first month preceding stroke onset than during the five control periods (OR=2.96 ; 95% CI 2.19-4.00). Stressful life events exposure also predicted depression occurring within six months after ischemic stroke onset. The other predictors of post-stroke depression were a modified Rankin score > 2, a prior history of depression, a left caudate and/or lenticular lesion, the female sex and pathologic crying.

Conclusion and perspectives. Our results support the role of stressful life events as triggers of ischemic stroke and predictors of post-stroke depression. Our research also highlights the difficulty of studying stressful life events, due to potential influence of memory biases and lack of precise definitions of stressful life events, severe vs. minor events and hazard period durations. These preliminary results should be confirmed in order to assess benefits of preventive strategies.

Key words : Stroke – Ischemic stroke – Risk factors – Triggers – Stressful life events – Post-stroke depression – Case-crossover study

Intitulé et adresse du laboratoire de rattachement :

Accident vasculaire cérébraux : déterminants du pronostic et apport de l'imagerie.

Inserm UMR S 894 (Equipe du Pr Mas)

Service de Neurologie – Hôpital Sainte-Anne

1 rue Cabanis – 75674 Paris Cedex 14

FRANCE

Liste des productions scientifiques

Article publié:

Triggers of ischemic stroke: a systematic review. **Guiraud V**, Amor MB, Mas JL, Touzé E. Stroke. 41(11): 2669-77.

Article in press:

Stressful life events as triggers of ischemic stroke: a case-crossover study. **Guiraud V**, Touzé E, Rouillon F, Godefroy O, Mas JL. Int J Stroke : in press.

Communications orales:

V. Guiraud, E. Touzé, F. Rouillon, J.L. Mas Stressful life events and risk of ischaemic stroke: a case-crossover study. Cerebrovascular Dis, 2009, Vol. 27, Suppl 6: 29

Communications affichées:

Guiraud V, Touzé E, Mas JL. Facteurs précipitants des accidents vasculaires cérébraux. Revue systématique de la littérature. Rev Neurol (Paris), 2007 Apr, vol 163, suppl 4 : 2S11

Guiraud V, Touzé E, Mas JL. Facteurs précipitants des infarctus cérébraux. Revue systématique de la littérature. SFNV, 2007 Nov, 29

Guiraud V, Touzé E, Mas JL. Risque d'infarctus cérébral après un événement de vie : une étude cas-croisé. Rev Neurol (Paris), 2008 Apr, vol 164, suppl 2 : A15

Guiraud V, Touzé E, Rouillon F, Mas JL. Stressful life events and ischaemic stroke: a case-crossover study. Cerebrovasc Dis, 2008, Vol. 25, Suppl 2: 70

Guiraud V, Ben Amor M, Touzé E, Mas JL. Triggers of ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. Cerebrovasc Dis, 2008, Vol. 25, Suppl 2: 89.

Chapitre d'ouvrages :

Vincent Guiraud, Thierry Gallarda, Frédéric Rouillon. Dépression. *Accidents Vasculaires Cérébraux*. Ed. Doin, 2009, p. 1049-1056. (Traité de Neurologie)

Sommaire

Introduction.....13

Rationnel du travail de thèse 13

1. Evènements de vie et infarctus cérébral 13

2. Evènements de vie et dépression post-AVC.....14

Objectifs du travail de thèse 15

I - Evènements de vie et risque d'infarctus cérébral 16

I.1 – Facteurs déclenchants des infarctus cérébraux : revue systématique.....17

I.1.1 – Introduction 18

I.1.2 – Méthodes 20

I.1.3 – Résultats 22

I.1.4 - Discussion 27

I.2 – Evènements de vie et infarctus cérébraux : étude cas-croisé.....39

I.2.1 - Introduction.....40

I.2.2 – Méthodes 41

I.2.3 – Résultats 45

I.2.4 – Discussion 48

II – Evènements de vie et dépression post-AVC 62

II.1 – Facteurs prédictifs de dépression précoce après un accident vasculaire cérébral : Etude DEPRESS 63

II.1.1 – Introduction 64

II.1.2 – Méthodes 65

II.1.3 – Résultats 69

II.1.4 – Discussion 73

Discussion et perspectives 85

Références 92

Annexes 102

Publications originales 108

Liste des abréviations

AVC	Accident vasculaire cérébral
IC	Infarctus cérébral
EV	Evènement de vie
IRLE	Interview for recent life events
DPAVC	Dépression post-AVC

Introduction

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est défini comme « un déficit neurologique soudain d'origine vasculaire » (OMS). Cette définition purement clinique masque une grande hétérogénéité clinique, étiopathogénique, pronostique et thérapeutique. On distingue les infarctus cérébraux (environ 85% des AVC) liés à une occlusion artérielle et les hémorragies cérébrales (10%) et sous-arachnoïdiennes (5%), liées à une rupture artérielle. Les AVC représentent la troisième cause de mortalité dans les pays industrialisés,[1-3] la principale cause de handicap chronique acquis de l'adulte[4] et la deuxième cause de démence.[5] Ils constituent aussi une cause fréquente de dépression.[6]

Bien qu'il existe de nombreuses études ayant montré une association entre l'exposition récente à des événements de vie (ex : décès, problème financier) et la survenue de pathologies somatiques (ex : infarctus du myocarde)[7-10] ou mentales (ex : dépression),[11, 12] les études évaluant les effets d'une exposition récente à des évènements de vie sur le risque d'infarctus cérébral ou de dépression post-AVC sont peu nombreuses.[13, 14]

Rationnel du travail de thèse

1. Evènements de vie et infarctus cérébral

A côté des facteurs de risque des accidents vasculaires cérébraux (ex : âge, hypertension artérielle, diabète) qui partagent la population en catégories présentant des valeurs différentes de risque,[15] les facteurs déclenchants (ou « triggers ») sont définis comme des évènements ou des facteurs capables de produire des changements physiologiques à court terme conduisant au déclenchement d'un évènement vasculaire aigu.[16]

L'hypothèse selon laquelle l'exposition à des évènements de vie pourrait être un facteur déclenchant d'infarctus cérébral repose sur les résultats des travaux consacrés au rôle des évènements de vie comme facteur déclenchant d'infarctus du myocarde,[7-10, 17-21] une maladie

dont les mécanismes physiopathologiques sont proches de ceux de l'infarctus cérébral. Les études consacrées aux facteurs déclenchants des AVC sont peu nombreuses.[22-24] Les principaux facteurs actuellement identifiés sont un excès aigu d'alcool,[23] une infection,[22] des émotions négatives,[24] un épisode de colère[24] et un sursaut en réponse à la surprise.[24] La seule étude ayant évalué les évènements de vie n'a pas montré d'association avec la survenue d'un infarctus cérébral dans le mois suivant cette exposition. Cependant, la méthodologie de cette étude ne permet pas de conclure formellement à l'absence d'association en raison du faible nombre de patients et d'événements de vie étudiés et de l'approche cas-témoin utilisée. En effet, l'approche cas-croisé est désormais considérée comme la méthode de référence pour étudier les facteurs déclenchants de pathologies aiguës, car elle limite les biais de sélection et de confusion inhérents aux études cas-témoins.[25, 26]

2. Evènements de vie et dépression post-AVC

L'hypothèse selon laquelle les évènements de vie pourraient constituer un facteur de risque de dépression post-AVC repose sur les résultats de plusieurs études ayant montré (en dehors du contexte d'un AVC) une association entre l'exposition récente à des évènements de vie et la survenue d'un premier épisode dépressif[12, 27] ou d'un épisode dépressif récurrent.[11] Après un AVC, la fréquence élevée des dépressions (affectant près d'un tiers des patients) et leur retentissement néfaste sur la récupération neurologique, les fonctions cognitives et l'espérance de vie, soulignent l'importance de leur dépistage.[28] L'identification des patients à haut risque de dépression post-AVC est importante pour cibler la prévention. Une revue systématique des facteurs prédictifs de dépression post-AVC portant sur 20 études et près de 20 000 patients a permis d'identifier 87 facteurs prédictifs potentiels de dépression. Cependant, parmi ces facteurs, seuls le handicap physique, la sévérité de l'AVC et les troubles cognitifs étaient constamment associés au risque de dépression post-AVC. La seule étude ayant évalué les

effets prédictifs des évènements de vie n'a pas montré d'association avec la dépression. Cependant la méthodologie de cette étude (faible nombre de patients et évaluation limitée aux dépressions survenant dans les 2 mois suivant l'AVC) ne permet pas de conclure formellement à l'absence d'association.

Objectifs du travail de thèse

Les objectifs de ce travail de thèse étaient les suivants :

(a) identifier par une revue systématique de la littérature les facteurs déclenchants des infarctus cérébraux, y compris l'exposition à des événements de vie.

(b) évaluer l'effet d'une exposition récente à des événements de vie sur le risque de survenue d'un infarctus cérébral dans une étude prospective en utilisant une approche cas-croisé.

(c) évaluer le rôle prédictif de l'exposition récente à des évènements de vie sur le risque de survenue d'une dépression post-AVC.

Pour réaliser les objectifs b et c, nous avons utilisé les données d'une étude prospective consacrée aux facteurs prédictifs de dépression survenant dans les 6 mois après un AVC.

I - Evènements de vie et risque d’infarctus cérébral

Cette première partie du travail de thèse comporte deux études :

1/ Une revue systématique sur les facteurs déclenchants des infarctus cérébraux avec un focus particulier sur les évènements de vie.

2/ Une étude cas-croisé évaluant l’effet d’une exposition récente à des événements de vie sur le risque de survenue d’un infarctus cérébral.

I.1 – Facteurs déclenchants des infarctus cérébraux : revue systématique

Guiraud V, Ben Amor M, Mas JL, Touzé E. Triggers of Ischemic Stroke. A Systematic Review. Stroke. 2010; 41 (11): 2669-77.

I.1.1 – Introduction

Le rôle des facteurs de risque traditionnels dans la pathophysiologie des infarctus cérébraux est maintenant bien établi[29] et il a été récemment montré que 90% du risque d'AVC est attribuable à 10 facteurs de risque.[30] Cependant, il est impossible de prédire quand un AVC va survenir, même chez des sujets à haut risque vasculaire. La distribution circadienne des infarctus cérébraux, notamment le pic matinal, suggère fortement que cette affection ne survient pas au hasard.[31, 32] De plus, il a été fait l'hypothèse que certains évènements vasculaires pourraient être déclenchés par une exposition brève à des facteurs dits déclenchants, capables d'augmenter le risque d'un événement vasculaire sur une courte période de temps et/ou de déclencher la survenue de cet évènement.[16, 31, 33] Certains facteurs déclenchants pourraient exercer un effet bref, unique et transitoire sur les processus physiopathologiques, alors que d'autres pourraient agir à différentes étapes physiopathologiques et sur une période de temps plus prolongée. Ainsi, la période durant laquelle le risque est augmenté, appelée « période à risque », commencerait plus ou moins rapidement après le début de l'exposition au facteur déclenchant et sa durée pourrait varier de manière notable en fonction des facteurs déclenchants.[16]

Plusieurs études ont déjà montré qu'un effort physique intense,[34] un épisode de colère,[34] un stress émotionnel ou mental,[10] un rapport sexuel,[35] ou une infection récente[36, 37] pouvaient précipiter la survenue d'un infarctus du myocarde.[38] Ces facteurs déclenchants pourraient altérer la stabilité des plaques d'athérosclérose coronaire et initier une cascade d'évènements culminant jusqu'à la rupture de plaque et une thrombose responsable de l'infarctus du myocarde.[16] En revanche, les facteurs déclenchants potentiels des infarctus cérébraux sont moins bien connus[39] et pourraient être différents de ceux de l'infarctus du myocarde, même si ces deux affections partagent des mécanismes physiopathologiques communs. Enfin, compte

tenu de l'hétérogénéité physiopathologique des infarctus cérébraux, il est possible que les facteurs déclenchants des infarctus cérébraux agissent selon des mécanismes différents.[39]

Nous avons mené une revue systématique des facteurs déclenchants potentiels des infarctus cérébraux, estimé la taille de l'effet et évalué la qualité méthodologique des études.

I.1.2 – Méthodes

Cette étude a été réalisée selon les recommandations du MOOSE (Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology).[40]

Critères de sélection et stratégie de recherche. Les études étaient éligibles pour la revue si: (1) l'étude utilisait une des méthodes suivantes : « cohorte », « cas-témoin », « cas-croisé » ou apparentée; (2) les données brutes et/ou les risques relatifs étaient présentés dans l'article; (3) les facteurs déclenchants potentiels étaient des facteurs ou des activités auquel le patient a été exposé dans les 3 mois ayant précédé le début de l'infarctus cérébral (durée maximale de la période à risque). Nous n'avons pas retenu les études qui incluaient exclusivement des patients ayant eu une hémorragie cérébrale ou sous-arachnoïdienne. La recherche électronique a été faite à partir de MEDLINE et Embase (1^{ier} janvier 1980 jusqu'au 30 juin 2010) en utilisant les termes du MeSH (Annexe I.1.1) et le mot-clé « trigger ». Les termes du MeSH ont été tirés de deux articles de revue sur les facteurs déclenchants des infarctus du myocarde et des infarctus cérébraux.[38, 39] Nous avons aussi réalisé une recherche manuelle dans les références de tous les articles sélectionnés à l'issue de la recherche électronique, les articles de revue sur les facteurs déclenchants des AVC, nos articles personnels, les périodiques médicaux à partir desquels ont été trouvés la majorité des articles inclus dans cette revue et les revues contenant les résumés des congrès internationaux les plus récents (European Stroke Conference, 2007 à 2009 ; World Stroke Conference, 2008 ; International Stroke Conference, 2007 à 2009). Nous avons inclus les articles quelle que soit leur langue de publication. Un premier lecteur était entièrement responsable du processus de sélection. A partir d'un échantillon (20%) d'articles sélectionnés au hasard dans PubMed (MEDLINE) et Embase, un second lecteur a évalué la reproductibilité du processus de sélection.

Extraction des données. Grâce à un formulaire standardisé, deux lecteurs ont extrait, de manière indépendante, les données issues des articles sélectionnés. Les discordances ont été résolues après discussion entre lecteurs. La qualité méthodologique des études a été évaluée en utilisant les recommandations STROBE (études observationnelles)[41] que nous avons adaptées pour notre revue systématique (10 items de la liste) (Annexe I.1.2). Pour chaque étude, les lecteurs ont noté la conformité ou non à chacun des 10 items. Au lieu d'attribuer un score global pour chaque étude, nous avons évalué chaque item séparément et avons calculé un score global pour chaque item.

Analyses statistiques. Les odds ratio (OR) et leur intervalle de confiance à 95% (IC à 95%) ont été calculés pour chaque facteur déclenchant dans chaque étude. Les OR ont ensuite été combinés en utilisant la méthode de Mantel-Haenszel (effet fixe)[42] ou la méthode de DerSimonian and Lair (effet aléatoire).[43] Dans toutes les analyses, l'hétérogénéité des résultats entre les études a été évaluée par le Q de Cochran et le calcul du I^2 avec son intervalle de confiance à 95%. Ce dernier est le pourcentage de variabilité qui est attribué à l'hétérogénéité entre les études plutôt qu'à l'erreur lié à l'échantillonnage.[44, 45] L'hétérogénéité a été classée en modérée ($I^2 \geq 30\%$), importante ($I^2 \geq 50\%$), ou majeure ($I^2 \geq 75\%$).[46]

I.1.3 – Résultats

Cette revue systématique a permis de retenir 26 études répondant aux critères d'inclusion (Annexe I.1.3) et d'identifier 12 facteurs déclenchants potentiels : abus d'alcool (n=10 études),[23, 47-55] infection/inflammation cliniquement symptomatique (n=12),[13, 22, 36, 37, 54, 56-62] évènements de vie (n=1),[13] détresse psychologique (n=1),[63] date d'anniversaire de naissance (n=1),[64] émotions négatives (n=1) [24] ou positives (n=1),[24] épisode de colère (n=1),[24] sursaut en réponse à la surprise (n=1),[24] exercice physique intense (n=1),[24] repas inhabituellement copieux (n=1)[24] et consommation de drogues (n=2).[65, 66] La fiabilité inter-observateurs pour le processus de sélection était excellente (κ=1,00). Parmi les 26 études incluses, 22 étaient de type « cas-témoins », 2 de type « cas-croisé », 1 de type « série de cas avec contrôle interne » (« self-controlled case-series ») et 1 de type « cohorte » (tableau 1). Une des études « cas-témoins » a également été analysée selon une approche « cas-croisé ».[60] Les périodes à risque variaient de 2 heures à 3 mois. Vingt-trois études ont été menées sur des populations de patients hospitalisés (tableau 1).

Abus d'alcool. Dix études « cas-témoins » se sont intéressées à l'association entre un abus d'alcool récent et la survenue d'infarctus cérébraux.[23, 47-55] Un verre standard correspondait environ à 12 grammes d'alcool, excepté dans une étude où un verre standard correspondait à 0,6 oz d'alcool soit 17 grammes environ.[49] L'abus d'alcool était défini par une consommation allant de 40 à 120 grammes pendant les 24 heures précédant l'infarctus cérébral et de 150 à 400 grammes pendant la semaine précédant l'infarctus cérébral (tableau 1). Trois études ont inclus uniquement des patients de plus de 60 ans,[47-49] une étude uniquement des femmes,[52] une étude une petite proportion de patients ayant une hémorragie cérébrale ou sous-arachnoïdienne[48] et une étude a exclu les patients avec un infarctus cérébral d'origine non athéromateuse.[49] Cinq études n'ont pas pu être combinées en raison de différences concernant les seuils de consommation d'alcool ou la durée des périodes à risque ou parce que les valeurs

brutes n'étaient pas fournies (tableau 2).[47, 48, 51, 53, 54] Parmi ces 5 études, 3 ont montré une association significative entre abus d'alcool récent et infarctus cérébral.[48, 53, 54] Une étude a montré une augmentation de risque non significative après un excès d'alcool important (≥427 grammes) dans la semaine précédente[51] et une étude n'a montré aucune association (tableau 2).[47] Les analyses combinées ont montré qu'un abus d'alcool >40-60 grammes dans les 24 heures précédant l'infarctus cérébral (OR=2,66; IC à 95% 1,54 à 4,61; figure I.1.1)[23, 49, 50, 55] et >150 grammes dans la semaine précédant l'infarctus cérébral (OR=2,47; 1,52 à 4,02; figure I.1.2)[23, 50, 52] étaient significativement associés à une augmentation du risque d'infarctus cérébral. De même, un abus d'alcool >100-120 grammes dans les 24 heures précédant l'infarctus cérébral (OR=5.94; 2,42 à 14,56)[48, 50] et >300 grammes dans la semaine précédant l'infarctus cérébral (OR=3,78; 2,39 à 6,00)[23, 50] étaient significativement associés à une augmentation du risque d'infarctus cérébral. La seule étude évaluant les différents types étiologiques d'infarctus cérébral a montré que cette association était plus forte pour les infarctus cérébraux d'origine cardio-embolique.[23] Aucune étude n'a évalué les effets des différents types d'alcool.

Infection/inflammation cliniquement symptomatique. Nous avons identifié 11 études « cas-témoins » et 1 étude de type « série de cas avec contrôle interne » (Tableau 1).[13, 22, 36, 37, 54, 56-6210,11,29,31,39] L'étude de Paganini-Hill et al. a comporté une analyse « cas-témoin » et une analyse « cas-croisé ».[60] Parmi ces études, le diagnostic d'infection était hétérogène : présence d'une fièvre isolée,[56, 58, 59] ou symptôme typique isolé,[59] ou fièvre avec ≥1 symptôme typique,[22, 56, 57, 59-62] ou ≥2 symptômes typiques avec des tests biologiques ou d'imagerie positifs,[22, 56, 57, 60, 62] ou des symptômes typiques nécessitant un traitement (ex : antibiotiques), une consultation chez un médecin ou une intervention.[60, 62] Dans deux études, le diagnostic d'infections respiratoires et urinaires reposait sur un système de codage.[36, 37] Zurrú et al. ont exclu les patients avec des infarctus cérébraux d'origine cardio-embolique,[62] Syrjanën et al.

ceux de plus de 50 ans[54] et Nagaraja et al. ceux de plus de 40 ans.[58] Dans toutes les études, nous avons exclu les patients ayant eu une endocardite ou une infection du système nerveux central. Trois études ont aussi étudié le rôle des évènements inflammatoires définis comme des affections non infectieuses associées à des signes locaux ou systémiques d'activation du système immunitaire.[13, 59, 60] Les analyses combinées ont montré une association significative entre l'augmentation du risque d'infarctus cérébral et une infection dans la semaine précédente (OR=2,91; 1,41 à 6,00; figure I.1.3)[13, 22, 36, 54, 56, 57, 59, 60] ou dans le mois précédent (OR=2,41; 1,78 à 3,27; figure I.1.4).[13, 22, 36, 54, 57, 59] Une seule étude n'a pas montré d'association en analyse « cas-témoin ».[60] Cependant, il existait dans cette étude une augmentation non significative du risque d'infarctus cérébral en cas d'infection respiratoire, en analyse « cas-croisé ».

Concernant le type d'infection, le risque d'infarctus cérébral était significativement augmenté dans la première semaine après une infection respiratoire (OR=2,4; 1,2 à 4,8; 5 studies[13, 22, 36, 57, 60]) et non significativement augmenté dans la première semaine après une infection urinaire (OR=1,6; 0,5 à 4,9; 4 études[13, 22, 57, 60]). Les données sur les deux types d'infection dans le mois précédant l'infarctus cérébral n'étaient pas disponibles. Le risque d'infarctus cérébral était augmenté de manière similaire pour les infections bactériennes (OR=4,4; 2,2 à 8,7; 2 études[22, 57]) et virales (OR=2,6; 1,3 à 5,2 ;2 études[22, 57]). Les 4 études ayant évalué l'association entre infection et cause de l'infarctus cérébral suggèrent une association plus forte pour les infarctus cérébraux d'origine cardio-embolique et ceux d'origine athéromateuse.[22, 59-61] Le tableau 2 résume les résultats des 2 études qui n'ont pu être combinées. Leurs résultats sont concordants avec ceux de l'analyse combinée des études « cas-témoins ». En utilisant une approche de type « série de cas avec contrôle interne », Smeeth et al. ont mené l'étude la plus importante (>50 000 patients).[37] Le risque relatif d'AVC (infarctus cérébraux et hémorragies cérébrales) était plus élevé dans les premiers jours

après une infection et diminuait avec le temps tout en restant significatif 3 mois après l'infection. Nagaraja et al. ont également trouvé une association significative entre infection récente et risque d'infarctus cérébral, mais n'ont pas précisément défini la période à risque utilisée.[58]

Consommation de drogues. Deux études ont été identifiées (Tableau 2).[65, 66] Petitti et al. ont montré une augmentation non significative du risque d'infarctus cérébral en cas de consommation de drogues (cocaïne et amphétamine) dans la semaine précédente (OR=4,5; 0,9 à 21,6)[65] alors que Qureshi et al. n'ont pas trouvé d'association (OR=1,2; 0,4 à 3,8).[66] Il n'existait pas de données concernant la consommation de cannabis.

Autres facteurs déclenchants. Comme le montre le tableau 2, l'exposition récente à un épisode de colère, des émotions négatives ou positives, un sursaut en réponse à la surprise, un repas inhabituellement copieux, la date d'anniversaire de naissance et une détresse psychologique étaient significativement associés à une augmentation du risque d'infarctus cérébral.[24, 63, 64] Le risque d'infarctus cérébral était augmenté, mais de façon non significative, après un effort physique intense.[24] Il n'existait pas d'association entre l'exposition à des évènements de vie et le risque d'infarctus cérébral.[13] Ces facteurs potentiels n'ont été évalués que dans une seule étude. Nous n'avons pas trouvé de publication évaluant l'association entre rapports sexuels et risque d'infarctus cérébral.

Qualité méthodologique des études. L'évaluation de la qualité méthodologique des études est résumée dans l'Annexe I.1.4. Le lieu de l'étude et la sélection des participants ont été correctement décrits dans 19 (76%) études. Les facteurs déclenchants ont été clairement définis dans 15 (60%) études. Les informations sur l'exposition aux facteurs déclenchants ont été obtenues par un entretien direct avec le patient dans 6 (24%) études, par un entretien direct avec le patient ou un proche dans 12 (48%) études, à partir d'une base de données dans 4 (16%) études. La méthode utilisée n'était pas rapportée dans 3 (12%) études. Moins de 15%

des études ont mentionné si les patients étaient en aveugle des objectifs de l'étude et/ou si les investigateurs étaient en aveugle du statut du sujet (malade ou non). Les caractéristiques des participants, les données brutes et/ou les estimations des risques étaient disponibles dans environ 85% des études.

I.1.4 - Discussion

Dans cette revue systématique de 26 études, nous avons identifié 12 facteurs déclenchants potentiels (abus d'alcool, infection/inflammation cliniquement symptomatique, consommation de drogues, détresse psychologique, évènement de vie, date d'anniversaire de naissance, émotions positives ou négatives, épisode de colère, exercice physique intense, repas inhabituellement copieux, sursaut en réponse à la surprise). Ces articles étaient dédiés pour la plupart à l'étude des effets d'un abus d'alcool ou d'une infection/inflammation cliniquement symptomatique et cela essentiellement au moyen d'études « cas-témoins ». Les facteurs déclenchants les plus étudiés dans les travaux sur les infarctus du myocarde, comme l'exercice physique intense, les facteurs psychologiques ou les rapports sexuels ont été peu ou pas étudiés dans le domaine des infarctus cérébraux.[38]

Nous avons montré que le risque d'infarctus cérébral était multiplié par 2 ou 3 après un abus d'alcool dans les 24 heures (>40–60 grs) ou dans la semaine (>150 grs) précédant l'infarctus cérébral, avec possiblement une relation dose-effet. De manière surprenante, une revue systématique antérieure n'avait pas montré d'association entre abus d'alcool récent et risque d'infarctus du myocarde.[38] Mais cette revue systématique n'avait pris en compte que des études dont la période à risque ne dépassait pas quelques heures. Cependant, une étude « cas-témoin » avec une période à risque de 24 heures n'a pas non plus montré d'association.[67] Les mécanismes physiopathologiques par lesquels un abus d'alcool récent pourrait précipiter le déclenchement d'un infarctus cérébral sur une courte période de temps demeurent encore hypothétiques. Une origine cardio-embolique par l'intermédiaire d'une arthymie cardiaque,[68-71] possiblement favorisée par une cardiomyopathie sous-jacente chez des sujets alcooliques chroniques, est fortement suspectée.[23, 71, 72] Les autres mécanismes envisagés sont une embolie paradoxale via un foramen ovale perméable à l'occasion d'une manœuvre de Valsalva (ex : épisode de vomissement), une embolie d'artère à artère à la suite d'une

augmentation du débit sanguin liée à l'intoxication aiguë,[23, 72, 73] une dissection cervicale traumatique, une activation plaquettaire[74] ou des modifications des paramètres hémostatiques et fibrinolytiques (bien que ces dérèglements aient été principalement décrits dans le cas d'intoxications chroniques).[72, 75] Certains de ces mécanismes semblent très spécifiques des infarctus cérébraux et pourraient expliquer l'absence d'association entre abus d'alcool et infarctus du myocarde.

Nous avons également montré que le risque d'infarctus cérébral était multiplié par 2 ou 3 dans la semaine ou le mois suivant une infection cliniquement symptomatique. Cette augmentation du risque d'infarctus cérébral était plus élevée dans la première semaine après le début de l'infection[22, 36, 37, 57] et décroissait lentement tout en restant significative après 3 mois.[36, 37, 62] Nos résultats ont aussi montré que le risque n'était pas différent selon le type d'infection (ex : respiratoire ou urinaire) ou d'agent microbien (ex : bactérie ou virus).[22, 36, 37, 57] En accord avec nos résultats, il a été montré que la vaccination contre la grippe diminuait le risque d'infarctus cérébral[76] et que les antibiotiques pourraient également avoir un effet préventif sur le risque d'infarctus cérébral.[77] La revue systématique des facteurs déclenchants des infarctus du myocarde n'a pas inclus d'articles concernant les infections.[38] Cependant, deux études récentes ont montré une association entre risque d'infarctus du myocarde et infection datant de moins de 3 mois.[36, 37] Les mécanismes physiopathologiques potentiels impliquant des changements immunologiques et hématologiques, une augmentation du risque de fibrillation auriculaire et des anomalies artérielles (ex : dissections cervicales) ont récemment fait l'objet d'un article de revue.[39, 78] Il est intéressant de noter que les infections et l'abus d'alcool, lors d'expositions chroniques, sont également des facteurs de risque bien connus d'infarctus cérébraux. Cependant, cette constatation ne semble pas la règle pour tous les facteurs déclenchants et les mécanismes physiopathologiques aboutissant au déclenchement d'un infarctus cérébral après une exposition aiguë ou chronique ne sont pas nécessairement les

mêmes. Il est également possible que certaines personnes puissent être plus prédisposées à un infarctus cérébral après l'exposition à certains facteurs déclenchants. L'association de facteurs de risque et de facteurs déclenchants, génétiques et/ou environnementaux, pourraient augmenter le risque basal d'infarctus cérébral, conduisant à un état prédisposant la survenue d'infarctus cérébral (« stroke-prone state »).[39] Cependant, les interactions entre facteurs de risque vasculaire et facteurs déclenchants sont inconnues.

Enfin, un constat de cette revue systématique est que peu ou pas d'études ont analysé les effets des facteurs psychologiques, des rapports sexuels et de l'exercice physique sur le risque d'infarctus cérébral, alors que ces facteurs déclenchants ont été largement étudiés dans les infarctus du myocarde.[13, 24, 63, 64] Bien que plusieurs études aient déjà établi le rôle déclenchant des évènements de vie sur le risque d'infarctus du myocarde, cette association n'a pas été montrée avec les infarctus cérébraux.[13] Cependant, dans la seule étude identifiée, un petit nombre d'évènements de vie (n=5) et seulement ceux jugés comme sévères ont été pris en compte. A l'opposé, plusieurs études « cas-témoins » ont montré une association significative entre risque d'infarctus cérébral et exposition à des évènements de vie dans l'année précédente[79-81] ou tout au long de la vie.[82-85] Ces derniers résultats doivent encourager de nouvelles recherches dans ce domaine.

Les implications pratiques de cette recherche sur les facteurs déclenchants sont toujours très hypothétiques. La principale implication est une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques conduisant au déclenchement d'un infarctus cérébral. Des stratégies visant à limiter le risque à court terme après une exposition à des facteurs déclenchants pourraient être développées en complément de la prise en charge à long terme des facteurs de risque vasculaire. Ainsi, il pourrait être envisagé de limiter l'exposition à certains facteurs déclenchants chez des patients à haut un risque vasculaire (traitement intensif des infections) ou renforcer les mesures de prévention (utilisation de traitements antithrombotiques).

Cependant, ces stratégies nécessitent d'être évaluées et ne s'appliqueraient à tous les facteurs déclenchants.

Notre revue systématique a plusieurs limitations. Premièrement, les méta-analyses d'études observationnelles sont exposées à plusieurs biais directement liés aux études incluses.[86] Les patients sont rarement en aveugle des objectifs des études, les enquêteurs sont rarement en aveugle du statut des participants et du délai par rapport à l'infarctus cérébral. Dans certaines études, l'exposition au facteur déclenchant était documentée par un proche ou à partir de bases de données, plutôt que par un entretien direct avec le patient. Par ailleurs, plusieurs études manquent de puissance statistique.[24, 48, 66] Enfin, la plupart des études ont utilisé une approche « cas-témoin », dont on sait qu'elle est sujette à des biais de sélection et de confusion.[87] En dépit de quelques limitations, l'approche cas-croisé semble plus appropriée pour évaluer les facteurs déclenchants des infarctus cérébraux. Les patients étant leurs propres témoins, cette approche a l'avantage de limiter les facteurs confondants ne variant pas dans le temps.[25, 26] La possibilité de biais de rappel est le principal problème de l'approche cas-croisé, mais ce type de biais existe également dans les études « cas-témoins ». Les difficultés pour déterminer le début et la fin exacte d'une exposition (ex : infection) peut également constituer une faiblesse des études cas-croisé, mais ce biais aurait plutôt tendance à sous-estimer qu'à surestimer l'association entre facteur déclenchant et infarctus cérébral. Malgré des avantages potentiels, la méthode cas-croisé a été très peu utilisée dans les études sur les infarctus cérébraux.[24, 60, 63] Deuxièmement, notre revue systématique a pu être sujette à des biais de publication.[86, 88] Le petit nombre d'études ne nous a pas permis de faire une analyse des « funnel plot » pour évaluer la présence et l'importance de tels biais. La possibilité de biais de sélection est peu probable car nous avons combiné une recherche électronique dans plusieurs bases de données, une recherche manuelle dans les résumés de congrès, ainsi que dans la liste de références des articles sélectionnés.[46] Troisièmement, nous avons trouvé une hétérogénéité

significative entre les études dans la plupart de nos analyses combinées. Cependant, cette hétérogénéité était quantitative plutôt que qualitative.

En conclusion, il existe de nombreux facteurs déclenchants potentiels des infarctus cérébraux. Cependant, à ce jour, la plupart des recherches se sont uniquement concentrées sur les effets d'un abus d'alcool et des infections cliniquement symptomatiques. D'autres études portant sur d'autres facteurs comme l'exercice physique intense ou un stress aigu sont nécessaires. De plus, comme ces effets déclenchants sont susceptibles de varier en fonction des caractéristiques du patient (« stroke-prone state »),[39] de nouvelles études sont nécessaires pour rechercher des interactions potentielles. Nous recommandons aussi que les futures études utilisent une méthode plus adaptée (ex : cas-croisé), recueillent les informations de manière la plus uniforme possible, examinent des périodes à risque de durées variables, recherchent des interactions avec des facteurs de risque modifiables ou non et déterminent les périodes durant lesquelles les sujets sont les plus vulnérables à une exposition à des facteurs déclenchants.

Conflit d'intérêt : Aucun

Tableau I.1.1 - Caractéristiques des études incluses dans la revue systématique

Auteur (année)	Type d'enquête	Recrutement des cas / témoins	Pays	Définition du facteur déclenchant	Nombre de cas (témoins)	Cas		Durée de la période à risque
						% d'hommes	Age moyen (années)	
Abus d'alcool								
Gill (1986)	Cas-témoin	H / H	Grande-Bretagne	> 100 grs	230 (230)	62	59	24 h
Gorelick (1987)	Cas-témoin	H / H	U.S.A.	> 48 grs	205 (410)	66	65	24 h
Marini (1993)	Cas-témoin	H / H & P	Italie	> 100 grs	308 (616)	53	36	60 j
Jamrozik (1994)	Cas-témoin	H & P / P	Australie	147-280 grs / 287-420 grs / ≥ 427 grs	295 (533)	….	….	7 j
Haapaniemi (1997)	Cas-témoin	H / H	Finlande	> 40 grs > 150 grs	506 (345)	72	49	24 h 7 j
You (1997)	Cas-témoin	H / P	Australie	> 60 grs	201 (201)	60	45	24 h
Hillbom (1999)	Cas-témoin	H / H	Finlande	> 40 grs > 150 grs	212 (274)	75	44	24 h 7 j
Bråthen (2000)	Cas-témoin	H / P	Norvège	> 72 grs (homme) & > 48 grs (femme)	91 (254)	69	57	72 h
Malarcher (2001)	Cas-témoin	H / P	U.S.A.	> 168 grs	224 (392)	0	….	7 j
Syrjänen (1988)	Cas-témoin	H / P	Finlande	> 80 grs	54 (54)	61	38	48 h

Infection/inflammation cliniquement symptomatique

Syrjänen (1988)	Cas-témoin	H / P	Finlande	Toutes infections	54 (54)	61	38	7 j / 30 j
Grau (1995)	Cas-témoin	H / P	Allemagne	Toutes infections	197 (197)	58	63	7 j / 30 j
Macko (1996)	Cas-témoin	H / H-P	U.S.A.	Toutes infections / inflammation	37 (81)	24	58	7 j / 30 j
Bova (1996)	Cas-témoin	H / P	Israel	Toutes infections	182 (194)	54	73	7 j / 60 j
Grau (1998)	Cas-témoin	H / H	Allemagne	Toutes infections	166 (166)	66	61	7 j / 30 j
Nagaraja (1999)	Cas-témoin	….	Inde	Toutes infections	60 (60)	70	27	7 j / 14 j / >14 j
Nencini (2003)	Cas-témoin	H / H-P	U.S.A.	Toutes infections	93 (200)	63	72	7 j / 30 j
Paganini-Hill (2003)	Cas-témoin	H / H	U.S.A.	Toutes infections / inflammation	233 (363)	56	57	7 j / 30 j
	Cas-croisé	H		Infections respiratoires	192	58	….	7 j
Smeeth (2004)	Série de cas avec contrôle interne	General practice database (GPRD)	Grande-Bretagne	Infections respiratoires ‡	481 / 1410	….	….	1-7 j / 1-28 j
				Infections urinaires §	310 / 1000	….	….	1-7 j / 1-28 j
Clayton (2008)	Cas-témoin	General practice database (IMS)	Grande-Bretagne	Infections urinaires et respiratoires	9208 (9208)	45	79	7 j / 30 j
Piñol-Ripoll (2008)	Cas-témoin	H / H	Espagne	Toutes infections	378 (393)	56	73	60 j
Zurrú (2009) ‡‡	Cas-témoin	H / P	Argentine	Toutes infections	105 (354)	58	73	90 j
Consommation de drogues								
Qureshi (1997)	Cas-témoin	H / H	U.S.A.	Cocaïne	34 (67)	....	....	48 h

Petitti (1998)	Cas-témoin	H / P	U.S.A.	Cocaïne & amphétamine	168 (1021)	….	….	7 j
Autres facteurs déclenchants								
Saposnik (2006)	Cohorte	H	Canada	Date d'anniversaire de naissance	40403	50	....	24 h
Macko (1996)	Cas-témoin	H / H-P	U.S.A.	Evènement de vie	34 (77)	24	58	30 j
Yoo (2008)	Cas-croisé	H	Corée du Sud	Détresse psychologique	327	….	….	3 j
Koton (2004)	Cas-croisé	H	Grande-Bretagne	Emotions négatives Emotions positives Episode de colère Exercice physique intense Repas inhabituellement copieux Sursaut en réponse à la surprise	200	59	68	2 h

H, population de patients hospitalisés; P, population générale. ‡22400 sujets exposés; § 14603 sujets exposés; ‡‡ exclusion des IC d'origine cardio-embolique.

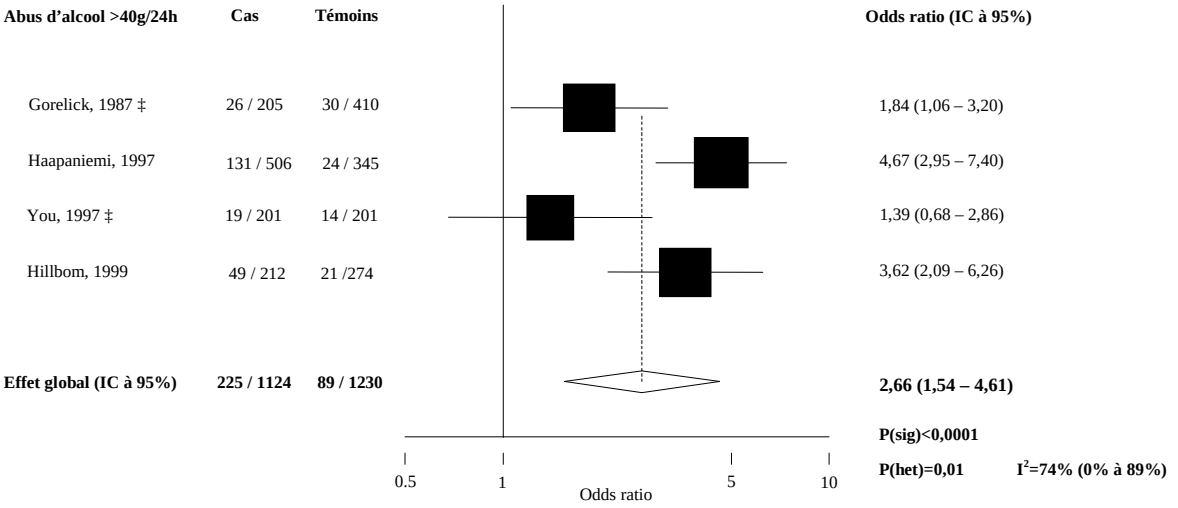
Tableau I.1.2 – Résultats des études non combinées

Auteur (année)	Définition du facteur déclenchant	Type d'enquête	Durée de la période à risque	Risque [IC à 95%]
Abus d'alcool				
Gill (1986)	> 100 grs	Cas-témoin	24 h	OR 7,1 [0,4 - 138,1]
Syrjänen (1988)	> 80 grs	Cas-témoin	48 h	OR 6,0 [1,3 - 55,2]
Marini (1993)	> 100 grs	Cas-témoin	60 j	OR 2,9 [1,3 – 6,3]
Jamrozik	147-280 grs	Cas-témoin	7 j	OR 0,6 [0,3 - 1,5]
	287-420 grs		7 j	OR 0,5 [0,2 - 1,6]
	≥ 427 grs		7 j	OR 2,2 [0,7 - 6,7]
Bråthen (2000)	>72 grs (homme) & >48 grs (femme)	Cas-témoin	72 h	OR 0,7 [0,3 - 1,6]
Infection/inflammation cliniquement symptomatique				
Nagaraja (1999)	Toutes infections	Cas-témoin	....	OR 6,9 [2,6 – 18,4]
Paganini-Hill (2003)	Infections respiratoires	Cas-croisé	7 j	OR 1,5 [0,7 – 3,2]
Smeeth (2004)	Infections respiratoires‡	Séries de cas avec contrôle interne	1-3 j	IR 3,2 [2,8 – 3,6]
			4-7 j	IR 2,3 [2,1 – 2,7]
			8-14 j	IR 2,1 [1,9 – 2,3]
			15-28 j	IR 1,7 [1,5 – 1,8]
			29-91 j	IR 1,3 [1,3 – 1,4]
	Infections urinaires §		1-3 j	IR 2,7 [2,3 – 3,2]
			4-7 j	IR 2,1 [1,8 – 2,5]
			8-14 j	IR 1,9 [1,7 – 2,1]
			15-28 j	IR 1,7 [1,6 – 1,9]
			29-91 j	IR 1,2 [1,2 – 1,3]
Piñol-Ripoll (2008)	Toutes infections	Cas-témoin	60 j	OR 1,5 [1,1 – 2,2]
Zurrú (2009)	Toutes infections	Cas-témoin	90 j	OR 2,6 [1,4 – 4,5]
Consommation de drogues				
Qureshi (1997)	Cocaïne	Cas-témoin	48 h	OR 1,2 [0,4 - 3,8]
Petitti (1998)	Cocaïne & amphétamine	Cas-témoin	7 j	OR 4,5 [0,9 - 21,6]
Autres facteurs déclenchants				
Koton (2004)	Emotions négatives	Cas-croisé	2 h	OR 14,0 [4,4 – 89,7]
	Emotions positives		2 h	OR 4,0 [1,0 – 26,5]
	Episode de colère		2 h	OR 14,0 [2,8 – 253,6]

	Exercice physique intense		2 h	OR 2,1 [0,9 – 5,6]
	Repas inhabituellement copieux		2 h	OR 4,0 [1,0 - 26,5]
	Sursaut en réponse à la surprise		2 h	OR 24,0 [5,1 - 428,9]
Saposnik (2006)	Date d’anniversaire de naissance	Cohorte	24 h	OR 1,3 [1,1 – 1,5]
Macko (1996)	Evènement de vie	Cas-témoin	30 j	OR 0,5 [0,2 – 1,4]
Yoo (2008)	Détresse psychologique	Case-croisé	3 j	OR 3,9 [1,8 – 8,4]

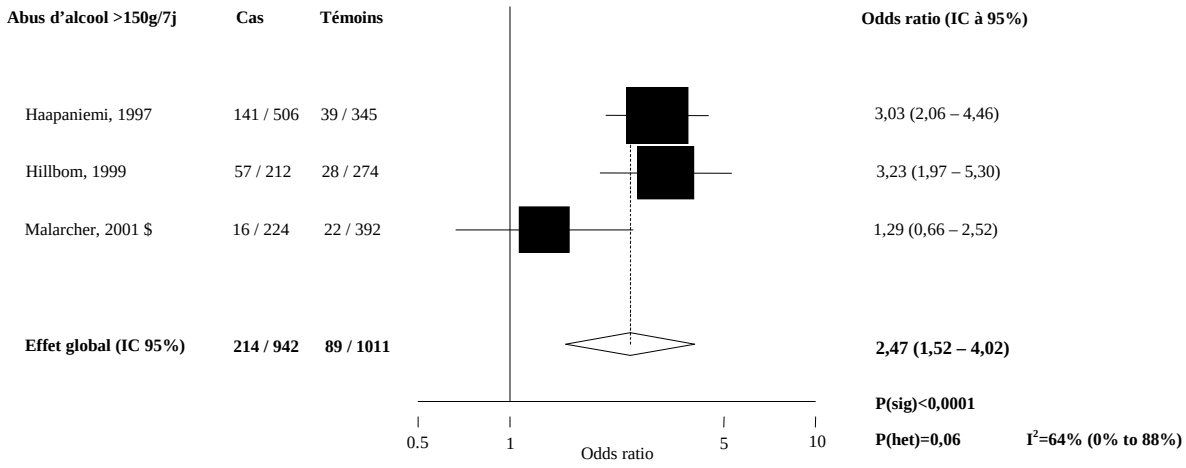
‡22 400 sujets exposés; §14 603 sujets exposés.

Figure I.1.1 – Risque d'infarctus cérébral et abus d'alcool (>40 grs) dans les 24 heures précédant l'infarctus cérébral (effets aléatoires).



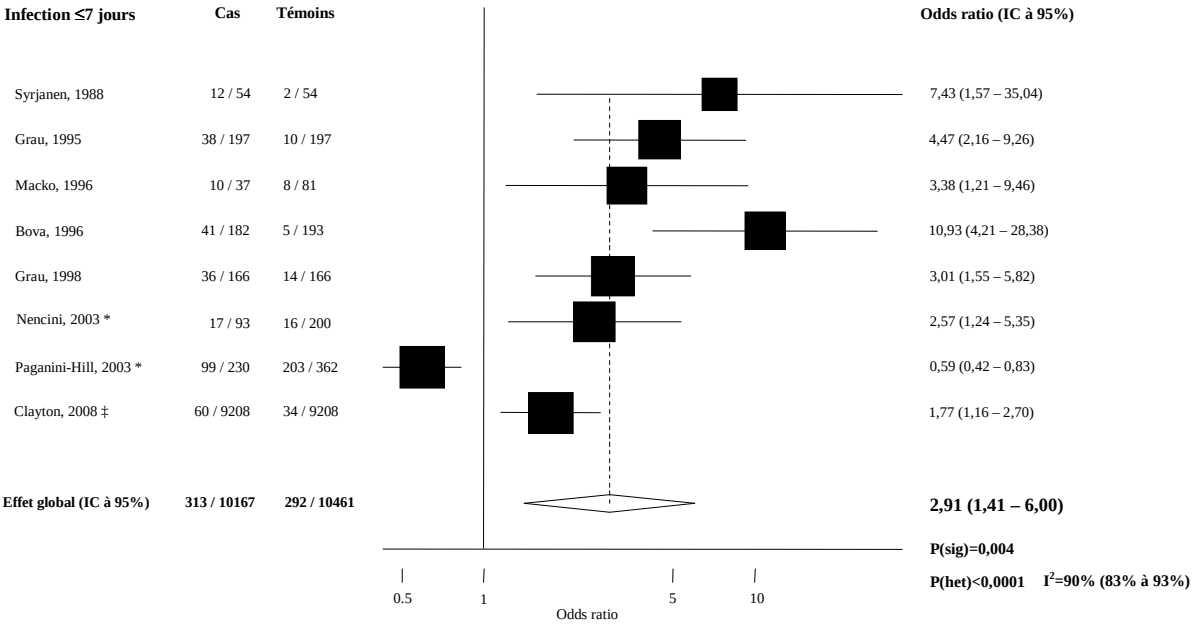
‡ Abus d'alcool >60 grs

Figure I.1.2 – Risque d'infarctus cérébral et abus d'alcool (>150 grs) dans la semaine précédant l'infarctus cérébral (effets aléatoires).



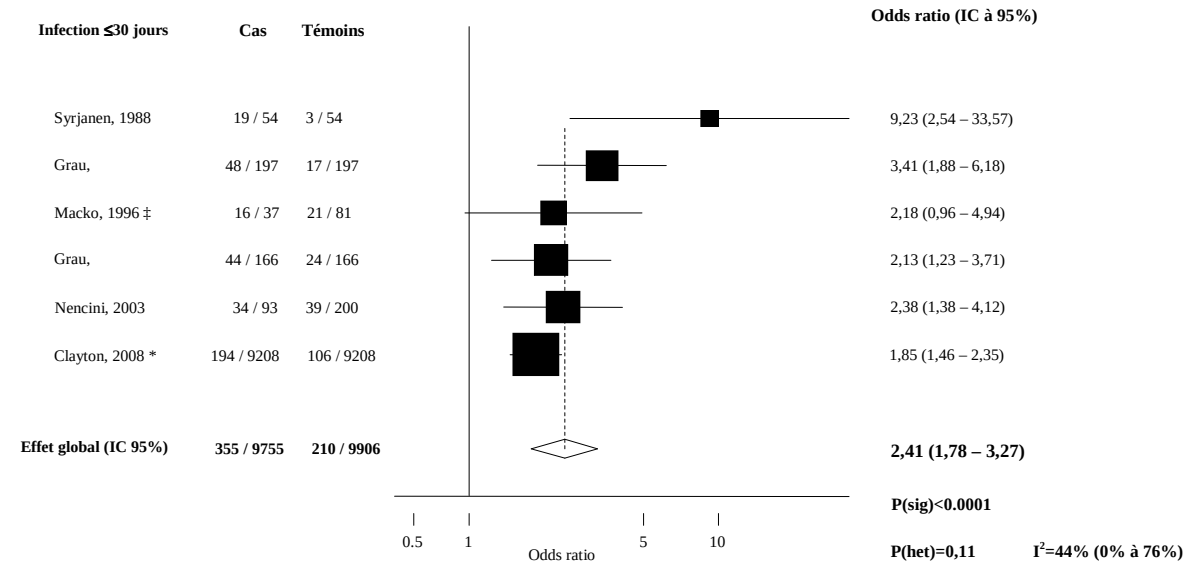
$ Abus d'alcool >168 g

Figure I.1.3 – Risque d'infarctus cérébral et infections dans 7 jours précédant l'infarctus cérébral (effets aléatoires).



‡ Seulement infections respiratoires. * Evénements infectieux et/ou inflammatoires.

Figure I.1.4 – Risque d'infarctus cérébral et infections dans 30 jours précédant l'infarctus cérébral (effets aléatoires).



‡ Evénements infectieux et/ou inflammatoires. * Infections urinaires et respiratoires seulement.

I.2 – Evènements de vie et infarctus cérébraux : étude cas-croisé

Guiraud V, Touzé E, Rouillon F, Godefroy O, Mas JL. Stressful life events as triggers of ischemic stroke: a case-crossover study. Int J Stroke. In press

I.2.1 - Introduction

L'exposition brève à des facteurs, appelés « facteurs déclenchants » (ou « triggers »), comme une infection ou l'abus d'alcool, pourrait précipiter la survenue d'un infarctus cérébral.[39, 89] L'effet des facteurs psychologiques demeure incertain, bien que les patients attribuent souvent l'origine de leur infarctus cérébral à l'exposition récente à un stress aigu. Un épisode de colère, des émotions négatives ou positives, la date d'anniversaire de naissance, une détresse psychologique étaient associés à la survenue d'un infarctus cérébral, mais chacune de ces associations n'a été montrée que dans des études isolées.[24, 89] Des résultats discordants ont été rapportés concernant les évènements de vie (ex : deuil). Ces discordances pourraient être en partie expliquées par des différences méthodologiques, portant en particulier sur le choix de la période à risque et du questionnaire d'évènements de vie.[13, 80] De plus, les études antérieures ont utilisé une méthode cas-témoin, dont on sait qu'elle est sujette à des biais de sélection et de confusion.[87]

La méthode cas-croisé a été développée pour évaluer les effets d'une exposition brève à un facteur extérieur, comme un stress psychologique, sur le risque de déclenchement d'un événement aigu.[24, 26] Notre objectif était d'étudier l'association entre l'exposition récente à des évènements de vie et le risque d'infarctus cérébral en utilisant une approche cas-croisé.

I.2.2 – Méthodes

Patients. Cette étude faisait partie de l'étude DEPRESS, une étude prospective visant à évaluer la prévalence et les facteurs prédictifs de dépression post-AVC. Le recrutement des patients a commencé le 1ier Mars 2007 et a duré 15 mois. Tous les patients de plus de 18 ans, consécutivement admis dans notre unité neuro-vasculaire, étaient éligibles dans l'étude DEPRESS s'ils avaient eu un infarctus ou une hémorragie cérébrale dans les ≤14 jours, confirmé(e) par IRM ou scanner cérébral, quelle que soit la durée des symptômes. Les critères de non-inclusion étaient un état neurologique ou médical instable (ex : altération de la conscience, détresse respiratoire), des troubles psychiatriques sévères (ex : schizophrénie), une démence modérée ou sévère connue avant l'AVC (MMSE ≤20)[90] ou une autre affection neurologique chronique, l'impossibilité d'obtenir le consentement éclairé du patient ou d'un proche, la participation à une étude évaluant les antidépresseurs et une incertitude sur la possibilité d'un suivi neurologique. L'étude DEPRESS a été approuvée par le comité d'éthique de l'hôpital Cochin (Paris). Le consentement éclairé a été obtenu pour tous les patients.

L'étude que nous rapportons ici a porté sur les patients de l'étude DEPRESS, à l'exclusion de ceux ayant une hémorragie cérébrale ou une aphasie sévère (score < 8 sur l'item ″compréhension orale″ de l'échelle BDAE).[91]

En plus de l'imagerie cérébrale, tous les patients ont eu une évaluation complète standardisée incluant des analyses biologiques, un électrocardiogramme, un monitoring cardiaque prolongé, un écho-doppler cervical et transcrânien, une ARM cervicale, une échographie cardiaque trans-thoracique et lorsque cela était approprié une échographie cardiaque trans-oesophagienne. La classification TOAST a été utilisée pour définir la cause des infarctus cérébraux.[92] Les « causes cardio-emboliques possibles » ont été classées dans la catégorie des infarctus cérébraux d'origine indéterminée.

Recueil des données. L'exposition aux évènements de vie pendant les 6 mois qui ont précédé l'infarctus cérébral a été recueillie dès que possible, par le même enquêteur, en utilisant l'Interview for Recent Life Events (IRLE) lors d'un entretien face à face.[93] Cet entretien semi-structuré comprend 64 évènements de vie regroupés en 11 catégories (Tableau 1).[93] Les définitions et les instructions détaillées sont fournies avec l'échelle.[93] Quand un évènement de vie était identifié, il était demandé au patient de donner la date de survenue de l'évènement aussi précisément que possible, si besoin avec l'aide d'un proche. Quand le patient n'était pas capable de donner la date exacte, il devait sélectionner la semaine (parmi les 4 semaines) ou le mois (parmi les 6 mois) durant lequel l'évènement de vie était survenu. Le consentement de l'étude DEPRESS ne contenait d'information ni sur l'objectif de l'étude rapportée ici, ni sur l'existence de périodes à risque et de périodes témoins. L'enquêteur avait aussi pour consignes d'évaluer la sévérité des évènements de vie (sévère, marqué, modéré, moyen, pas d'impact négatif) sans prendre en compte la sévérité subjective rapportée par le patient, mais en ne considérant que le contexte du patient et de survenue de l'évènement.[93] Pour les évènements de vie qui duraient plusieurs semaines (ex : deuil), la date de début de l'évènement de vie ou de son impact le plus fort selon le patient s'il était retardé, était recueillie.[93] Quand les patients étaient exposés à plusieurs évènements de vie non liés entre eux, tous les évènements de vie étaient comptés. Dans le cas d'évènements de vie liés entre eux (ex : décès d'une épouse après une maladie), seul l'évènement de vie avec l'impact le plus fort selon le patient, était compté si les évènements de vie étaient séparés de moins de 3 mois.[93]

Les données sociodémographiques, les antécédents médicaux, les facteurs de risque vasculaire, les données cliniques et radiologiques étaient collectés à l'inclusion. La sévérité initiale était évaluée par le National Institute of Health Stroke Score (NIHSS).[94] L'état cognitif post-AVC était évalué par le Mini Mental State Examination (MMSE).[95] Les patients

étaient considérés comme ayant des troubles cognitifs si le score MMSE était ≤ 24 après ajustement sur l'âge et le niveau d'éducation.[96] Lorsqu'une dépression était suspectée, le patient était évalué par un psychiatre au moyen de la Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI).[97] Les patients étaient aussi interrogés sur leur niveau d'éducation, le statut au domicile (vit seul ou non) et leur niveau de support social (échelle de support social d'Oslo).[98]

Analyse statistique. L'exposition dans le mois précédant l'infarctus cérébral (période à risque) était comparée à l'exposition aux évènements de vie durant les 5 périodes témoins de 1 mois précédant la période à risque (Figure 1) (approche cas-croisé). De même, l'exposition dans la semaine précédant l'infarctus cérébral (période à risque) était comparée à l'exposition aux évènements de vie durant les 3 périodes témoins de 1 semaine précédant la période à risque. Nous avons également évalué si l'exposition à des évènements de vie majeurs (sévère, marqué ou modéré), des évènements de vie avec un fort impact négatif,[99] des évènements de vie indésirables (en termes de valeurs sociales partagées),[100] au moins 2 évènements de vie, ou certaines catégories d'évènements de vie, étaient associés à une augmentation du risque d'infarctus cérébral. Les odds ratio (OR) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC à 95%) ont été calculés en utilisant une régression logistique conditionnelle.[101] La durée des périodes à risque a été choisie sur la base d'hypothèses sur le temps d'induction maximum.[13, 80] En se basant sur la seule étude évaluant des patients hospitalisés pour un infarctus cérébral, nous avons fait l'hypothèse que la prévalence d'exposition aux évènements de vie pendant une période à risque d'un mois serait de 17% et qu'un échantillon d'environ 100 patients serait suffisant pour montrer un risque d'exposition pendant la période à risque plus de deux fois supérieur (OR > 2) à celui des périodes témoins.[13] Les proportions de patients exposés entre chaque période de l'étude ont été comparées en utilisant le test Q de Cochran.

Enfin, nous avons cherché des interactions avec l'âge, le sexe, le statut au domicile, le niveau de support social, d'éducation, la sévérité de l'infarctus cérébral, la présence d'une dépression à l'inclusion, l'altération des fonctions cognitives, le délai entre l'infarctus cérébral et l'entretien et la cause de l'infarctus cérébral. Les patients non inclus ont été comparés à ceux de l'étude en ce qui concerne l'âge, le sexe et la sévérité de l'infarctus cérébral. Les données sont présentées sous forme de moyennes (SD) ou de médianes (IQR) pour les variables continues et de proportions pour les variables catégorielles. Toutes les analyses ont été réalisées avec les logiciels STATA (version 9.1) et SAS (version 9.2).

I.2.3 – Résultats

Parmi les 513 patients admis dans l'unité neuro-vasculaire durant la période d'étude, 299 ont été inclus dans l'étude DEPRESS (Figure 1). Les raisons de non-inclusion étaient le refus du patient (n=43), un AVC fatal (n=13), un AVC datant de plus de 14 jours (n=24), un état neurologique ou médical instable (n=34), un trouble psychiatrique sévère (n=3), une démence modérée ou sévère déjà connue (n=14), une autre affection neurologique chronique (n=6), l'impossibilité d'obtenir le consentement par un tiers (n=18), la participation à une étude évaluant des antidépresseurs (n=3), l'impossibilité d'un suivi neurologique (n=56). De plus, 30 patients avec une hémorragie cérébrale, 18 avec une aphasie sévère et 4 ayant refusé de répondre au questionnaire, ont été exclus de l'étude actuelle.

Les caractéristiques des 247 patients restants sont résumées dans le tableau 2. Les patients non inclus étaient significativement plus âgés (66,2 vs 61,3 ans, p=0,0013) et avaient un score NIHSS plus sévère (6,3 vs 2,9, p<0,00001) que les patients inclus dans l'étude. Durant les 6 mois précédant l'infarctus cérébral, 187 patients ont été exposés à au moins un évènement de vie. La proportion de patients exposés était significativement différente entre toutes les périodes (p<0,0001), mais pas entre les périodes témoins (p=0,07) (Figure 2A). Les patients étaient plus fréquemment exposés à au moins un évènement de vie durant le 1^{ier} mois précédant l'infarctus cérébral que durant les 5 périodes témoins (OR=2,96; IC à 95%, 2,19-4,00). L'association entre l'exposition à des évènements de vie et le risque d'infarctus cérébral était similaire lorsque seuls les évènements de vie majeurs (OR=2,37; 1,65-3,41), les évènements de vie avec un fort impact négatif (OR=2,09; 1,48-2,96), ou les évènements de vie indésirables (OR=2,04; 1,46-2,85) étaient pris en compte. Les patients étaient plus fréquemment exposés à au moins 2 évènements de vie dans le 1^{ier} mois précédant l'infarctus cérébral que durant les 5 périodes témoins (OR=3,32; 1,91-5,78). Les catégories d'évènements de vie les plus fréquentes étaient *deuil* (23%), *santé* (19%), *relations familiales*

et sociales (16%), *divers* (11%) et *travail* (11%) (Tableau 3). L'exposition à des évènements de vie appartenant à la catégorie *deuil* (OR=1,86; 1,14-3,05), *santé* (OR=2,10; 1,22-3,60) ou *divers* (OR=12,71; 6,34-25,49) était significativement plus fréquente dans le 1^{ier} mois avant l'infarctus cérébral que durant les 5 périodes témoins. Il n'existait pas d'association avec les autres catégories d'évènements de vie (Tableau 3). Aucune interaction n'a été mise en évidence entre l'effet des évènements de vie et les variables prédéfinies, à l'exception du délai entre l'infarctus cérébral et l'entretien, l'association étant plus forte pour les patients interrogés dans les 5 jours après l'infarctus cérébral (OR=4,12; 2,78-6,10) que pour ceux interrogés entre 6 et 14 jours (OR=1,78; 1,09-2,91) (Tableau 4). Les patients interrogés dans les 5 jours ont rapportés plus d'évènements de vie dans le 1^{ier} mois avant l'infarctus cérébral que ceux interrogés plus tard (Tableau 4). Cette interaction persistait après exclusion des patients ayant un infarctus cérébral sévère (NIHSS ≥ 10), déprimés lors de l'inclusion ou ayant une altération des fonctions cognitives, mais disparaissait quand on limitait l'analyse aux évènements de vie « durs » (fort impact négatif ou indésirable) (Tableau 4).

Durant les 4 semaines précédant l'infarctus cérébral, 97 patients ont été exposés à au moins un évènement de vie. La proportion de patients exposés était significativement différente entre toutes les périodes (p<0,002), mais pas entre les périodes témoins (p=0,37) (Figure 2B). Les patients étaient plus fréquemment exposés à au moins un évènement de vie durant la 1^{iere} semaine précédant l'infarctus cérébral que durant les 3 périodes témoins (OR=2,10; 1,40-3,17). L'association entre risque d'infarctus cérébral et exposition aux évènements de vie était également significative pour les évènements de vie avec un fort impact négatif (OR=1,97; 1,14-3,40) ou les évènements de vie indésirables (OR=1,75; 1,05-2,91), mais pas pour les évènements de vie majeurs (OR=1,70; 0,97-2,98). Sept patients ont été exposés à au moins deux évènements de vie pendant le 1^{ier} mois précédant l'infarctus cérébral. Les patients étaient plus fréquemment exposés à au moins deux évènements de vie dans la 1^{iere} semaine

précédant l'infarctus cérébral que durant les 3 périodes témoins (OR=7,80; 1,51-40,27). Les catégories d'évènements de vie les plus fréquentes étaient *divers* (25%), *deuil* (22%), *santé* (18%) et *relations familiales et sociales* (13%) (Tableau 3). L'exposition aux évènements de vie appartenant à la catégorie *divers* était significativement plus fréquente (OR=4,49 ; 2,10-9,61) dans la 1^{iere} semaine avant l'infarctus cérébral que durant les 3 périodes témoins. Il n'y avait pas d'association significative avec les évènements de vie liés au *deuil* (OR=1,66 ; 0,71-3,90), à la *santé* (OR=2,25 ; 0,95-5.34) et ceux des autres catégories (Tableau 3). Aucune interaction n'a été mise en évidence entre l'effet des évènements de vie et les variables prédéfinies, y compris pour le délai entre l'infarctus cérébral et l'entretien (données non présentées).

I.2.4 – Discussion

Nous avons montré que les patients ayant eu un infarctus cérébral rapportaient plus souvent des évènements de vie dans le premier mois et la première semaine avant l'infarctus cérébral que durant leurs périodes témoins respectives. Les catégories *deuil*, *santé* et *divers* regroupaient la moitié des évènements de vie recueillis et étaient les seules catégories significativement associées au risque d'infarctus cérébral.

Les études antérieures ayant évalué l'association entre exposition aux évènements de vie et risque d'infarctus cérébral diffèrent quant au type d'étude, aux questionnaires d'évènements de vie et à la durée des périodes à risque (Tableau 5).[13, 79-81, 83-85, 102] Aucune étude n'a utilisé une approche cas-croisé. Au total, cinq études cas-témoins sur sept et la seule étude de cohorte ont montré une association significative entre exposition aux évènements de vie et risque d'infarctus cérébral sur des périodes à risque variables (Table 5).[13, 79-81, 83-85, 102] Dans notre étude, l'association entre le risque d'infarctus cérébral et l'exposition récente aux évènements de vie était particulièrement élevée pour la catégorie *divers* (Appendice – Annexe I.2.1). Ce résultat pourrait s'expliquer par un effet déclenchant plus marqué des évènements de vie spontanément rapportés par les patients ou par un biais de rappel différentiel d'évènements considérés par les patients comme particulièrement saillants.[103] L'exclusion de ces évènements de vie de l'analyse ne modifie pas la force de l'association (Table 3). De même, l'association entre risque d'infarctus cérébral et exposition à des évènements de vie demeure significative si l'on exclue les évènements de vie liés à la santé du patient (ex : chirurgie, infection), dont certains sont des facteurs de risque d'infarctus cérébral (Tableau 3).[104] L'association entre risque d'infarctus cérébral et exposition aux évènements de vie n'était pas plus forte pour les évènements de vie majeurs, ceux avec un fort impact négatif,[99] ou les évènements de vie indésirables.[100] Deux études, évaluant les effets de la sévérité des évènements de vie, ont montré des résultats discordants (Tableau 5), qui pourraient être en

partie expliqués par l'utilisation de questionnaires d'évènements de vie différents.[13, 80] Dans notre étude, l'absence d'effet de la sévérité des évènements de vie pourrait s'expliquer par le fait que l'impact était évalué par l'enquêteur plutôt que le patient.[93]

Plusieurs études ont également montré une association significative entre l'exposition récente aux évènements de vie et le risque d'infarctus du myocarde, une pathologie qui partage avec l'infarctus cérébral des facteurs de risque et des mécanismes physiopathologiques.[7, 8] Il est intéressant de noter que certaines de ces études avaient des similitudes avec la notre, en particulier pour ce qui est du choix du questionnaire d'évènements de vie[8] et de la durée de la période à risque.[7]

D'un point de vue physiopathologique, un stress psychologique aigu pourrait entraîner une activation de l'axe hypothalamo-pituito-surrénalien et du système nerveux autonome.[105] Il a été montré que des stimuli psychologiques (ex : tache mentale complexe) étaient de bons modèles pour l'étude des stress aigus de la vie réelle.[105] Une tache mentale complexe pourrait entraîner une augmentation de la pression artérielle, du pouls,[106] du taux de lipides, des facteurs d'hémostase, de la viscosité sanguine,[107, 108] de protéines d'origine plaquettaire, d'épinéphrine, de norépinéphrine[109] et peut également entraîner un dysfonctionnement endothélial transitoire.[110] Chez des patients ayant une pathologie coronaire, un stress psychologique peut induire des anomalies de la cinétique cardiaque et une diminution de la fraction d'éjection.[20]

Limites de l'étude. Nous avons utilisé une méthode cas-croisé pour éviter les biais des études cas-témoins, en particulier les biais de sélection et de confusion.[87] Bien que l'approche cas-croisé soit la meilleure méthode pour étudier les effets de facteurs déclenchants potentiels,[26] un effet « fall-off » et des erreurs de rappel ne peuvent être exclus.[103] Ces biais pourraient avoir conduit à une surestimation de l'association entre risque d'infarctus cérébral et exposition aux évènements de vie. L'effet « fall-off » est la tendance à d'autant plus oublier

les évènements de vie qu'ils sont anciens. Cependant, ce biais n'a probablement pas eu de rôle majeur dans notre étude pour plusieurs raisons : (a) il a été montré que le « fall-off » est négligeable dans les 6 mois,[103, 111, 112] en particulier si l'on utilise un entretien face-à-face plutôt qu'un auto-questionnaire;[112, 113] (b) nos résultats étaient similaires pour la période de 6 mois et de 4 semaines (cette dernière étant vraisemblablement peu affectée par ce phénomène); (c) la proportion de patients exposés ne différait pas significativement entre les périodes témoins. De plus, le « fall-off » est étroitement lié au caractère saillant des évènements de vie (ex : deuil) et les évènements de vie saillants sont peu affectés par un effet « fall-off ».[111, 113] Dans notre étude, plus de la moitié des évènements de vie appartenait à des catégories incluant une majorité d'évènements saillants. Concernant les erreurs de rappel, le « telescoping » survient quand les patients ont tendance à classer des évènements de vie lointains comme plus proches dans le temps, ce qui pourrait conduire à inclure des évènements de vie lointains dans la période à risque plutôt que dans une période témoin.[103] De même, « l'over-reporting » d'évènements de vie récents quand le patient est interrogé tôt après l'infarctus cérébral a pu conduire à une surestimation de l'exposition aux évènements de vie. Ces effets pourraient être favorisés par la tendance qu'ont les patients à faire un lien entre l'infarctus cérébral et des évènements récents, y compris des facteurs psychologiques. Il est intéressant de noter que, dans l'analyse sur 6 mois, les patients interrogés tôt ont eu tendance à rapporter plus d'évènements de vie dans la période à risque que ceux interrogés plus tard. A notre connaissance, ce résultat n'a jamais été rapporté et nécessite de nouvelles investigations. Cependant, il est peu probable que les erreurs de rappel expliquent entièrement l'association entre risque d'infarctus cérébral et exposition aux évènements de vie. En effet, l'association restait significative pour les patients interrogés entre 6 et 14 jours et cette interaction n'existait pas dans l'analyse portant sur la période de 4 semaines ou lorsque seuls les évènements de vie dit « durs » (fort impact négatif ou indésirable) étaient pris en compte.[99, 100] L'IRLE a

plusieurs inconvénients : (a) les évènements de vie sont considérés comme des évènements aigus, bien que certains (ex : deuil) soient plutôt une tension nerveuse chronique. Cette tension nerveuse chronique n'est pas limitée dans le temps et pourrait agir non seulement comme facteur déclenchant, mais aussi conduire à une hyperréactivité et une dysrégulation physiologique chronique; (b) l'évaluation de l'impact des évènements de vie par l'enquêteur reste subjective même si les instructions de l'IRLE recommandent à l'enquêteur de ne pas prendre en compte la perception de l'évènement de vie par le patient.[93] Ces limites doivent encourager de nouvelles études utilisant d'autres échelles, comme la LEDS,[114] bien que le temps nécessaire pour la passation de cette dernière et la nécessité d'une formation spécifique ne facilitent pas son utilisation. Une autre limite potentielle est que l'enquêteur connaissait les hypothèses de l'étude. Cependant, seuls les patients, qui eux étaient en aveugle des hypothèses de l'étude, devaient rapporter la date de survenue de l'évènement de vie. Enfin, le recueil des évènements de vie peut être affecté par l'humeur et l'état des fonctions cognitives des patients,[80, 115, 116] mais nous n'avons pas trouvé d'interaction avec ces facteurs (Table 4).

En conclusion, cette étude cas-croisé conforte l'hypothèse qu'un infarctus cérébral pourrait être déclenché par l'exposition à des évènements de vie. D'autres recherches sont nécessaires pour mieux définir la durée de la période à risque, identifier les évènements de vie les plus à risque et explorer les mécanismes physiopathologiques afin de pouvoir développer des stratégies préventives.

Conflit d'intérêt : Aucun

Tableau I.2.1. Interview for Recent Life Events (IRLE)

TRAVAIL
Changement de type de travail
Changement substantiel dans les conditions de travail
Changement substantiel dans les heures de travail
Début de conflits ou désaccord avec le patron, le superviseur ou les collaborateurs‡
Promotion
Régression professionnelle‡
Renvoi professionnel†‡
Mise à la retraite
Sans emploi depuis un mois ou plus†‡
Faillite‡
EDUCATION
Début d'un enseignement partiel ou plein temps
Changement d'école
Arrêt d'un enseignement plein temps
Important échec scolaire‡
Préparation au passage d'un examen important‡
FINANCIAL
Difficultés financières modérées‡
Difficultés financières majeures bien pires que d'habitude, telles une faillite ou des dépenses très importantes†‡
Amélioration substantielle sur le plan financier
SANTE
Maladie physique importante, blessure ou accident du (de la) patient(e), hospitalisation, intervention chirurgicale ou maladie nécessitant un mois d'absence professionnelle†‡
Maladie physique ou psychique, importante, touchant la famille proche (parents, épouse, tante favorite, fratrie) n'entraînant pas de décès†‡
Grossesse désirée
Grossesse non désirée‡
Fausse couche, avortement, mort-né‡
Naissance d'un enfant en vie
Menopause‡

DEUIL
Décès d'un proche ou d'un ami intime†‡
Décès d'un membre de la famille proche†‡
Décès d'un enfant légitime ou d'un enfant adopté†‡
Décès d'une épou(x)se†‡
Perte ou vol d'un objet ayant une valeur personnelle ou réelle†‡
DEMENAGEMENT
Dans la même ville
Dans une autre ville
Dans un autre pays‡
RELATION AMOUREUSE ET COHABITATION
Fiançailles
Rupture de fiançailles†‡
Fin d'une relation amoureuse en cours depuis trois mois au plus†
Dispute sérieuse, difficultés avec fiancé(e) ou avec un partenaire de longue date, homo ou hétérosexuel†‡
LEGALITE
Délit mineur sans passage devant un tribunal†
Délit plus important avec passage devant le tribunal†‡
Peine de prison†‡
Problèmes juridiques particulièrement complexes et inhabituels†‡
Problèmes juridiques chez un membre de la famille proche
EVENEMENT SOCIOFAMILIAL
Naissance d'un enfant
Adoption, ou prise en charge à long terme, d'un enfant
Nouvelle personne (autre que 43 et 44) arrivant dans le ménage
Fiançailles d'un enfant
Mariage d'un enfant (avec consentement)‡
Mariage d'un enfant (sans consentement)
Enfant quittant le domicile pour d'autres raisons
Dispute sérieuse ou problème avec un membre de la famille résidant†‡
Dispute sérieuse avec un non-résident†‡
Amélioration sensible dans les relations avec un membre de la famille résident ou non-résident, ou un ami proche

Séparation d'une personne importante‡
Problèmes conjugaux chez des membres de la famille proche
EVENEMENT CONJUGAL
Mariage
Dispute sérieuse avec le conjoint‡
Séparation conjugale pendant un mois, non due à une dispute†‡
Séparation conjugale liée à une dispute†‡
Aventure extraconjugale du partenaire‡
Début d'une relation extraconjugale
Amélioration marquée de la relation avec le partenaire
Réconciliation conjugale
Divorce‡
DIVERS*

* EV spontanément rapportés et qui ne peuvent être classés dans aucune des catégories ci-dessus mais doivent être considérés comme des EV (ex : agression physique. Voir appendice pour la liste complète).

† EV jugés comme ayant un fort impact négatif.

‡ EV jugés comme indésirables.

Figure I.2.1 Présentation schématique de la méthode cas-croisé (période à risque de 1 mois)

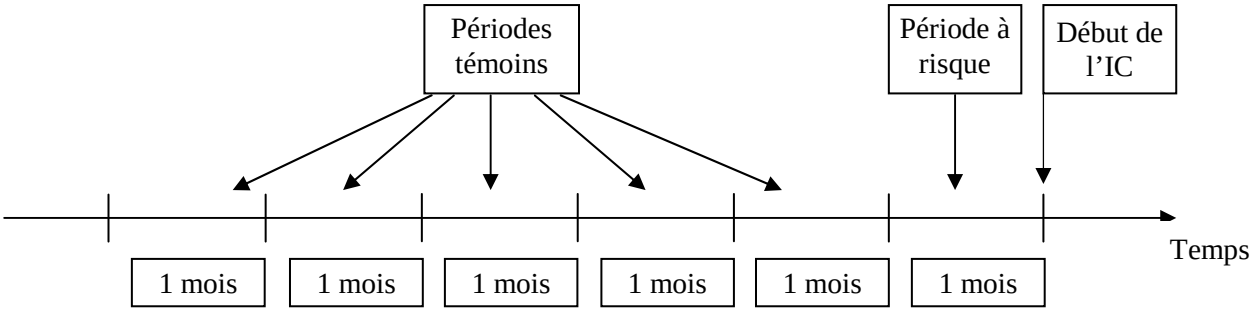


Tableau I.2.2 Caractéristiques des patients de la population (N=247)

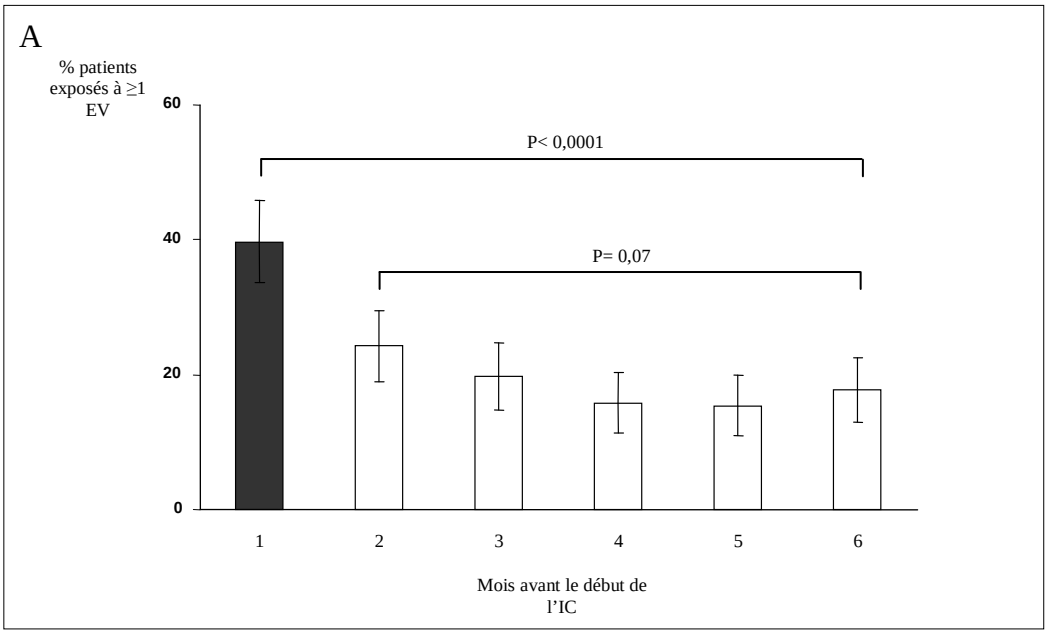
	N (%)
Age moyen, années (SD)	61,3 (15,9)
Sexe masculin	143 (58)
Hypertension	123 (50)
Prise d'un traitement hypolipémiant au moment de l'IC	71 (29)
Diabète†	35 (14)
Tabagisme actif	107 (43)
Consommation quotidienne d'alcool excessive‡	32 (13)
NIHSS à l'admission, moyenne (SD)	2.9 (3.4)
MMSE à l'inclusion, médiane (IQR)	27 (25-28)
Caractéristiques sociodémographiques	
Statut au domicile (vit seul)	73 (30)
Niveau d'éducation (études supérieures)	107 (43)
Niveau de support social faible§	99 (40)
Altération légère des fonctions cognitives avant l'AVC	5 (2)
Dépression (passée ou en cours)	59 (24)
Antécédent d'infarctus cérébral, de coronaropathie et/ou d'artériopathie des membres inférieurs	70 (28)
Causes de l'infarctus cérébral	
Athérome des gros troncs	17 (7)
Cardio-embolique	41 (17)
Maladie des petites artères	48 (19)
Autre cause déterminée	17 (7)
Origine indéterminée	124 (50)
Délai entre l'infarctus cérébral et l'entretien - jours; médiane (IQR)	5 (3-7)

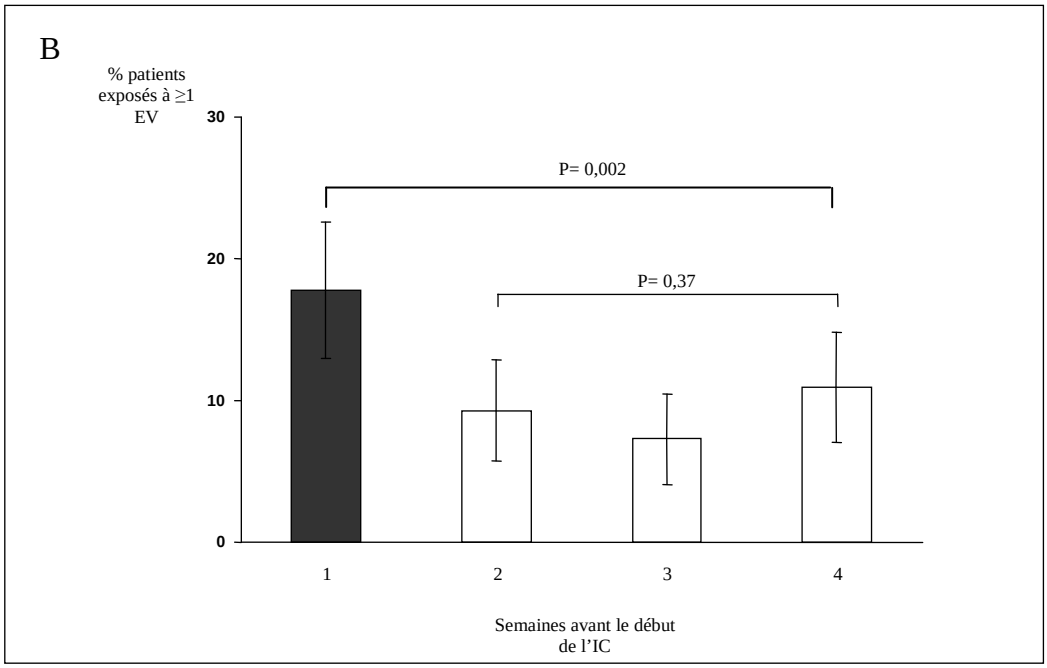
† Connu avant l'AVC

‡ >20 g/jour (femmes) et >30 g/jour (hommes)

§ Score <12 sur l'échelle de support social d'Oslo (variant de 3 à 14)

Figure I.2.2 Proportions de patients exposés à au moins un évènement de vie





Proportions de patients exposés dans les 6 mois (A) et dans les 4 semaines précédant l'infarctus cérébral (B).

Tableau I.2.3 Risque d'infarctus cérébral selon les catégories d'évènements de vie

	Période de 4 semaines		Période de 6 mois	
	Nombre d'EV (%)	OR (IC à 95%)	Nombre d'EV (%)	OR (IC à 95%)
Tous les EV	119 (100)	2,10 (1,40-3,17)	397 (100)	2,96 (2,19-4,00)
Catégories d'EV				
Travail	10 (8)	0,74 (0,15-3,63)	44 (11)	1,50 (0,69-3,27)
Education	2 (2)	2,99 (0,19-47,86)	7 (2)	2,00 (0,39-10,31)
Finance	5 (4)	2,00 (0,34-11,98)	33 (8)	0,89 (0,35-2,31)
Relation amoureuse et cohabitation	1 (1)	0	4 (1)	1,67 (0,17-16,04)
Santé	21 (18)	2,25 (0,95-5,34)	75 (19)	2,10 (1,22-3,60)
Deuil	26 (22)	1,66 (0,71-3,90)	92 (23)	1,86 (1,14-3,10)
Déménagement	0	0	4 (1)	0
Evènement sociofamilial	15 (13)	1,72 (0,56-5,32)	62 (16)	1,40 (0,75-2,61)
Légalité	6 (5)	1,50 (0,28-8,19)	24 (6)	1,68 (0,66-4,29)
Evènement conjugal	3 (3)	1,50 (0,14-16,55)	8 (2)	3,28 (0,72-14,96)
Divers	30 (25)	4,49 (2,10-9,61)	44 (11)	12,71 (6,34-25,49)
Tous les EV exceptés :				
EV liés à la santé du patient	111 (93)	2,10 (1,37-3,20)	371 (94)	2,77 (2,05-3,76)
Divers	89 (75)	1,73 (0,94-2,51)	353 (89)	2,02 (1,47-2,77)

Tableau I.2.4 Résultats des analyses de sous-groupes (période étudiée de 6 mois)

	Nombre de patients	Nombre de patients exposés		OR (IC à 95%)	P (hétérogénéité)
		Période à risque	Périodes témoins		
Age (moyenne)					
≤61	118	50	126	2,70 (1,77-4,10)	0,52
>61	129	48	104	3,28 (2,12-5,07)	
Sexe					
Masculin	143	54	120	3,09 (2,07-4,61)	0,76
Féminin	104	44	110	2,81 (1,78-4,44)	
Statut au domicile					
Vit en famille	174	75	172	3,09 (2,18-4,39)	0,63
Vit seul	73	23	58	2,61 (1,43-4,76)	
Niveau de support social					
Faible	99	38	82	3,28 (2,01-5,35)	0,60
Bon	148	60	148	2,78 (1,90-4,08)	
Niveau d'éducation					
Pas d'études supérieures	140	49	128	2,41 (1,62-3,59)	0,12
Etudes supérieures	107	49	102	3,95 (2,46-6,36)	
NIHSS					
<3	143	59	130	2,57 (1,62-4,09)	0,43
≥3	104	39	100	3,29 (2,21-4,90)	
Dépression post-AVC en cours†					
Oui	5	2	5	2,39 (0,36-15,73)	0,82
Non	242	96	225	2,98 (2,19-4,05)	

Altération des fonctions cognitives					
Oui	189	20	56	2,13 (1,16-3,88)	0,21
Non	58	78	174	3,32 (2,34-4,72)	
Causes d'IC (classification TOAST)					
Athérome des gros troncs	17	12	41	2,38 (0,66-8,65)	0,09
Cardio-embolique	41	5	16	4,08 (1,99-8,39)	
Maladie des petites artères	48	19	38	1,65 (0,79-3,42)	
Autre étiologie déterminée	17	4	22	1,15 (0,33-4,04)	
Origine indéterminée	124	58	128	3,75 (2,45-5,75)	
Délai entre IC et entretien					
Tous les EV					
<6 jours	143	68	131	4,12 (2,78-6,10)	0,009
≥6 jours	104	30	99	1,78 (1,09-2,91)	
EV avec un fort impact négatif					
<6 jours	143	38	86	2,68 (1,72-4,16)	0,084
≥6 jours	104	17	64	1,40 (0,78-2,52)	
EV indésirables					
<6 jours	143	42	99	2,63 (1,72-4,03)	0,071
≥6 jours	104	20	76	1,39 (0,81-2,40)	

Tableau I.2.5 Résumé des études évaluant l'association entre exposition aux évènements de vie et risque d'infarctus cérébral

Auteur (année)	Type d'enquête	Echelle d'EV	Nombre de cas (témoins)	Période(s) à risque	Résultat(s)
Paschalis (1991)[24]	Cas-témoin	SRRS	84 (84)	NR	p=0,00003
House (1990)[17]	Cas-témoin	LEDS	113 (109)	12 mois 6 mois	OR=2,3 (1,1–4,9)‡ OR=2,2 (0,9–5,7)‡
Macko (1996)[18]	Cas-témoin	5 MLE	34 (77)	1 mois	OR=0,5 (0,2–1,4)
Abel (1999)[20]	Cas-témoin	GSRRS	655 (1087)	6 mois	OR=1,01 (0,99–1,01)
Fernández-Concepcion (2002)[21]	Cas-témoin	SRRS	88 (99)	6 mois	p=0,02
Tao (2004)[25]	Cas-témoin	LES	137 (137)	12 mois	p<0,001
Oskouei (2009)[23]	Cas-témoin	SRRS	150 (150)	24 mois	OR=2,7 (1,5–4,8)
Kornerup (2010)[22]	Cohorte	11 aMLE	9542	Vie entière (enfance) Vie entière (age adulte)	HR=1,41 (1,1–1,9) HR=1,48 (1,1–2,0)

SRRS= Social Readjustment Rating Scale; LEDS= Life Events and Difficulties Schedule; MLE= Major Life Events; GSRRS= Geriatric Social Readjustment Rating Scale; LES= Live Event Scale; aMLE= accumulated Major Life Events; NR= Non rapporté.

‡EV sévères uniquement.

II – Evènements de vie et dépression post-AVC

Cette deuxième partie du travail de thèse comporte une étude sur les facteurs sociodémographiques (y compris l'exposition à des évènements de vie), cliniques et radiologiques prédictifs d'une dépression post-AVC : l'étude DEPRESS.

II.1 – Facteurs prédictifs de dépression précoce après un accident vasculaire cérébral : Etude DEPRESS

Manuscript en préparation

II.1.1 – Introduction

La dépression est la complication neuropsychiatrique la plus fréquente après un AVC. Une revue systématique a montré qu'une dépression survient chez environ un tiers des patients dans les 6 mois suivant un AVC.[6] A côté du trouble de l'humeur lui-même, la dépression post-AVC peut avoir un retentissement néfaste sur la récupération neurologique,[117] les fonctions cognitives,[118, 119] la qualité et l'espérance de vie.[120] Les antidépresseurs sont efficaces dans le traitement des dépressions post-AVC,[121] mais l'intérêt d'un traitement antidépresseur préventif n'a pas été démontré.[122] Une meilleure identification de facteurs prédictifs de dépression post-AVC permettrait de définir les patients susceptibles de bénéficier au mieux d'une prévention. Une revue systématique des facteurs prédictifs de dépression post-AVC a montré que le handicap physique, la sévérité de l'AVC et l'altération des fonctions cognitives étaient associés au risque de dépression.[123] Le rôle joué par la lésion cérébrale est toujours incertain. Plusieurs études basées sur le scanner cérébral suggéraient que le risque de dépression post-AVC était plus élevé en cas de lésion du lobe frontal gauche.[124-126] Ces résultats n'ont toutefois pas été confirmés par une méta-analyse[127] et des études récentes basées sur l'IRM cérébrale suggèrent plutôt l'implication des lésions profondes affectant les circuits sous-corticaux préfrontaux.[128-130] Malgré une abondante littérature, il n'existe pas de modèle prédictif reconnu de dépression post-AVC. Ceci s'explique en partie par le faible nombre d'études de bonne qualité méthodologique ayant porté sur un nombre suffisant de patients.[123]

Nous avons mené une étude prospective, l'étude DEPRESS (« Depression Predictors after Stroke »), pour évaluer l'incidence de la dépression dans les 6 mois suivant un AVC et identifier les facteurs prédictifs sociodémographiques, cliniques et radiologiques dans une large cohorte de patients hospitalisés pour un AVC.

II.1.2 – Méthodes

Patients. Le recrutement des patients a commencé le 1ier Mars 2007 et a duré 15 mois. Tous les patients de plus de 18 ans, consécutivement admis dans notre unité neuro-vasculaire, étaient éligibles s'ils avaient eu un infarctus ou une hémorragie cérébrale dans les 14 jours, confirmé(e) par IRM ou scanner cérébral, quelle que soit la durée des symptômes. Les critères de non-inclusion étaient un état neurologique ou médical instable (ex : altération de la conscience, détresse respiratoire), des troubles psychiatriques sévères (ex : schizophrénie), une démence modérée ou sévère connue avant l'AVC (MMSE ≤20)[90] ou une autre affection neurologique chronique, l'impossibilité d'obtenir le consentement éclairé du patient ou d'un proche, la participation à une étude évaluant les antidépresseurs et une incertitude sur la possibilité d'un suivi neurologique. L'étude DEPRESS a été approuvée par le comité d'éthique de l'hôpital Cochin (Paris). Le consentement éclairé a été obtenu pour tous les patients.

Recueil des données. Tous les patients ou leurs proches, lorsque les patients n'étaient pas capables de s'exprimer, ont été interrogés dès que possible par le même enquêteur, dans les 14 jours suivant l'AVC. Les données sociodémographiques, les antécédents médicaux, les facteurs de risque vasculaire, les données cliniques et radiologiques ont été recueillis à l'inclusion (Tableau 1). Les fonctions cognitives ont été évaluées au moyen de l'Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE)[131] pour la période précédant l'AVC et avec le Mini-Mental State Examination (MMSE)[95] après l'AVC. Les scores du MMSE ont été ajustés sur l'âge et le niveau d'éducation.[96] Deux variables ont été utilisées pour définir le déclin cognitif : (a) un score inférieur ou égal à 26; (b) une perte d'au moins 4 points par rapport au score total possible (certains patients n'ayant pu répondre à tous les items du MMSE, en raison d'un handicap physique). La sévérité du déficit neurologique a été évaluée par le score National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS),[94] l'index de

Barthel[132] et deux échelles visuelles analogiques évaluant le niveau de handicap et l'état de santé tels que perçus par le patient. A la sortie, nous avons évalué le handicap avec le score modifié de Rankin (mRS),[133] les patients ayant un score ≤ 2 étaient considérés comme indépendants. Les patients aphasiques (score ≥ 1 sur l'item langage du NIHSS) ont été systématiquement évalués avec la Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE)[91] et considérés comme ayant une aphasie sévère si l'item ″compréhension orale″ de la BDAE était < 8 sur 12.[91] Le niveau de support social a été évalué au moyen de l'échelle de support social d'Oslo.[98] Les patients ont aussi été interrogés sur l'existence de maladies chroniques concomitantes ayant un retentissement physique et/ou psychologique.[134] L'exposition à des évènements de vie dans le mois précédant l'AVC a été recueillie[93] et seuls les évènements de vie ayant une fort impact négatif (ex : décès d'une épouse)[99] ont été pris en compte. Les pleurs pathologiques déclenchés par des stimuli émotionnels neutres ne correspondant pas aux affects ressentis par le patient ont été notés.[135] La localisation de l'AVC récent a été déterminée sur l'IRM de diffusion (n=292 patients) ou sur le scanner (n=5 patients ayant une contre-indication à l'IRM) et définie selon la classification suivante : antérieur superficiel (frontal, fronto-pariétal, insulo-operculaire, fronto-temporal), postérieur superficiel (pariétal, temporal, occipital, pariéto-occipital, temporo-pariétal, temporo-occipital), profond (ganglions de la base, capsule interne, thalamus, substance blanche profonde) et cervelet ou tronc cérébral.[136] Les séquelles d'AVC ancien et les lésions de la substance blanche ont recherchées sur l'IRM, séquences pondérées en T2 ou sur le scanner.[137]

La présence d'une dépression a été dépistée par le même neurologue (V.G.) pendant l'hospitalisation initiale et lors des visites programmées à 2 et 6 mois au moyen de 3 questionnaires validés : Patient Health Questionnaire 9-item (PHQ-9),[138] Visual Analog Mood Scale (VAMS)[139] et Aphasic Depression Rating Scale (ADRS).[140] Le PHQ-9 évalue les 9 critères de dépression du DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders).[138]

Une dépression était suspectée si les patients rapportaient plus de 2 symptômes, dont au moins un cardinal (humeur dépressive ou perte d'intérêt ou de plaisir), plus de la moitié du temps dans les deux dernières semaines.[138] La VAMS comprend plusieurs échelles visuelles, chacune correspondant à une ligne verticale de 100 mm reliant deux faces, l'une au pôle supérieur ″neutre″ et l'autre au pôle inférieur représentant une humeur spécifique (ex : ″triste″ ou ″joyeuse″).[139] Il était demandé aux patients de mettre une croix à l'endroit qui décrivait le mieux leur humeur. Une dépression était suspectée lorsque la valeur recueillie dépassait 50 mm.[139] L'ADRS est composée d'items comportementaux qui ont été évalués par l'équipe médicale et para-médicale (ex : infirmières), un score ≥ 9/32 suggérant l'existence d'une dépression post-AVC.[140] Quand une dépression était suspectée et lorsque cela était possible (patient non aphasique), les patients ont été systématiquement évalués par un psychiatre au moyen de la MINI (Mini International Neuropsychiatrique Interview)[97] et de l'échelle d'Hamilton (HDRS-17 items)[141]. Le diagnostic de dépression majeure ou mineure était basé sur les critères du DSM-IV[142] et la prescription d'un traitement antidépresseur décidée individuellement par le psychiatre. Les patients ayant une aphasie sévère ont tous été traités par antidépresseurs s'ils avaient un score ADRS ≥ 9/32 et/ou indiquaient la face ″triste″ de la VAMS.[139, 140]

Analyse statistique. La fréquence des dépressions post-AVC à 6 mois a été évaluée à 34% (IC 95%, 20-39%) dans une revue systématique.[123] Nous avons calculé que 300 patients seraient nécessaires pour obtenir une précision de 5% autour d'une prévalence attendue de 25%. L'âge, le sexe et la sévérité de l'AVC des patients non inclus ont été comparés à ceux des patients inclus en utilisant le test de $\chi 2$ ou le t test. Nous avons déterminé la proportion de patients ayant eu une dépression dans les 2 mois et dans les 6 mois suivant l'AVC. L'association entre chaque facteur prédictif potentiel et le risque de dépression post-AVC a été évaluée par le calcul de l'odds ratio (ORs) avec son intervalle de confiance à 95% (IC à

95%) grâce à une régression logistique. Toutes les variables avec une valeur de $P<0,10$ en analyse univariée ont été entrées dans des modèles de régression logistique multivariés.[143] Deux analyses ont été réalisées : l'une sur l'ensemble des patients, l'autre après exclusion des patients ayant une aphasie sévère, afin de pouvoir tester les variables nécessitant une excellente compréhension des questions par le patient. Des analyses secondaires ont été réalisées en utilisant comme critère de jugement une dépression nécessitant un traitement antidépresseur. Toutes les analyses ont aussi été réalisées en limitant la population aux patients ayant un infarctus cérébral. Toutes les analyses ont été faites avec le logiciel SPSS (version 17,0).

II.1.3 – Résultats

Parmi les 513 patients admis dans l'unité neuro-vasculaire durant la période d'étude, 299 ont été inclus dans l'étude DEPRESS (Figure 1). Les raisons de non-inclusion étaient le refus du patient (n=43), un AVC fatal (n=13), un AVC datant de plus de 14 jours (n=24), un état neurologique ou médical instable (n=34), un trouble psychiatrique sévère (n=3), une démence modérée ou sévère déjà connue (n=14), une autre affection neurologique chronique (n=6), l'impossibilité d'obtenir le consentement par un tiers (n=18), la participation à une étude évaluant des antidépresseurs (n=3), l'impossibilité d'un suivi neurologique (n=56). Deux patients, traités par antidépresseurs, ont été exclus de l'analyse car ils avaient, au moment de l'AVC, une dépression active qui a été confirmée par l'évaluation psychiatrique initiale (Figure 1). Aucun patient, sous traitement antidépresseur au moment de l'AVC (quelle que soit l'ancienneté de la prescription) n'a eu de diagnostic de dépression lors de l'évaluation initiale. Aucun patient ayant eu un diagnostic de dépression lors de l'évaluation initiale n'avait de symptôme dépressif et/ou d'antidépresseur au moment de l'AVC.

La population de l'étude analysée était composée de 297 patients (174 hommes, 59%) ayant un âge moyen (DS) de 61,3 ans (15,7). Parmi les 297 patients, 266 (90%) avaient un infarctus cérébral et 31 une hémorragie cérébrale. Il s'agissait d'un premier AVC chez 253 patients (85%) et d'une récidive chez 44 patients (15%). Les patients non-inclus étaient significativement plus âgés (66,8 vs 61,3 ans, p=0.0001) et avaient un NIHSS plus sévère (6,4 vs 4,0; p<0.00001). Deux patients sont décédés avant la visite à 2 mois et 5 avant la visite à 6 mois. Parmi les survivants, 280 patients (95%) ont été évalués à la visite à 2 mois, 12 (4%) ont été interrogés par téléphone et 3 (1%) n'ont pu être évalués (tous les 3 l'ont été à la visite de 6 mois). A 6 mois, 262 patients (90%) ont été évalués en consultation, 18 (6%) par téléphone et 12 (4%) étaient perdus de vue. Il n'y avait pas de différence d'âge, de sexe, de sévérité de l'AVC, d'antécédent de dépression, de localisation de la lésion (noyau caudé et/ou

lenticulaire gauche) ou de pleurs pathologiques entre les patients perdus de vue et ceux ayant terminé le suivi de l'étude (données non présentées).

Incidence et évolution des dépressions post-AVC. Dans les six mois suivant l'AVC, 71 patients ont eu une dépression, soit une incidence de 24,5% (IC 95%, 20,3-30,5%). L'incidence de la dépression était de 24% chez les patients ayant eu un infarctus cérébral et de 34% chez ceux ayant eu une hémorragie cérébrale (p=0,23). La dépression a débuté pendant l'hospitalisation initiale chez 10 patients (3%), dans les 2 mois suivant l'AVC chez 57 patients (19,4%) et dans les 6 mois suivant l'AVC chez 71 patients (25,4%). La dépression a été confirmée par un psychiatre chez 53 patients (75%). Six (8%) patients n'ont pu être évalués par un psychiatre en raison d'une aphasie sévère et 4 (6%) ont refusé l'évaluation psychiatrique. Chez les 8 patients déprimés non vus en consultation, le diagnostic de dépression a été porté par un médecin rééducateur chez 7 (10%) patients et par un médecin généraliste chez 1 (1%) patient. Parmi les 71 patients déprimés, 56 (79%) patients ont été traités par antidépresseurs dans les 2 mois suivant l'AVC et 45 (80%) d'entre eux étaient en rémission à 6 mois. Sept patients ont refusé un traitement antidépresseur et 8 avaient une dépression ne nécessitant pas de traitement antidépresseur.

Facteurs prédictifs de dépression à 6 mois. Les résultats de l'analyse univariée sont présentés dans le tableau 2. Les variables avec une valeur de $P<0,10$ en analyse univariée étaient : sexe féminin, antécédent de dépression, score de Rankin > 2, pleurs pathologiques, maladie chronique concomitante, lésion caudée et/ou lenticulaire gauche et exposition à des évènements de vie dans le mois précédant l'AVC. Ces variables ont été retenues pour les analyses multivariées. L'analyse multivariée sur l'ensemble des patients de l'étude a montré qu'un antécédent de dépression (OR=2,57; IC 95%, 1,31-5,00) et un score de Rankin > 2 (OR=2,33; 1,23-4,43) étaient significativement associés au risque de dépression post-AVC. Après exclusion des patients ayant une aphasie sévère, les variables significativement

associées étaient un antécédent de dépression (OR=2,61; 1,23-5,57), un score de Rankin > 2 (OR=2,71; 1,27-5,78) et une lésion caudée et/ou lenticulaire gauche (OR=2,81; 1.02-7,73) (Tableau 3).

L'analyse multivariée portant sur les patients ayant un infarctus cérébral a montré que le sexe féminin (OR=2,13; 1,13-4,00), un antécédent de dépression (OR=3,05; 1,49-6,24), une lésion caudée et/ou lenticulaire gauche (OR=2,46; 1,01-6,02) et des pleurs pathologiques (OR=3,24; 1,15-9,09) étaient significativement associés au risque de dépression post-AVC (Tableau 3). Après exclusion des patients ayant une aphasie sévère, les variables significativement associées étaient le sexe féminin (OR=2,07; 1,04-4,14), un antécédent de dépression (OR=3,63; 1,60-8,22), un score de Rankin > 2 (OR=3,01; 1,31-6,92), une lésion caudée et/ou lenticulaire gauche (OR=3,62; 1,19-11,05) et l'exposition à des évènements de vie dans le mois précédant l'AVC (OR=2,43; 1,08-5,45). Les résultats de nos analyses étaient identiques que l'on prenne ou non en compte les deux patients exclus du fait d'une dépression active et traitée au moment de l'AVC (données non présentées). Aucune interaction n'a été mise en évidence entre les variables identifiées dans les analyses multivariées.

Le tableau 4 montre les résultats concernant des facteurs prédictifs des dépressions post-AVC ayant nécessité la prescription d'un traitement antidépresseur. Les résultats sont similaires à ceux observés avec le critère de jugement principal (toute dépression nécessitant ou non un traitement antidépresseur).

La table 5 montre la proportion de patients ayant développé une dépression dans les 6 mois de l'AVC parmi les patients ayant au moins un des facteurs prédictifs identifiés en analyse multivariée. La présence d'au moins un de ces facteurs prédictifs concernait 40% à 67% des patients de l'étude (selon la présence ou non d'une aphasie sévère et/ou le type d'AVC) et permettait d'identifier, chez ces derniers, 63% à 91% de l'ensemble des patients déprimés. En ce qui concerne les dépressions nécessitant un traitement antidépresseur, la présence d'au

moins un facteur prédictif concernait 40% à 61% des patients de l'étude et permettait d'identifier, chez ces derniers, 67% à 88% de l'ensemble des patients ayant une dépression nécessitant un traitement.

II.1.4 – Discussion

Nous avons montré qu'environ un quart des patients ont eu une dépression dans les 6 mois suivant un AVC. Le risque d'une dépression post-AVC était significativement plus élevé chez les patients ayant un score de Rankin > 2 ou un antécédent personnel de dépression. Il était aussi plus élevé (mais de façon non significative) chez les patients ayant une lésion caudée et/ou lenticulaire gauche ou ceux exposés à des évènements de vie dans le mois précédant l'AVC. Chez les patients atteints d'un infarctus cérébral, un antécédent personnel de dépression, la présence d'une lésion caudée et/ou lenticulaire gauche, l'exposition à des évènements de vie dans le mois précédant l'AVC, le sexe féminin et les pleurs pathologiques étaient significativement associés au risque de dépression post-AVC. L'incidence de la dépression était aussi plus élevée chez les patients ayant un score de Rankin > 2, mais cette association n'atteignait pas le seuil de significativité.

L'incidence de la dépression post-AVC observée dans notre étude (24,5%, IC 95% 20 – 31%) est comprise dans l'intervalle de confiance de l'estimé combiné (34%, 20 - 39%) rapporté dans une revue systématique ayant inclus des études hétérogènes quant à la méthodologie de l'étude et l'évaluation de l'humeur.[6] La survenue de la dépression dans les 2 mois suivant l'AVC chez la majorité des patients (80%) de notre étude est concordante avec les données de la littérature.[144, 145]

Le handicap physique a été associé au risque de dépression post-AVC dans plusieurs études portant sur des populations de patients hospitalisés.[135, 146-148] Ce résultat est concordant avec celui d'une revue systématique dans laquelle un handicap physique, modéré ou sévère, était le facteur prédictif le plus fréquemment associé au risque de dépression.[123] En dehors du contexte des AVC, la présence d'un handicap est également un facteur de risque de dépression.[149, 150]

Une association entre un antécédent personnel de dépression et la survenue d'une dépression post-AVC a été rapportée dans deux études hospitalières,[134, 148] mais cette association n'était pas significative dans une revue systématique portant sur des populations hétérogènes (hospitalières et générales).[123] Cependant, nos résultats sont confortés par ceux de deux études de cohorte récentes ayant inclus un grand nombre de patients[6, 147] et le rôle bien connu de ce facteur sur le risque de récidive de dépression dans la population générale.[150]

Dans notre étude, le risque de survenue d'une dépression post-AVC était doublé chez les patients ayant été exposés à des évènements de vie dans le mois précédant l'AVC et cette association atteignait le seuil de significativité statistique dans le sous-groupe de patients atteints d'un infarctus cérébral. La seule autre étude, ayant évalué les effets de l'exposition à des évènements de vie dans les 6 mois précédant un AVC sur le risque de dépression post-AVC, a porté sur 88 patients.[14] Elle a montré une association significative en analyse univariée, mais pas en analyse multivariée. Une étude récente a montré une association entre l'exposition à des évènements de vie dans les 3 mois *suivant* un AVC et le risque de dépression post-AVC.[151] Ces résultats sont aussi concordants avec ceux des études ayant montré qu'en dehors du contexte des AVC, l'exposition récente à des évènements de vie est un facteur de risque de premier épisode dépressif[12, 27] ou de récidive.[11]

Le rôle joué par la topographie de la lésion cérébrale reste controversé. Plusieurs études basées sur le scanner cérébral avaient suggéré que le risque de dépression post-AVC était plus élevé en cas de lésion du lobe frontal gauche,[11, 124-126] mais cette association n'a pas été confirmée.[127] Des études récentes basées sur l'IRM chez des patients atteints d'un infarctus cérébral ont mis en avant le rôle des lésions profondes affectant les ganglions de la base et/ou la capsule interne, particulièrement du côté gauche.[128-130, 151-153] Nos résultats sont concordants avec les études, montrant une association indépendante entre une lésion caudée et/ou lenticulaire gauche et la survenue d'une dépression, chez les patients atteints d'un infarctus

cérébral. Le rôle de ces lésions dans la genèse d'une dépression demeure incertain. Elles pourraient affecter les circuits préfrontaux sous-corticaux et interrompre les voies mono-aminergiques impliquées dans la régulation de l'humeur.[152, 154]

Nos résultats concernant le rôle prédictif des pleurs pathologiques sur le risque de dépression chez les patients atteints d'un infarctus cérébral sont concordants avec ceux des deux seules études ayant évalué ce facteur.[134, 135] Malgré la difficulté à distinguer les ″pleurs pathologiques″ d'une réaction normale correspondant aux affects ressentis par les patients, notamment chez ceux ayant des troubles cognitifs ou du langage, ce facteur est facilement détectable à la phase aiguë.[135]

Le rôle prédictif du sexe féminin sur le risque de dépression post-AVC est controversé.[123] L'association constatée dans notre étude est confortée par les résultats d'une étude de cohorte récente portant sur plus de 1000 patients et montrant une augmentation de 50% du risque de dépression post-AVC chez les femmes.[147] En dehors du contexte des AVC, plusieurs études ont aussi montré que le sexe féminin est un facteur de risque de dépression.[150]

Dans notre étude, la présence d'au moins un des facteurs prédictifs concernait 40% à 67% des patients de l'étude et permettait d'identifier, chez ces derniers, 63% à 91% de l'ensemble des patients déprimés (Tableau II.1.5). La prédiction des dépressions nécessitant un traitement est particulièrement importante et la présence d'au moins un des facteurs prédictifs concernait 40% à 65% des patients de l'étude et permettait d'identifier, chez ces derniers, 67% à 88% de l'ensemble des patients ayant une dépression nécessitant un traitement.

Notre étude a plusieurs limites. Premièrement, cette étude étant monocentrique, elle pose le problème de la généralisation de ses résultats. Cependant, les facteurs que nous avons identifiés sont des facteurs prédictifs de dépression en dehors du contexte des AVC et certains d'entre eux ont aussi été identifiés dans le post-AVC. Deuxièmement, 4% de patients ont été perdus de vue. Ils ne différaient pas des patients suivis quant aux caractéristiques recueillies à

l'inclusion. Troisièmement, les patients (n=14) qui avaient une démence modérée ou sévère avant l'AVC n'ont pas été inclus, ce qui pourrait expliquer que les troubles cognitifs pré-existants n'étaient pas un facteur prédictif significatif dans notre étude.[155] Cependant, notre but étant de pouvoir recueillir, à l'inclusion, des informations fiables sur certains facteurs prédictifs potentiels, en particulier l'exposition à des évènements de vie, ces patients n'ont pas été inclus dans notre étude. Quatrièmement, les patients ayant une aphasie sévère (n=22) n'ont pu être évalués par un psychiatre en cas de suspicion de dépression. Cependant, nous avons utilisé tous les indices disponibles (ex : entretien avec les proches) et les échelles de dépression validées chez les patients aphasiques.[139, 140] Cinquièmement, la topographie des lésions cérébrales déterminée sur l'IRM de diffusion en phase aiguë ne permet pas une analyse fine des structures anatomiques. Cependant, notre objectif était de rechercher des prédicteurs de dépression sur l'imagerie réalisée en phase aiguë. Enfin, le nombre de patients atteints d'une hémorragie cérébrale était trop faible pour permettre une analyse pertinente de ce sous-groupe.

Les points forts de notre étude sont le grand nombre de patients inclus (n = 300), l'analyse de facteurs prédictifs peu ou pas étudiés jusqu'à présent (ex : évènements de vie) et le dépistage d'une dépression qui correspond à la pratique courante où le patient est d'abord évalué par un médecin non psychiatre (ex : neurologue) puis éventuellement adressé à un psychiatre lorsqu'une dépression est suspectée.

Cette étude de cohorte a confirmé la fréquence élevée des dépressions dans les 6 mois suivant un AVC. Le rôle prédictif de l'exposition récente à des évènements de vie, d'une lésion caudée et/ou lenticulaire gauches ainsi que celui des autres facteurs prédictifs identifiés dans cette étude devra être validé dans d'autres cohortes de patients ayant eu un AVC. Cette étape de validation passée, l'identification des patients à haut risque de dépression post-AVC

permettra d’envisager la mise en place d’un essai contrôlé randomisé visant à démontrer le bénéfice d’une stratégie préventive dans une population ciblée.

Figure II.1.1 – Diagramme de flux de l'étude

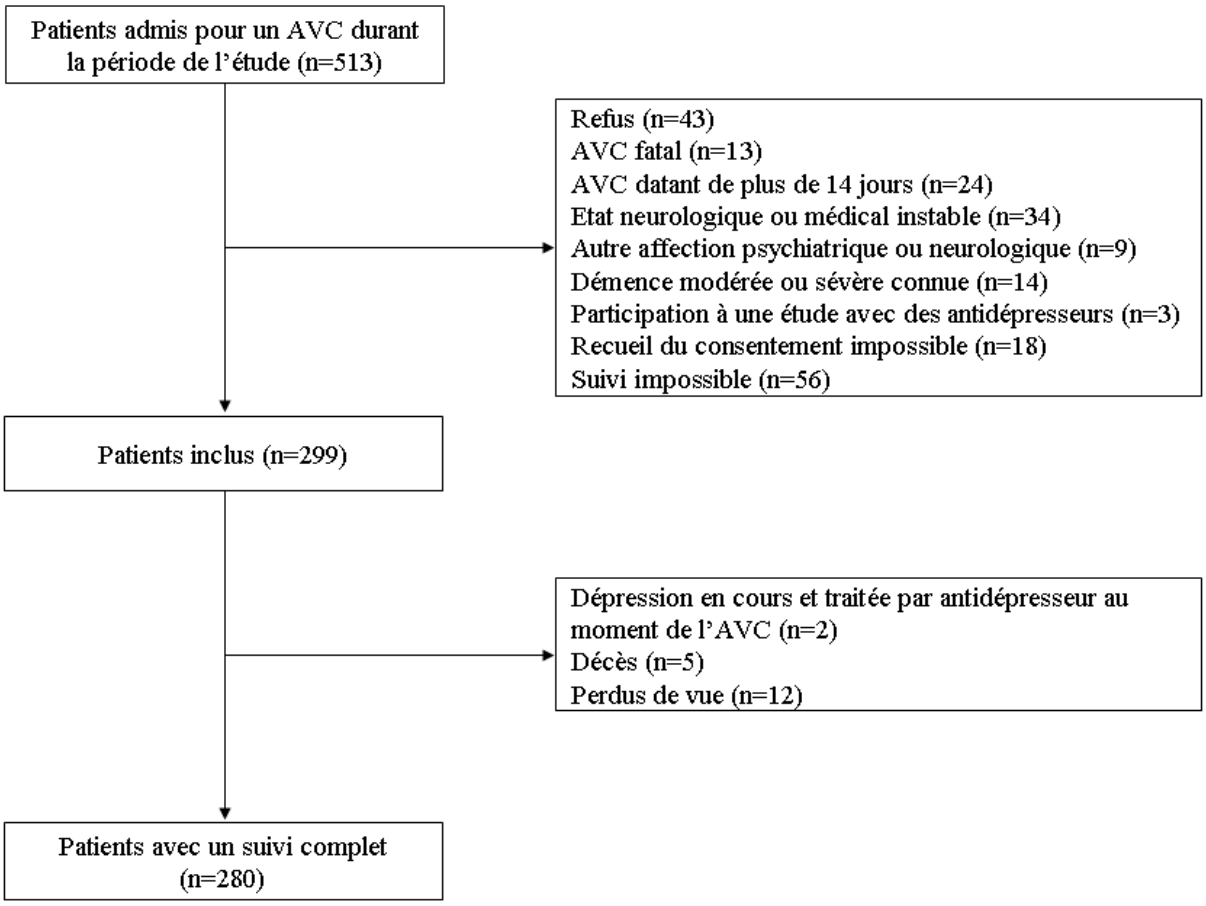


Tableau II.1.1 – Facteurs prédictifs de dépression post-AVC évalués dans l'étude DEPRESS

Facteurs prédictifs	significativement associés au risque de DPAVC dans les études antérieures (analyse multivariée)		
	Oui	Non	Jamais
Caractéristiques démographiques			
Age †	+		
Genre (sexe féminin) †	+		
Education (pas d'études après le baccalauréat)	+		
Statut au domicile (vit seul)	+		
Statut marital (divorcé, célibataire ou veuf/ve)		+	
Statut professionnel (en activité ou chômage)		+	
Niveau support social	+		
Antécédent médicaux			
Hypertension		+	
Dyslipidémie		+	
Diabète	+		
Tabagisme		+	
Consommation d'alcool excessive	+		
Migraine			+
Antécédent d'AVC †	+		
Antécédent de maladie cardiovasculaire	+		
Antécédent d'artériopathie des membres inférieurs			+
Antécédent personnel de depression †	+		
Antécédent familial de dépression (apparenté au 1^{ier} degré)		+	
Prise d'antidépresseur au moment de l'AVC †	+		
Prise de psychotrope(s) au moment de l'AVC		+	
Maladie chronique concomitante ayant un retentissement physique et/ou psychologique		+	
Altération des fonctions cognitives précédant l'AVC †	+		
Exposition à des EV avant l'AVC		+	
Caractéristiques cliniques de l'AVC			
Sévérité initiale de l'AVC	+		
Handicap physique: mineur-modéré †	+		
sévère †	+		
Aphasie/dysphasie	+		
Altération cognitive dans les suites de l'AVC †	+		
Pleurs pathologiques †	+		
Caractéristiques radiologiques de l'AVC			
Localisation de la lesion †	+		
Séquelle d'AVC antérieure à l'évènement actuel †		+	
Lésions de la substance blanche (leucoaraiose) †	+		

† Étude menée dans une population de patients hospitalisés

Tableau II.1.2 – Facteurs prédictifs des dépressions survenant dans les 6 mois suivant un AVC (analyse univariée)

Facteurs prédictifs	N exposés / population totale (%)	N déprimés parmi ceux exposés (%)	N déprimés parmi ceux non-exposés (%)	OR brut (IC 95%)	*P*
Caractéristiques démographiques					
Age > 60 ans	149 / 280 (53)	36 / 149 (24)	35 / 131 (27)	0,87 (0,51-1,50)	0,624
Sexe féminin	115 / 280 (41)	36 / 115 (31)	35 / 165 (21)	1,69 (0,98-2,91)	0,057
Education (pas d'études après le baccalauréat)	157 / 280 (56)	45 / 157 (29)	26 / 123 (21)	1,50 (0,86-2,61)	0,152
Statut au domicile (vit seul)	81 / 280 (29)	20 / 81 (25)	51 / 199 (26)	0,95 (0,52-1,73)	0,87
Statut marital (divorcé, célibataire ou veuf/ve)	99 / 280 (35)	25 / 99 (25)	46 / 181 (25)	0,99 (0,56-1,74)	0,976
Statut professionnel (en activité)	122 / 280 (44)	35 / 122 (29)	36 / 158 (23)	1,36 (0,79-2,34)	0,261
Niveau de support social faible ou modéré*§	165 / 258 (64)	44 / 165 (27)	17 / 93 (18)	1,63 (0,87-3,05)	0,13
Antécédents médicaux					
Hypertension	188 / 280 (67)	44 / 188 (23)	27 / 92 (29)	0,74 (0,42-1,29)	0,284
Traitement hypolipémiant au moment de l'AVC	85 / 280 (30)	23 / 85 (27)	48 / 195 (25)	1,14 (0,64-2,03)	0,666
Diabète	43 / 280 (15)	13 / 43 (30)	58 / 237 (25)	1,34 (0,65-2,73)	0,426
Tabagisme (actuel ou passé)	157 / 280 (56)	40 / 157 (26)	31 / 123 (25)	1,02 (0,59-1,75)	0,958
Consommation d'alcool excessive ‡	31 / 280 (11)	8 / 31 (26)	63 / 249 (25)	1,03 (0,44-2,41)	0,951
Migraine	33 / 280 (12)	11 / 33 (33)	60 / 247 (24)	1,56 (0,71-3,40)	0,265
Antécédent d'AVC	41 / 280 (15)	14 / 41 (34)	57 / 239 (24)	1,66 (0,81-3,37)	0,164
Antécédent d'infarctus du myocarde	21 / 280 (8)	5 / 21 (24)	66 / 259 (26)	0,91 (0,32-2,59)	0,865
Antécédent d'artériopathie des membres inférieurs	12 / 280 (4)	1 / 12 (8)	70 / 268 (26)	0,26 (0,03-2,03)	0,197
Antécédent personnel de dépression †	54 / 280 (19)	24 / 54 (41)	49 / 226 (22)	2,48 (1,33-4,66)	0,005
Antécédent familial de dépression au 1ier degré	83 / 280 (30)	20 / 83 (24)	51 / 197 (26)	0,91 (0,50-1,65)	0,753
Traitement antidépresseur au moment de l'AVC	23 / 280 (8)	8 / 23 (35)	63 / 257 (25)	1,64 (0,67-4,06)	0,282
Traitement anxiolytique au moment de l'AVC	21 / 280 (8)	7 / 21 (33)	64 / 259 (25)	1,52 (0,59-3,94)	0,385
Traitement neuroleptique au moment de l'AVC	4 / 280 (1)	2 / 4 (50)	69 / 276 (25)	3,00 (0,42-21,7)	0,277
Autre maladie chronique concomitante*¶	36 / 258 (14)	14 / 36 (39)	47 / 222 (21)	2,37 (1,13-4,98)	0,023
Troubles cognitifs précédant l'AVC*¶¶	101 / 192 (53)	28 / 101 (28)	19 / 91 (21)	1,45 (0,75-2,83)	0,272
Exposition aux EV dans le mois avant l'AVC*	44 / 251 (18)	15 / 44 (34)	44 / 207 (21)	1,92 (0,95-3,89)	0,071
Caractéristiques cliniques de l'AVC					
NIHSS à l'admission ≥4 (moyenne)	103 / 280 (37)	29 / 103 (28)	42 / 177 (24)	1,26 (0,73-2,19)	0,412
Aphasie (score ≥1 à l'item langage du NIHSS)	40 / 280 (15)	14 / 42 (33)	57 / 238 (24)	1,59 (0,78-3,22)	0,20

Troubles cognitifs post-AVC*††	102 / 258 (40)	28 / 102 (28)	33 / 156 (21)	1,41 (0,79-2,52)	0,246
EVA handicap > 50*	65 / 258 (25)	13 / 65 (20)	48 / 193 (25)	0,76 (0,38-1,51)	0,425
EVA santé > 50*	64 / 258 (25)	16 / 64 (25)	45 / 194 (23)	1,10 (0,57-2,13)	0,768
Score de Rankin modifié > 2 à la sortie	68 / 280 (24)	28 / 68 (41)	43 / 212 (20)	2,75 (1,53-4,95)	0,001
Pleurs pathologiques	22 / 280 (8)	10 / 22 (46)	61 / 258 (24)	2,69 (1,11-6,53)	0,029
Caractéristiques radiologiques de l'AVC					
Infarctus cérébral	251 / 280 (90)	61 / 251 (24)	10 / 29 (35)	0,61 (0,27-1,38)	0,610
Hémorragie cérébrale	29 / 280 (10)	10 / 29 (35)	61 / 251 (24)	1,64 (0,72-3,72)	0.236
Localisation de l'AVC récent‡‡					
Superficiel antérieur gauche	76 / 280 (27)	18 / 76 (24)	53 / 204 (26)	0,88 (0,48-1,64)	0,695
Superficiel postérieur gauche	57 / 280 (20)	18 / 57 (32)	53 / 223 (24)	1,48 (0,78-2,80)	0,228
Profond antérieur gauche (caudé et/ou lenticulaire)	33 /280 (12)	15 / 33 (46)	56 / 247 (23)	2,84 (1,35-6,00)	0,006
Profond antérieur gauche (capsule interne)	21 / 280 (8)	8 / 21 (38)	63 / 259 (24)	1,92 (0,76-4,83)	0,169
Profond postérieur gauche (thalamus)	29 / 280 (10)	4 / 29 (14)	67 / 251 (27)	0,44 (0,15-1,31)	0,14
Superficiel antérieur droit	91 / 280 (24)	21 / 91 (23)	59 / 189 (27)	0,83 (0,47-1,50)	0,543
Superficiel postérieur droit	57 / 280 (20)	17 / 57 (30)	54 / 223 (24)	1,33 (0,70-2,54)	0,386
Profond antérieur droit (caudé et/ou lenticulaire)	26 / 280 (9)	6 / 26 (23)	65 / 254 (26)	0,87 (0,34-2,27)	0,779
Profond antérieur droit (capsule interne)	25 / 280 (9)	6 / 25 (24)	65 / 255 (26)	0,92 (0,35-2,41)	0,87
Profond postérieur droit (thalamus)	18 / 280 (6)	6 / 18 (33)	65 / 262 (25)	1,52 (0,55-2,20)	0,424
Tronc cérébral et/ou cervelet	70 / 280 (25)	18 / 70 (26)	53 / 210 (25)	1,03 (0,55-1,91)	0,937
Séquelle d'AVC (antérieure à l'AVC récent)	97 / 280 (35)	25 / 97 (26)	46 / 183 (25)	1,03 (0,59-1,82)	0,907
Lésions sévères de la substance blanche	18 / 280 (6)	3 / 18 (17)	68 / 262 (26)	0,57 (0,16-2,03)	0,387

* Variable évaluée sur la population totale excepté pour les patients avec une aphasie sévère.

§ Niveau de support social: bon si >12, modéré entre 9 et 12 et faible si <9.

‡ Au moins >40 grs/jour quel que soit le sexe.

† Traités, hospitalisés et/ou consultation avec un psychiatre.

¶ Ayant un retentissement physique et/ou psychologique ressenti par le patient

¶¶ Score IQCODE >78

†† Perte d'au moins 4 points par rapport au score total possible.

‡‡ Au moins une lésion cérébrale dans une des territoires suivants.

Tableau II.1.3 – Facteurs prédictifs des dépressions survenant dans les 6 mois suivant un AVC (analyse multivariée)*

Facteurs prédictifs	OR ajusté (IC 95%)			
	Tous patients (N=280)	Tous patients excepté ceux avec aphasie sévère (N=258)	Tous patients avec un IC (N=251)	Tous patients avec un IC excepté ceux avec aphasie sévère (N=235)
Sexe féminin	1,51 (0,85-2,68)	1,67 (0,88-3,17)	2,13 (1,13-4,00) †	2,07 (1,04-4,14) †
Age > 60 ans	0,91 (0,51-1,61)	0,71 (0,38-1,34)	0,89 (0,47-1,67)	0,83 (0,41-1,65)
Antécédent de dépression	2,57 (1,32-5,00) ‡	2,61 (1,23-5,57) †	3,05 (1,49-6,24) ‡	3,63 (1,60-8,22) ‡
Score de Rankin > 2 à la sortie	2,33 (1,23-4,43) †	2,71 (1,27-5,78) †	2,01 (0,98-4,13)	3,01 (1,31-6,92) ‡
Lésion caudée et/ou lenticulaire gauche	2,20 (0,97-4,93)	2,81 (1,02-7,73) †	2,46 (1,01-6,02) †	3,62 (1,19-11,05) †
Pleurs pathologiques	1,90 (0,74-4,88)	1,75 (0,57-5,30)	3,24 (1,15-9,09) †	3,05 (0,89-10,46)
Autre maladie chronique concomitante§		1,70 (0,73-3,95)		1,43 (0,58-3,54)
Exposition à des EV dans le mois précédant l'AVC		2,04 (0,94-4,42)		2,43 (1,08-5,45) †

* Facteurs avec un $P<0.10$ dans l'analyse univariée

§ Ayant un retentissement physique et/ou psychologique ressenti par le patient

† $P<0.05$

‡ $P<0.01$

Tableau II.1.4 – Facteurs prédictifs des dépressions ayant nécessité un traitement antidépresseur et survenues dans les 6 mois suivant un AVC (analyse multivariée)*

Facteurs prédictifs	OR ajusté (IC 95%)			
	Tous patients (N=280)	Tous patients excepté ceux avec aphasie sévère (N=258)	Tous patients avec un IC (N=251)	Tous patients avec un IC excepté ceux avec aphasie sévère (N=235)
Sexe féminin	1,62 (0,89-2,95)	1,81 (0,93-3,54)	2,38 (1,22-4,63) †	2,30 (1,10-4,78) †
Age > 60 ans	1,05 (0,58-1,90)	0,77 (0,4039-1,50)	1,05 (0,54-2,04)	0,93 (0,45-1,93)
Antécédent de dépression	2,88 (1,46-5,67) ‡	2,87 (1,32-6,24) †	3,55 (1,71-7,38) ‡	4,13 (1,77-9,61) ‡
Score de Rankin > 2 à la sortie	2,05 (1,05-3,99) †	2,29 (1,04-5,06) †	1,64 (0,77-3,52)	2,41 (1,00-5,81) †
Lésion caudée et/ou lenticulaire gauche	2,48 (1,09-5,64) †	3,59 (1,30-9,94) †	2,97 (1,19-7,40) †	4,96 (1,61-15,25) ‡
Pleurs pathologiques	1,47 (0,55-3,92)	1,56 (0,49-4,95)	2,48 (0,85-7,21)	2,67 (0,75-9,58)
Autre maladie chronique concomitante§		1,72 (0,73-4,06)		1,42 (0,56-3,64)
Exposition à des EV dans le mois précédant l'AVC		1,90 (0,85-4,25)		2,32 (1,00-5,42)

* Facteurs avec un $P<0.10$ dans l'analyse univariée et analysés dans les modèles logistiques multivariés ci-dessus (Tableau II.1.3)

§ Ayant un retentissement physique et/ou psychologique ressenti par le patient

† $P<0.05$

‡ $P<0.01$

Tableau II.1.5 – Proportion de patients ayant développé une dépression ou une dépression nécessitant un traitement antidépresseur dans les 6 mois suivant l'AVC

	Dépression totale		Dépression ayant nécessité un traitement antidépresseur	
	% de patients ayant au moins 1 facteur prédictif	% de patients déprimés identifiés	% de patients ayant au moins 1 facteur prédictif	% de patients déprimés identifiés
Tous patients (N=280)	40	63	44	71
Tous patients excepté ceux ayant une aphasie sévère (N=258)	40	66	40	67
Tous patients avec un IC (N=251)	59	84	56	85
Tous patients avec un IC excepté ceux avec une aphasie sévère (N=235)	67	91	61	88

Discussion et perspectives

Les questions soulevées dans ce travail de thèse étaient les suivantes :

- les évènements de vie peuvent-ils précipiter la survenue d'un infarctus cérébral ?
- les évènements de vie sont-ils des facteurs prédictifs de dépression post-AVC ?

Nous avons utilisé plusieurs méthodes de l'épidémiologie clinique pour répondre à ces questions.

- Une revue systématique nous a permis d'identifier 12 facteurs déclenchants potentiels d'infarctus cérébral: abus d'alcool, infection/inflammation, détresse psychologique, date d'anniversaire de naissance, émotions négatives, émotions positives, épisode de colère, sursaut en réponse à la surprise, exercice physique intense, repas inhabituellement copieux, consommation de drogues et évènements de vie.
- Une étude cas-croisé nichée dans une cohorte a permis de montrer une association entre l'exposition à des évènements de vie dans le mois ou la semaine précédent et la survenue d'un infarctus cérébral.
- Une étude prospective consacrée aux facteurs prédictifs de dépression post-AVC nous a également permis de montrer une association entre l'exposition à des évènements de vie dans le mois précédent et le risque de dépression post-AVC.

Les limites et points forts des travaux présentés ont été abordés dans la discussion de chacun des articles. Nous envisagerons ici les difficultés d'étude des évènements de vie comme facteurs déclenchants des infarctus cérébraux et prédictifs de dépression post-AVC.

Définition des événements de vie. Il existe une grande variabilité entre les questionnaires d'événements de vie quant aux événements considérés comme potentiellement « pathogènes »

et à la définition précise des évènements de vie.[156] Ainsi, dans l'IRLE,[93] contrairement à des questionnaires fermés,[157] les patients ont la possibilité de considérer comme évènements de vie, des évènements « stressants » qui ne sont pas listés dans le questionnaire (Tableau I.2.1).[93] De ce fait, les résultats obtenus concernant l'association entre l'exposition à des événements de vie et la pathologie étudiée pourraient varier selon le questionnaire utilisé. Il n'existe pas non plus de définition précise de la durée d'un événement de vie. Certains évènements (ex : maladie, deuil) dont les effets peuvent durer plusieurs semaines ou mois sont considérés comme des évènements de vie. Ce problème rencontré dans de nombreux questionnaires (ex : SRE, IRLE)[93, 157] a été pris en compte dans la « Life Events and Difficulties Schedule » (LEDS)[114] qui introduit la notion de « difficultés majeures » correspondant à des situations difficiles, d'une durée d'au moins 4 semaines, pouvant avoir un rôle en elles-mêmes ou contribuer à déterminer l'impact d'autres évènements de vie.[156] L'évaluation de la sévérité des évènements de vie est un autre point fondamental. Historiquement, cette évaluation était basée sur une approche quantitative prenant en compte le changement introduit par un évènement sur la vie des sujets (valeur quantitative prédéfinie attribuée à chaque évènement de vie).[157] Cette approche a rapidement montré ses limites et les questionnaires développés plus récemment ont plutôt privilégié une approche qualitative qui prend en compte l'impact ou le retentissement affectif d'un événement au moment de sa survenue, tel qu'il est perçu par le patient ou l'enquêteur.[156] Dans l'IRLE, la sévérité des évènements de vie est seulement cotée par l'enquêteur qui évalue le degré d'impact désagréable/négatif d'un évènement de vie en tenant compte de sa nature et des circonstances particulières, mais sans prendre en compte la perception par le patient de la sévérité de cet événement.[93] Cependant, il est peu probable que l'enquêteur ne soit pas influencé par la perception de la sévérité de l'évènement de vie par le patient. De plus, la perception d'un évènement de vie par le patient est également dépendante du contexte (ex : support social), du

terrain (ex : type de personnalité) mais aussi des capacités à faire face (stratégies de « coping »). La prise en compte de ces multiples dimensions semble indispensable dans l'évaluation de la sévérité des évènements de vie.[158] Une autre façon d'évaluer la sévérité des évènements de vie a été développée spécifiquement dans la LEDS.[114] Les évènements de vie sont évalués de manière collégiale par des personnes formées. La cotation de la sévérité est à la fois qualitative et quantitative, à partir d'un glossaire regroupant de nombreux exemples d'évènements et de difficultés de vie et prend aussi en compte de nombreuses dimensions liées à l'évènement de vie et au sujet.[159]

Biais d'identification des évènements de vie. Le principal type d'erreur pouvant biaiser les résultats est la perte d'information liée à l'oubli. Cependant, cet oubli principalement corrélé au temps écoulé entre l'évènement de vie et l'entretien (« fall-off ») est considéré comme négligeable dans les 6 mois précédant l'entretien,[111, 112] lorsqu'on choisit un entretien par un enquêteur plutôt qu'un auto-questionnaire[113] et épargne habituellement les évènements de vie saillants ou sévères.[111, 112] Les autres types d'erreur de rappel que l'on peut rencontrer sont la tendance des patients à classer les évènements de vie lointains comme plus proches dans le temps de l'évènement étudié (« telescoping ») ou un excès de mémorisation d'évènements de vie récents quand le patient est interrogé très tôt (« over-reporting »).[103] Nous avons constaté dans notre étude une interaction entre l'effet des évènements de vie et le délai entre le début de l'infarctus cérébral et l'entretien, qui pourrait être expliquée par un phénomène d'« over-reporting » (les sujets interrogés tôt rapportant plus d'évènements de vie). En effet, aucune des analyses prenant en compte les caractéristiques des patients (humeur dépressive, sévérité de l'AVC, troubles cognitifs) ou la nature des évènements de vie (ex : catégorie *divers*) ne permettaient d'expliquer à elle seule cette interaction. Ce résultat, qui n'a jamais été rapporté,

nécessite de plus amples investigations (ex : étude test-retest) et devrait être pris en compte dans les futures études dans ce domaine.

Parmi les questionnaires d'évènements de vie, la LEDS semble offrir les meilleures qualités psychométriques,[160] mais elle nécessite une formation, un temps de passation supérieur aux autres questionnaires et une évaluation collégiale des évènements de vie. Dans notre étude, nous avons choisi d'utiliser un autre questionnaire, l'IRLE,[93] car il convient à l'étude de l'association entre les évènements de vie et la survenue des pathologies somatiques (ex : infarctus du myocarde). De plus, la lourdeur d'utilisation de la LEDS n'était pas adaptée à notre travail compte tenu des nombreux autres questionnaires nécessaires pour répondre aux nombreux autres objectifs de cette étude.

Définition de la période à risque. La période à risque correspond à l'intervalle de temps démarrant au début de l'exposition à un évènement de vie et pendant lequel il existe une augmentation du risque de la maladie étudiée.[16] Sa durée varie probablement de façon importante en fonction de nombreux facteurs, comme le caractère aigu (ex : AVC, infarctus du myocarde) ou chronique (ex : dépression, cancer) de la pathologie étudiée. Ainsi, les périodes à risque utilisées dans les études sur les infarctus du myocarde sont relativement courtes (ex : 24 heures, quelques semaines),[7, 18] alors que dans les études sur la dépression, ces périodes à risques sont plus longues (ex : 6, 12 mois).[12, 27] Dans le cas particulier des infarctus cérébraux, leur grande hétérogénéité physiopathologique (ex : origine cardio-embolique, maladie des petites artères, dissection) est aussi susceptible de faire varier la durée de la période à risque. Enfin, la nature et la durée des évènements de vie étudiés (ex : deuil, dispute, stress au travail) pourrait également influencer la durée de cette période à risque.[18, 161] Une meilleure connaissance des liens physiopathologiques entre les événements de vie et la survenue d'une maladie permettrait de formuler des hypothèses sur la durée exacte de la

période à risque. En effet, certains évènements de vie pourraient exercer un effet bref, unique et transitoire sur les processus physiopathologiques, alors que d'autres pourraient agir à différentes étapes physiopathologiques et sur une période de temps plus prolongé.[89]

Dessin de l'étude. La plupart des études sur les facteurs déclenchants des infarctus cérébraux ont utilisé une approche cas-témoin.[89] On considère cependant aujourd'hui que l'approche cas-croisé est la méthode de référence pour étudier les facteurs pouvant précipiter la survenue d'un événement aigu.[25] Les patients étant leurs propres témoins, elle présente l'avantage par rapport aux études cas-témoins d'écarter les biais de sélection et de confusion.[26] L'approche cas-croisé ne permet cependant pas d'exclure la possibilité d'un biais de confusion pour les facteurs qui varient dans le temps (ex : changement de saison).[162] De plus, comme dans les études cas-témoins, il existe toujours la possibilité d'un biais de rappel.[162] Enfin, les difficultés pour déterminer le début et/ou la fin exacte d'une exposition à certains facteurs (ex : infection, évènements de vie) peuvent aussi constituer une faiblesse de l'approche cas-croisé.

Perspectives

- *Evènement de vie et infarctus cérébral*

S'il n'existe pas à ce jour d'application clinique directe de ce travail, l'étude des facteurs déclenchants des infarctus cérébraux et en particulier du rôle des évènements de vie, pourrait permettre de mieux connaître les mécanismes physiopathologiques conduisant au déclenchement d'un infarctus cérébral et ainsi d'envisager des stratégies préventives à court terme.

Les résultats de ce travail doivent encourager le développement de plusieurs axes de recherche. De nouvelles études sur les évènements de vie, en tant que facteurs déclenchants

des infarctus cérébraux, sont nécessaires pour confirmer nos résultats. Ces futures études devront utiliser des méthodes variées (ex : cas-croisé, cohorte) et choisir un questionnaire d'évènements de vie ayant les meilleures qualités psychométriques (ex : LEDS).[114] Dans un travail exploratoire (non présenté dans cette thèse) portant sur 20 patients atteints d'une hémorragie cérébrale et inclus dans l'étude DEPRESS, nous avons aussi trouvé une association significative entre l'exposition à des évènements de vie dans le mois (OR=3,21; 1,25-8,29) ou la semaine (4,10; 1,14-14,70) précédant l'AVC et le risque d'hémorragie cérébrale. Il n'existait pas de différence significative entre les AVC ischémiques et hémorragiques (p d'interaction = 0,83). Ces résultats concernant les patients ayant une hémorragie cérébrale nécessitent d'être confirmés.

De nouvelles études devront aussi aider à mieux préciser la durée de la période à risque en se basant sur des hypothèses physiopathologiques, quantifier la sévérité des évènements de vie et identifier les sujets qui sont les plus prédisposés à un AVC (« stroke-prone state ») après l'exposition à un évènement de vie. Les mécanismes physiopathologiques conduisant au déclenchement des infarctus cérébraux devront aussi être explorés en recueillant à la phase aiguë de l'infarctus cérébral, des paramètres cliniques (ex : pression artérielle, pouls) et/ou biologiques (ex : hématocrite, cortisol, catécholamines) qui ont été incriminés dans des études expérimentales. Le développement d'une recherche préclinique, par exemple les effets d'un stress aigu répété sur des rats prédisposés à un AVC (ex : « stroke-prone rats »), pourrait aider à la compréhension des mécanismes physiopathologiques en cause.

- *Evènements de vie et dépression post-AVC*

Une application immédiate de cette recherche pourrait être de recommander aux médecins prenant en charge des patients ayant eu un AVC d'être particulièrement vigilants vis à vis de

symptômes de dépression, notamment chez les patients ayant un ou plusieurs des facteurs prédictifs identifiés dans notre étude.

De nouvelles études devront confirmer nos résultats et explorer le risque de dépression sur une période de suivi plus prolongée (ex : 12 mois). Du fait de l'importance des interactions gène-environnement dans la genèse des dépressions,[163-165] le rôle des facteurs génétiques sur le risque de dépression post-AVC devra aussi être exploré (ex : gènes codant pour le transporteur de la sérotonine ou des protéines impliquées dans la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et la neuroplasticité). Une étude complémentaire à l'étude DEPRESS est actuellement en cours pour mieux caractériser les effets des facteurs génétiques sur le risque de dépression post-AVC et rechercher une interaction entre ces facteurs génétiques et l'association entre évènements de vie et le risque de dépression post-AVC.

Les évènements de vie, ainsi que les autres facteurs prédictifs identifiés dans notre étude, devront être validés dans d'autres cohortes de patients ayant eu un AVC. Cette étape franchie, l'identification des patients à haut risque de dépression post-AVC permettra d'envisager la mise en place d'un essai contrôlé randomisé visant à démontrer le bénéfice d'une stratégie préventive dans une population ciblée. La réalisation de cet essai thérapeutique est encouragée par les résultats de l'étude FLAME (Fluoxétine vs Placebo) qui, bien que ne s'adressant pas à des patients déprimés, a prouvé le bénéfice de la prise précoce d'un traitement antidépresseur à la fois sur l'évolution du score MADRS (échelle de dépression) et la récupération neurologique (score de rankin), suggérant qu'une partie des bénéfices observés sur la récupération neurologique puissent être liés à un effet antidépresseur propre.[166]

Références

1. The world health report 2000. *WHO (Geneva)*. 2000
2. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lloyd-Jones D, McDermott M, Meigs J, Moy C, Nichol G, O'Donnell CJ, Roger V, Rumsfeld J, Sorlie P, Steinberger J, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Hong Y. Heart disease and stroke statistics--2007 update: A report from the american heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation*. 2007;115:e69-171
3. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, Zheng ZJ, Flegal K, O'Donnell C, Kittner S, Lloyd-Jones D, Goff DC, Jr., Hong Y, Adams R, Friday G, Furie K, Gorelick P, Kissela B, Marler J, Meigs J, Roger V, Sidney S, Sorlie P, Steinberger J, Wasserthiel-Smoller S, Wilson M, Wolf P. Heart disease and stroke statistics--2006 update: A report from the american heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation*. 2006;113:e85-151
4. Centers for disease control and prevention (cdc). Prevalence of disabilities and associated health conditions among adults: United states, 1999. *MMWR*. 2000;50:120-125
5. Leys D, Henon H, Mackowiak-Cordoliani MA, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4:752-759
6. Hackett ML, Anderson CS. Frequency, management, and predictors of abnormal mood after stroke: The auckland regional community stroke (arcos) study, 2002 to 2003. *Stroke*. 2006;37:2123-2128
7. Connolly J. Life events before myocardial infarction. *J Human Stress*. 1976;2:3-17
8. Magni G, Corfini A, Berto F, Rizzardo R, Bombardelli S, Miraglia G. Life events and myocardial infarction. *Aust N Z J Med*. 1983;13:257-260
9. Rahe RH, Romo M, Bennett L, Siltanen P. Recent life changes, myocardial infarction, and abrupt coronary death. Studies in helsinki. *Arch Intern Med*. 1974;133:221-228
10. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, Blackett KN, Sitthi-amorn C, Sato H, Yusuf S. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the interheart study): Case-control study. *Lancet*. 2004;364:953-962
11. Corruble E, Falissard B, Gorwood P. Life events exposure before a treated major depressive episode depends on the number of past episodes. *Eur Psychiatry*. 2006;21:364-366
12. Mitchell PB, Parker GB, Gladstone GL, Wilhelm K, Austin MP. Severity of stressful life events in first and subsequent episodes of depression: The relevance of depressive subtype. *J Affect Disord*. 2003;73:245-252
13. Macko RF, Ameriso SF, Barndt R, Clough W, Weiner JM, Fisher M. Precipitants of brain infarction. Roles of preceding infection/inflammation and recent psychological stress. *Stroke*. 1996;27:1999-2004
14. Morris PL, Robinson RG, Raphael B, Samuels J, Molloy P. The relationship between risk factors for affective disorder and poststroke depression in hospitalised stroke patients. *Aust N Z J Psychiatry*. 1992;26:208-217
15. Bouyer J. *Méthodes statistiques médecine biologie*. 2000.
16. Tofler GH, Muller JE. Triggering of acute cardiovascular disease and potential preventive strategies. *Circulation*. 2006;114:1863-1872

17. Falger PR, Schouten EG. Exhaustion, psychological stressors in the work environment, and acute myocardial infarction in adult men. *J Psychosom Res*. 1992;36:777-786
18. Moller J, Theorell T, de Faire U, Ahlbom A, Hallqvist J. Work related stressful life events and the risk of myocardial infarction. Case-control and case-crossover analyses within the stockholm heart epidemiology programme (sheep). *J Epidemiol Community Health*. 2005;59:23-30
19. Rafanelli C, Roncuzzi R, Milaneschi Y, Tomba E, Colistro MC, Pancaldi LG, Di Pasquale G. Stressful life events, depression and demoralization as risk factors for acute coronary heart disease. *Psychother Psychosom*. 2005;74:179-184
20. Rozanski A, Bairey CN, Krantz DS, Friedman J, Resser KJ, Morell M, Hilton-Chalfen S, Hestrin L, Bietendorf J, Berman DS. Mental stress and the induction of silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1988;318:1005-1012
21. Tennant CC, Palmer KJ, Langeluddecke PM, Jones MP, Nelson G. Life event stress and myocardial reinfarction: A prospective study. *Eur Heart J*. 1994;15:472-478
22. Grau AJ, Buggle F, Becher H, Zimmermann E, Spiel M, Fent T, Maiwald M, Werle E, Zorn M, Hengel H, Hacke W. Recent bacterial and viral infection is a risk factor for cerebrovascular ischemia: Clinical and biochemical studies. *Neurology*. 1998;50:196-203
23. Hillbom M, Numminen H, Juvela S. Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke. *Stroke*. 1999;30:2307-2312
24. Koton S, Tanne D, Bornstein NM, Green MS. Triggering risk factors for ischemic stroke: A case-crossover study. *Neurology*. 2004;63:2006-2010
25. Maclure M. The case-crossover design: A method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol*. 1991;133:144-153
26. Maclure M, Mittleman MA. Should we use a case-crossover design? *Annu Rev Public Health*. 2000;21:193-221
27. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry*. 1999;156:837-841
28. Whyte EM, Mulsant BH. Post stroke depression: Epidemiology, pathophysiology, and biological treatment. *Biol Psychiatry*. 2002;52:253-264
29. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, DeGraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL. Primary prevention of ischemic stroke: A guideline from the american heart association/american stroke association stroke council: Cosponsored by the atherosclerotic peripheral vascular disease interdisciplinary working group; cardiovascular nursing council; clinical cardiology council; nutrition, physical activity, and metabolism council; and the quality of care and outcomes research interdisciplinary working group. *Circulation*. 2006;113:e873-923
30. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusoff K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the interstroke study): A case-control study. *Lancet*. 2010
31. Muller JE, Abela GS, Nesto RW, Tofler GH. Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: The lexicon of a new frontier. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:809-813

32. Stergiou GS, Vemmos KN, Pliarchopoulou KM, Synetos AG, Roussias LG, Mountokalakis TD. Parallel morning and evening surge in stroke onset, blood pressure, and physical activity. *Stroke*. 2002;33:1480-1486
33. Stone PH. Triggering myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351:1716-1718
34. Strike PC, Perkins-Porras L, Whitehead DL, McEwan J, Steptoe A. Triggering of acute coronary syndromes by physical exertion and anger: Clinical and sociodemographic characteristics. *Heart*. 2006;92:1035-1040
35. Moller J, Ahlbom A, Hulting J, Diderichsen F, de Faire U, Reuterwall C, Hallqvist J. Sexual activity as a trigger of myocardial infarction. A case-crossover analysis in the stockholm heart epidemiology programme (sheep). *Heart*. 2001;86:387-390
36. Clayton TC, Thompson M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: Case-control study through a general practice database. *Eur Heart J*. 2008;29:96-103
37. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med*. 2004;351:2611-2618
38. Culic V, Eterovic D, Miric D. Meta-analysis of possible external triggers of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2005;99:1-8
39. Elkind MS. Why now? Moving from stroke risk factors to stroke triggers. *Curr Opin Neurol*. 2007;20:51-57
40. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting. Meta-analysis of observational studies in epidemiology (moose) group. *Jama*. 2000;283:2008-2012
41. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (strobe) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370:1453-1457
42. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst*. 1959;22:719-748
43. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7:177-188
44. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21:1539-1558
45. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj*. 2003;327:557-560
46. Higgins JP, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. *The Cochrane Collaboration*. 2008;Version 5.0.1
47. Brathen G, Brodtkorb E, Sand T, Helde G, Bovim G. Weekday distribution of alcohol consumption in norway: Influence on the occurrence of epileptic seizures and stroke? *Eur J Neurol*. 2000;7:413-421
48. Gill JS, Zezulka AV, Shipley MJ, Gill SK, Beevers DG. Stroke and alcohol consumption. *N Engl J Med*. 1986;315:1041-1046
49. Gorelick PB, Rodin MB, Langenberg P, Hier DB, Costigan J, Gomez I, Spontak S. Is acute alcohol ingestion a risk factor for ischemic stroke? Results of a controlled study in middle-aged and elderly stroke patients at three urban medical centers. *Stroke*. 1987;18:359-364
50. Haapaniemi H, Hillbom M, Juvela S. Lifestyle-associated risk factors for acute brain infarction among persons of working age. *Stroke*. 1997;28:26-30

51. Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson CS, Stewart-Wynne EG. The role of lifestyle factors in the etiology of stroke. A population-based case-control study in perth, western australia. *Stroke*. 1994;25:51-59
52. Malarcher AM, Giles WH, Croft JB, Wozniak MA, Wityk RJ, Stolley PD, Stern BJ, Sloan MA, Sherwin R, Price TR, Macko RF, Johnson CJ, Earley CJ, Buchholz DW, Kittner SJ. Alcohol intake, type of beverage, and the risk of cerebral infarction in young women. *Stroke*. 2001;32:77-83
53. Marini C, Carolei A, Roberts RS, Prencipe M, Gandolfo C, Inzitari D, Landi G, De Zanche L, Scoditti U, Fieschi C. Focal cerebral ischemia in young adults: A collaborative case-control study. The national research council study group. *Neuroepidemiology*. 1993;12:70-81
54. Syrjanen J, Valtonen VV, Iivanainen M, Kaste M, Huttunen JK. Preceding infection as an important risk factor for ischaemic brain infarction in young and middle aged patients. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296:1156-1160
55. You RX, McNeil JJ, O'Malley HM, Davis SM, Thrift AG, Donnan GA. Risk factors for stroke due to cerebral infarction in young adults. *Stroke*. 1997;28:1913-1918
56. Bova IY, Bornstein NM, Korczyn AD. Acute infection as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke*. 1996;27:2204-2206
57. Grau AJ, Buggle F, Heindl S, Steichen-Wiehn C, Banerjee T, Maiwald M, Rohlfs M, Suhr H, Fiehn W, Becher H, et al. Recent infection as a risk factor for cerebrovascular ischemia. *Stroke*. 1995;26:373-379
58. Nagaraja D, Christopher R, Tripathi M, Kumar MV, Valli ER, Patil SA. Preceding infection as a risk factor of stroke in the young. *J Assoc Physicians India*. 1999;47:673-675
59. Nencini P, Sarti C, Innocenti R, Pracucci G, Inzitari D. Acute inflammatory events and ischemic stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis*. 2003;15:215-221
60. Paganini-Hill A, Lozano E, Fischberg G, Perez Barreto M, Rajamani K, Ameriso SF, Heseltine PN, Fisher M. Infection and risk of ischemic stroke: Differences among stroke subtypes. *Stroke*. 2003;34:452-457
61. Pinol-Ripoll G, de la Puerta I, Santos S, Purroy F, Mostacero E. Chronic bronchitis and acute infections as new risk factors for ischemic stroke and the lack of protection offered by the influenza vaccination. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26:339-347
62. Zurru MC, Alonzo C, Brescacin L, Romano M, Camera LA, Waisman G, Cristiano E, Ovbiagele B. Recent respiratory infection predicts atherothrombotic stroke: Case-control study in a buenos aires healthcare system. *Stroke*. 2009;40:1986-1990
63. Yoo SH, Yun SC, Kang DW, Kwon SU, Koh JY, Kim JS. Trigger factors among different stroke subtypes: A case-crossover study. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:70
64. Saposnik G, Baibergenova A, Dang J, Hachinski V. Does a birthday predispose to vascular events? *Neurology*. 2006;67:300-304
65. Petitti DB, Sidney S, Quesenberry C, Bernstein A. Stroke and cocaine or amphetamine use. *Epidemiology*. 1998;9:596-600
66. Qureshi AI, Akbar MS, Czander E, Safdar K, Janssen RS, Frankel MR. Crack cocaine use and stroke in young patients. *Neurology*. 1997;48:341-345
67. Jackson R, Scragg R, Beaglehole R. Does recent alcohol consumption reduce the risk of acute myocardial infarction and coronary death in regular drinkers? *Am J Epidemiol*. 1992;136:819-824
68. Greenspon AJ, Schaal SF. The "Holiday heart": Electrophysiologic studies of alcohol effects in alcoholics. *Ann Intern Med*. 1983;98:135-139
69. Lip GY, Beevers DG, Singh SP, Watson RD. Abc of atrial fibrillation. Aetiology, pathophysiology, and clinical features. *Bmj*. 1995;311:1425-1428

70. Maki T, Toivonen L, Koskinen P, Naveri H, Harkonen M, Leinonen H. Effect of ethanol drinking, hangover, and exercise on adrenergic activity and heart rate variability in patients with a history of alcohol-induced atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1998;82:317-322
71. McKenna CJ, Codd MB, McCann HA, Sugrue DD. Alcohol consumption and idiopathic dilated cardiomyopathy: A case control study. *Am Heart J*. 1998;135:833-837
72. Hillbom M, Numminen H. Alcohol and stroke: Pathophysiologic mechanisms. *Neuroepidemiology*. 1998;17:281-287
73. Mazzaglia G, Britton AR, Altmann DR, Chenet L. Exploring the relationship between alcohol consumption and non-fatal or fatal stroke: A systematic review. *Addiction*. 2001;96:1743-1756
74. Numminen H, Syrjala M, Benthin G, Kaste M, Hillbom M. The effect of acute ingestion of a large dose of alcohol on the hemostatic system and its circadian variation. *Stroke*. 2000;31:1269-1273
75. Mukamal KJ, Jadhav PP, D'Agostino RB, Massaro JM, Mittleman MA, Lipinska I, Sutherland PA, Matheney T, Levy D, Wilson PW, Ellison RC, Silbershatz H, Muller JE, Tofler GH. Alcohol consumption and hemostatic factors: Analysis of the framingham offspring cohort. *Circulation*. 2001;104:1367-1373
76. Grau AJ, Fischer B, Barth C, Ling P, Lichy C, Buggle F. Influenza vaccination is associated with a reduced risk of stroke. *Stroke*. 2005;36:1501-1506
77. Brassard P, Bourgault C, Brophy J, Kezouh A, Suissa S. Antibiotics in primary prevention of stroke in the elderly. *Stroke*. 2003;34:e163-166
78. Emsley HC, Hopkins SJ. Acute ischaemic stroke and infection: Recent and emerging concepts. *Lancet Neurol*. 2008;7:341-353
79. Fernandez-Concepcion O, Verdecie-Feria O, Chavez-Rodriguez L, Alvarez-Gonzalez MA, Fiallo-Sanchez MC. [type a behaviour and life events as risk factors for cerebral infarct]. *Rev Neurol*. 2002;34:622-627
80. House A, Dennis M, Mogridge L, Hawton K, Warlow C. Life events and difficulties preceding stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53:1024-1028
81. Tao JS, Han MF, He QY. Correlation of cerebral ischemic stroke with life events. *Chinese journal of clinical rehabilitation*. 2004;8:606-607
82. Carasso R, Yehuda S, Ben-Uriah Y. Personality type, life events and sudden cerebrovascular attack. *Int J Neurosci*. 1981;14:223-225
83. Kornerup H, Osler M, Boysen G, Barefoot J, Schnohr P, Prescott E. Major life events increase the risk of stroke but not of myocardial infarction: Results from the copenhagen city heart study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:113-118
84. Oskouei DS, Sadeghi-bazargani H, Mohammadzadeh L. Can experiencing stressful life events be a risk factor of stroke? *J Med Sci*. 2009;9:280-283
85. Paschalis C, Lekka NP, Polychronopoulos P, Spilioti M, Triccas G, Papapetropoulos T. The association of stroke with life events. *Cerebrovasc Dis*. 1991;1:223-226
86. Egger M, Schneider M, Davey Smith G. Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. *Bmj*. 1998;316:140-144
87. Austin H, Hill HA, Flanders WD, Greenberg RS. Limitations in the application of case-control methodology. *Epidemiol Rev*. 1994;16:65-76
88. Egger M, Smith GD. Bias in location and selection of studies. *Bmj*. 1998;316:61-66
89. Guiraud V, Amor MB, Mas JL, Touze E. Triggers of ischemic stroke: A systematic review. *Stroke*. 2010;41:2669-2677

90. NICE. Alzheimer's disease – donepezil, rivastigmine and galantamine. *London, UK: NICE Tehnology Appraisal Guidance-No 192001 http://www.nice.org.uk/ (accessed February 24, 2006)*. 2006
91. Borod J, Goodglass H, Kaplan E. Normative data on the boston diagnostic aphasia examination, parietal lobe battery and boston naming test. *Journal of Clinical Neuropsychology*. 1980;2:209-216
92. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. Toast. Trial of org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41
93. Paykel ES. The interview for recent life events. *Psychol Med*. 1997;27:301-310
94. Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the nih stroke scale. *Arch Neurol*. 1989;46:660-662
95. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-198
96. Godefroy O, Fickl A, Roussel M, Auribault C, Bugnicourt JM, Lamy C, Canaple S, Petitnicolas G. Is the montreal cognitive assessment superior to the mini-mental state examination to detect poststroke cognitive impairment? A study with neuropsychological evaluation. *Stroke*. 2011;42:1712-1716
97. Lecrubier Y, Sheehan DV, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Sheehan KH, Janavs J, Dunbar GC. The mini international neuropsychiatric inreview (m.I.N.I), a short diagnostic interview : Reliability and validity according to the cidi. *European Psychiatry*. 1997;12:224-231
98. Brevick JI, Dalgard OS. The health profile inventory. 1996
99. Brugha T, Bebbington P, Tennant C, Hurry J. The list of threatening experiences: A subset of 12 life event categories with considerable long-term contextual threat. *Psychol Med*. 1985;15:189-194
100. Paykel ES, McGuiness B, Gomez J. An anglo-american comparison of the scaling of life events. *Br J Med Psychol*. 1976;49:237-247
101. Mittleman MA, Maclure M, Robins JM. Control sampling strategies for case-crossover studies: An assessment of relative efficiency. *Am J Epidemiol*. 1995;142:91-98
102. Abel GA, Chen X, Boden-Albala B, Sacco RL. Social readjustment and ischemic stroke: Lack of an association in a multiethnic population. *Neuroepidemiology*. 1999;18:22-31
103. Pachana NA, Brilleman SL, Dobson AJ. Reporting of life events over time: Methodological issues in a longitudinal sample of women. *Psychol Assess*. 2011;23:277-281
104. Elkind MS, Carty CL, O'Meara ES, Lumley T, Lefkowitz D, Kronmal RA, Longstreth WT, Jr. Hospitalization for infection and risk of acute ischemic stroke: The cardiovascular health study. *Stroke*. 2011;42:1851-1856
105. Kajantie E, Phillips DI. The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31:151-178
106. Everson SA, Lynch JW, Kaplan GA, Lakka TA, Sivenius J, Salonen JT. Stress-induced blood pressure reactivity and incident stroke in middle-aged men. *Stroke*. 2001;32:1263-1270
107. Jern C, Eriksson E, Tengborn L, Risberg B, Wadenvik H, Jern S. Changes of plasma coagulation and fibrinolysis in response to mental stress. *Thromb Haemost*. 1989;62:767-771

108. Muldoon MF, Herbert TB, Patterson SM, Kameneva M, Raible R, Manuck SB. Effects of acute psychological stress on serum lipid levels, hemoconcentration, and blood viscosity. *Arch Intern Med*. 1995;155:615-620
109. Levine SP, Towell BL, Suarez AM, Knieriem LK, Harris MM, George JN. Platelet activation and secretion associated with emotional stress. *Circulation*. 1985;71:1129-1134
110. Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, Mullen MJ, Oakley G, Taylor M, O'Connor G, Betteridge J, Klein N, Steptoe A, Deanfield JE. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation*. 2000;102:2473-2478
111. Brown GW, Harris T. Fall-off in the reporting of life events. *Soc Psychiatry*. 1982;17:23-28
112. Paykel ES. Methodological aspects of life events research. *J Psychosom Res*. 1983;27:341-352
113. Glickman L, Hubbard M, Liveright T, Valciukas JA. Fall-off in reporting life events: Effects of life change, desirability, and anticipation. *Behav Med*. 1990;16:31-38
114. Brown GW, Harris TO. *Life events and illness*. London: The Guilford Press; 1989.
115. Raphael KG, Cloitre M. Does mood-congruence or causal search govern recall bias? A test of life event recall. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:555-564
116. Simons AD, Angell KL, Monroe SM, Thase ME. Cognition and life stress in depression: Cognitive factors and the definition, rating, and generation of negative life events. *J Abnorm Psychol*. 1993;102:584-591
117. Gainotti G, Antonucci G, Marra C, Paolucci S. Relation between depression after stroke, antidepressant therapy, and functional recovery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71:258-261
118. Vataja R, Pohjasvaara T, Mantyla R, Ylikoski R, Leskela M, Kalska H, Hietanen M, Juhani Aronen H, Salonen O, Kaste M, Leppavuori A, Erkinjuntti T. Depression-executive dysfunction syndrome in stroke patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13:99-107
119. Verdelho A, Henon H, Lebert F, Pasquier F, Leys D. Depressive symptoms after stroke and relationship with dementia: A three-year follow-up study. *Neurology*. 2004;62:905-911
120. House A, Knapp P, Bamford J, Vail A. Mortality at 12 and 24 months after stroke may be associated with depressive symptoms at 1 month. *Stroke*. 2001;32:696-701
121. Hackett ML, Anderson CS, House AO, Xia J. Interventions for treating depression after stroke. *Stroke*. 2009
122. Hackett ML, Anderson CS, House AO, Halteh C. Interventions for preventing depression after stroke. *Stroke*. 2009
123. Hackett ML, Anderson CS. Predictors of depression after stroke: A systematic review of observational studies. *Stroke*. 2005;36:2296-2301
124. Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, Rao K, Price TR. Mood disorders in stroke patients. Importance of location of lesion. *Brain*. 1984;107 (Pt 1):81-93
125. Robinson RG, Starr LB, Lipsey JR, Rao K, Price TR. A two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: Dynamic changes in associated variables over the first six months of follow-up. *Stroke*. 1984;15:510-517
126. Starkstein SE, Bryer JB, Berthier ML, Cohen B, Price TR, Robinson RG. Depression after stroke: The importance of cerebral hemisphere asymmetries. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1991;3:276-285
127. Carson AJ, MacHale S, Allen K, Lawrie SM, Dennis M, House A, Sharpe M. Depression after stroke and lesion location: A systematic review. *Lancet*. 2000;356:122-126

128. Nishiyama Y, Komaba Y, Ueda M, Nagayama H, Amemiya S, Katayama Y. Early depressive symptoms after ischemic stroke are associated with a left lenticulocapsular area lesion. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010;19:184-189
129. Vataja R, Leppavuori A, Pohjasvaara T, Mantyla R, Aronen HJ, Salonen O, Kaste M, Erkinjuntti T. Poststroke depression and lesion location revisited. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004;16:156-162
130. Vataja R, Pohjasvaara T, Leppavuori A, Mantyla R, Aronen HJ, Salonen O, Kaste M, Erkinjuntti T. Magnetic resonance imaging correlates of depression after ischemic stroke. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:925-931
131. Jorm AF, Jacomb PA. The informant questionnaire on cognitive decline in the elderly (iqcode): Socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med*. 1989;19:1015-1022
132. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The barthel index. *Md State Med J*. 1965;14:61-65
133. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19:604-607
134. Andersen G, Vestergaard K, Ingemann-Nielsen M, Lauritzen L. Risk factors for post-stroke depression. *Acta Psychiatr Scand*. 1995;92:193-198
135. Carota A, Berney A, Aybek S, Iaria G, Staub F, Ghika-Schmid F, Annable L, Guex P, Bogousslavsky J. A prospective study of predictors of poststroke depression. *Neurology*. 2005;64:428-433
136. Tatemichi TK, Foulkes MA, Mohr JP, Hewitt JR, Hier DB, Price TR, Wolf PA. Dementia in stroke survivors in the stroke data bank cohort. Prevalence, incidence, risk factors, and computed tomographic findings. *Stroke*. 1990;21:858-866
137. Scheltens P, Erkinjunti T, Leys D, Wahlund LO, Inzitari D, del Ser T, Pasquier F, Barkhof F, Mantyla R, Bowler J, Wallin A, Ghika J, Fazekas F, Pantoni L. White matter changes on ct and mri: An overview of visual rating scales. European task force on age-related white matter changes. *Eur Neurol*. 1998;39:80-89
138. Williams LS, Brizendine EJ, Plue L, Bakas T, Tu W, Hendrie H, Kroenke K. Performance of the phq-9 as a screening tool for depression after stroke. *Stroke*. 2005;36:635-638
139. Arruda JE, Stern RA, Somerville JA. Measurement of mood states in stroke patients: Validation of the visual analog mood scales. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999;80:676-680
140. Benaim C, Cailly B, Perennou D, Pelissier J. Validation of the aphasic depression rating scale. *Stroke*. 2004;35:1692-1696
141. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62
142. American psychiatric association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: Dsm-iv-tr. Washington, dc: American psychiatric association. 2000
143. Hosmer WD, Lemeshow S. Applied logistic regression. *New York, NY: John Wiley and Sons Inc*. 1989
144. Andersen G, Vestergaard K, Riis J, Lauritzen L. Incidence of post-stroke depression during the first year in a large unselected stroke population determined using a valid standardized rating scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1994;90:190-195
145. Herrmann M, Bartels C, Schumacher M, Wallesch CW. Poststroke depression. Is there a pathoanatomic correlate for depression in the postacute stage of stroke? *Stroke*. 1995;26:850-856

146. Eriksson M, Asplund K, Glader EL, Norrving B, Stegmayr B, Terent A, Asberg KH, Wester PO. Self-reported depression and use of antidepressants after stroke: A national survey. *Stroke*. 2004;35:936-941
147. Paolucci S, Gandolfo C, Provinciali L, Torta R, Sommacal S, Toso V. Quantification of the risk of post stroke depression: The italian multicenter observational study destro. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;112:272-278
148. Pohjasvaara T, Leppavuori A, Siira I, Vataja R, Kaste M, Erkinjuntti T. Frequency and clinical determinants of poststroke depression. *Stroke*. 1998;29:2311-2317
149. Bruce ML. Psychosocial risk factors for depressive disorders in late life. *Biol Psychiatry*. 2002;52:175-184
150. Cole MG, Dendukuri N. Risk factors for depression among elderly community subjects: A systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1147-1156
151. Tang WK, Lu JY, Chen YK, Chu WC, Mok V, Ungvari GS, Wong KS. Association of frontal subcortical circuits infarcts in poststroke depression: A magnetic resonance imaging study of 591 chinese patients with ischemic stroke. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010;24:44-49
152. Narushima K, Kosier JT, Robinson RG. A reappraisal of poststroke depression, intra- and inter-hemispheric lesion location using meta-analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003;15:422-430
153. Zhang T, Jing X, Zhao X, Wang C, Liu Z, Zhou Y, Wang Y, Wang Y. A prospective cohort study of lesion location and its relation to post-stroke depression among chinese patients. *J Affect Disord*. 2011
154. Santos M, Kovari E, Gold G, Bozikas VP, Hof PR, Bouras C, Giannakopoulos P. The neuroanatomical model of post-stroke depression: Towards a change of focus? *J Neurol Sci*. 2009;283:158-162
155. Desmond DW, Remien RH, Moroney JT, Stern Y, Sano M, Williams JB. Ischemic stroke and depression. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003;9:429-439
156. Amiel-Lebigre F. Événements stressants de la vie : Méthodologie et résultats. *EMC - Psychiatrie*. 2004;1:75-86
157. Holmes TH, Rahe RH. The social readjustment rating scale. *J Psychosom Res*. 1967;11:213-218
158. Ravindran AV, Griffiths J, Waddell C, Anisman H. Stressful life events and coping styles in relation to dysthymia and major depressive disorder: Variations associated with alleviation of symptoms following pharmacotherapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1995;19:637-653
159. Brown GW, Harris TO, Eales MJ. Social factors and comorbidity of depressive and anxiety disorders. *Br J Psychiatry Suppl*. 1996:50-57
160. Gorwood P. *Mesurer les évènements de vie en psychiatrie*. Paris: Elsevier / Masson; 2004.
161. Li J, Hansen D, Mortensen PB, Olsen J. Myocardial infarction in parents who lost a child: A nationwide prospective cohort study in denmark. *Circulation*. 2002;106:1634-1639
162. Redelmeier DA, Tibshirani RJ. Interpretation and bias in case-crossover studies. *J Clin Epidemiol*. 1997;50:1281-1287
163. Fang J, Yan W, Jiang GX, Li W, Cheng Q. Serotonin transporter gene polymorphism in chinese patients with poststroke depression: A case-control study. *Stroke*.42:1461-1463

164. Kohen R, Cain KC, Mitchell PH, Becker K, Buzaitis A, Millard SP, Navaja GP, Teri L, Tirschwell D, Veith R. Association of serotonin transporter gene polymorphisms with poststroke depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65:1296-1302
165. Ramasubbu R, Tobias R, Buchan AM, Bech-Hansen NT. Serotonin transporter gene promoter region polymorphism associated with poststroke major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006;18:96-99
166. Chollet F, Tardy J, Albucher JF, Thalamas C, Berard E, Lamy C, Bejot Y, Deltour S, Jaillard A, Niclot P, Guillon B, Moulin T, Marque P, Pariente J, Arnaud C, Loubinoux I. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (flame): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2011;10:123-130

Annexes

Annexe I.1.1 Recherche électronique

Recherche Medline

(1) ("Brain Ischemia", "Stroke")

(2) ("Life Change Events", "Stress, Psychological", "Physical Exertion", "Exercise", "Emotions", "Alcohol Drinking", "Amphetamine-Related Disorders", "Cocaine-Related Disorders", "Opioid-Related Disorders", "Marijuana Abuse", "Eating", "Coitus", "Smoking", "Infection", "Inflammation")

(3) ("Letter", "Review", "Randomized Controlled Trial", "Practice Guideline", "Editorial", "Case Reports", "Clinical Trial")

(4) (1) AND (2) NOT (3)

(5) (4) Limits to : Humans, Ages ("Adolescent: 13-18 years", "Adult: 19-44 years", "Middle Aged + Aged: 45+ years", "Aged: 65+ years", "80 and over: 80+ years"), Publication Date ("1980/01/01" to "2010/06/30")

Recherche Embase

(1) ("Brain Ischemia", "Stroke")

(2) ("Life Event", "Mental Stress", "Overexertion", "Exercise", "Emotion", "Drinking Behavior", "Drug Abuse", "Cocaine", "Opiate", "Cannabis", "Eating Disorder", "Coitus", "Cigarette Smoking", "Infection", "Inflammation")

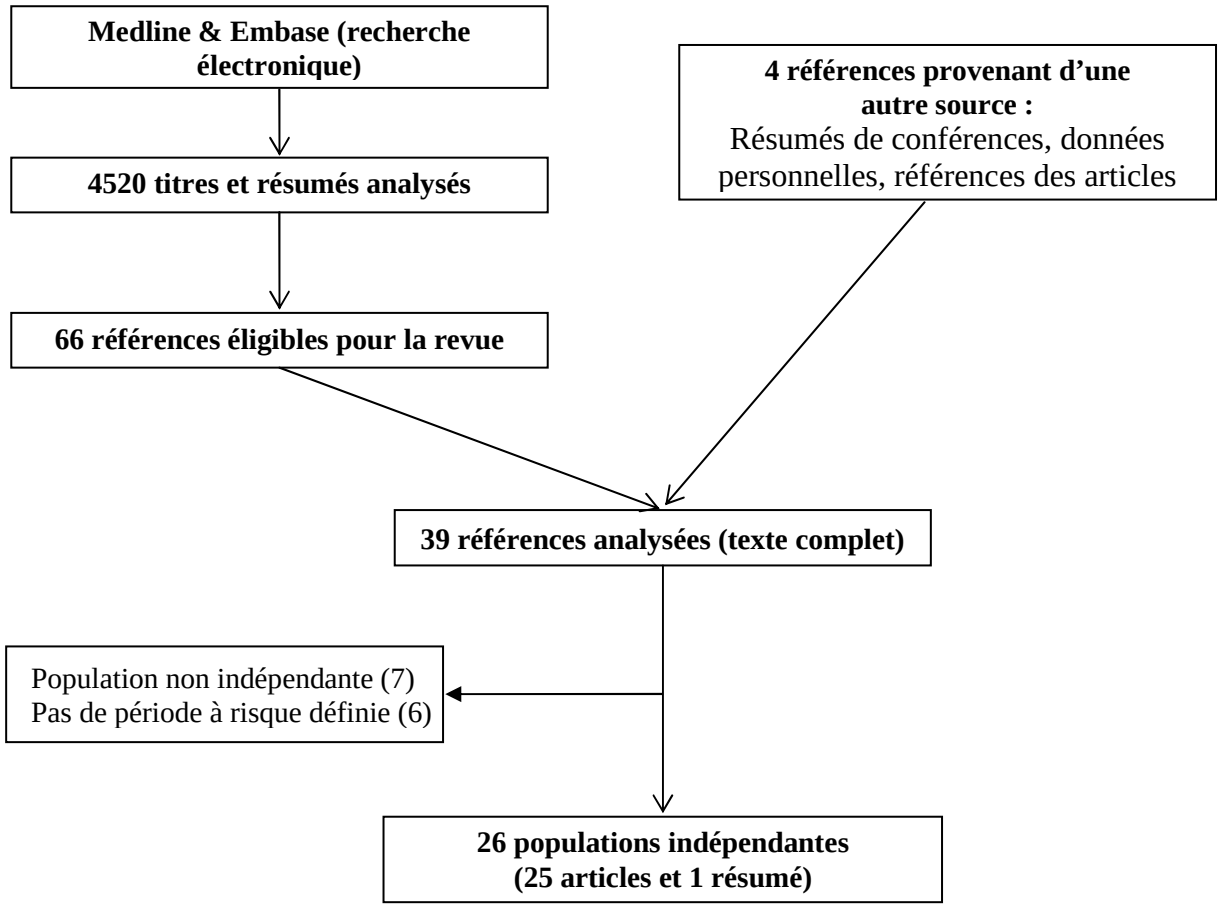
(3) (1) AND (2)

(4) (3) Limited to : Humans, Areas of Focus (Neurology and Psychiatry), Age Groups ("Adolescent", "Adult", "Aged"), Publication Year ("1980/01/01" to "2010/06/30"), Publication Types ("Article", "Short Survey")

Annexe I.1.2 Items sélectionnés pour évaluer la qualité méthodologique des études (STROBE)

Méthodes	
Déroulement	Description du cadre de l'étude, du lieu et dates pertinentes (périodes de recrutement, exposition, suivi et collecte des données)
Participants	Sources and méthodes de sélection des participants
Facteur déclechant	Définition des facteurs déclenchants (critères diagnostiques)
Source des données et mesures	a. Données sur l'exposition obtenues exclusivement à partir du patient, du patient ou des proches, ou d'une base de données b. Patients en aveugle des objectifs de l'étude c. Enquêteurs en aveugle du statut des participants (malade ou non)
Résultats	
Participants	Nombre de participants à chaque étape : potentiellement éligibles, éligibles, inclus et analysés (diagramme de flux)
Données descriptives	Caractéristiques des participants de l'étude (ex : démographiques, cliniques, sociales).
Critères de jugement	Nombres d'évènements correspondants au critère de jugement principal et nombre dans chaque groupe d'exposition.
Résultat principal	Risques bruts et ajustés et leurs intervalles de confiances à 95%.

Annexe I.1.3 Diagramme de flux



Annexe I.1.4 Synthèse de l'évaluation de la qualité méthodologique des études

Méthodes							Résultats			
	Cadre, lieu, dates pertinentes	Sources et méthodes de sélection des patients	Definitions des facteurs déclenchants	Sources des données et mesures			Diagramme de flux	Caracteristiques des patients	Nbre d'évènements et Nbre d'exposés dans chaque groupe	Rapports de risque ajusté et non ajusté
				Méthode de recueil de l'exposition au facteur déclenchant	Patients en aveugle de l'objectif de l'étude	Enquêteur en aveugle du statut				
Gill (1986)	Non	Oui	Oui	Patient ou proche	Oui	NR	Oui	Non	Oui	Oui
Gorelick (1987)	Oui	Oui	Oui	Patient	NR	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
Marini (1993)	Oui	Oui	Non	Patient	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
Jamrozik (1994)	Oui	Oui	Non	Patient ou proche	NR	NR	Non	Non	Non	Oui
Haapaniemi (1997)	Non	Oui	Oui	Patient	NR	NR	Oui	Oui	Oui	Oui
You (1997)	Oui	Oui	Non	NR	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui
Hillbom (1999)	Non	Oui	Oui	Patient	NR	NR	Oui	Oui	Oui	Oui
Bråthen (2000)	Oui	Non	Oui	Patient	NR	NR	Non	Non	Oui	Non
Malarcher (2001)	Oui	Oui	Oui	Patient ou proche	NR	NR	Oui	Oui	Oui	Oui
Syrjänen (1988)	Oui	Oui	Non	Patient ou proche	NR	NR	Non	Oui	Oui	Oui
Grau (1995)	Oui	Oui	Oui	Patient ou proche	NR	NR	Oui	Oui	Oui	Oui
Macko (1996)	Oui	Oui	Non	Patient ou proche	NR	NR	Non	Oui	Oui	Non
Bova (1996)	Oui	Non	Oui	Patient ou proche	NR	NR	Non	Oui	Oui	Non

Méthodes							Résultats			
	Cadre, lieu, dates pertinentes	Sources et méthodes de sélection des patients	Definitions des facteurs déclenchants	Sources des données et mesures			Diagramme de flux	Caracteristiques des patients	Nbre d'évènements et Nbre d'exposés dans chaque groupe	Rapports de risque ajusté et non ajusté
				Méthode de recueil de l'exposition au facteur déclenchant	Patients en aveugle	Investigateur en aveugle				
Grau (1998)	Oui	Oui	Oui	Patient ou proche	NR	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
Nagaraja (1999)	Non	Non	Oui	NR	NR	NR	Non	Non	Non	Non
Nencini (2003)	Non	Oui	Oui	Patient ou proche	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
Paganini-Hill (2003)	Oui	Non	Non	Patient ou proche	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
Clayton (2008)	Oui	Oui	Non	Base de données	NA	NA	Oui	Oui	Oui	Oui
Piñol-Ripoll (2008)	Oui	Oui	Oui	Patient ou proche	NR	NR	Non	Oui	Oui	Oui
Zurrú (2009)	Oui	Oui	Oui	NR	NR	NR	Non	Oui	Oui	Oui
Qureshi (1997)	Oui	Oui	Non	Base de données	NA	NA	Oui	Oui	Oui	Oui
Petitti (1998)	Oui	Non	Non	Patient ou proche	NR	NR	Oui	Oui	Non	Oui
Saposnik (2006)	Oui	Oui	Oui	Base de données	NA	NA	Oui	Oui	Oui	Oui
Smeeth (2004)	Oui	Non	Non	Base de données	NA	NA	Oui	Oui	Oui	Oui
Koton (2004)	Non	Oui	Oui	Patient	NR	NR	Oui	Oui	Oui	Oui
Total (%)	76	76	60	-	14	10	56	84	88	84

Annexe I.2.1 Liste des EV de la catégorie « Divers » (item 64 de l'IRLE)

Ami proche à un cancer
A reçu une décoration
Etait sur le point de démanger et finalement n'a pas eu l'appartement promis
Bouleversé par le décès d'un chanteur célèbre
Divorce d'ami proche
A lu de vieille lettre et a été bouleversée
Pression au travail avec une date limite pour rendre un rapport
Retrouvailles avec un ami de longue date
Problèmes avec les locataires de son appartement
A râté son examen
Un ami dans le coma
Agressé physiquement
Intervention de la Police pour arrêter un élève dans son lycée
Pression au travail avec une date limite pour rendre un rapport
Date anniversaire du décès de son frère
Fille sur le point d'accoucher
Non rapporté
Ami proche a un problème de santé grave
Voisin a un infarctus du myocarde
Ami proche a un cancer
Risque de perdre sa licence de chauffeur taxi
Fille a perdu son emploi
Date anniversaire du décès de son mari
Failli manquer un rendez-vous crucial à la banque
Difficultés financières de l'entreprise de ses enfants
Maison a failli brûler
Date anniversaire du décès de son épouse
Préoccupé par une intervention chirurgicale à venir
Non rapporté
Inquiet de l'état de santé d'un ami proche
Fille tombée enceinte
Agressé physiquement
Voiture vandalisée
Peur de tomber enceinte
Choquée de voir sa voisine s'évanouir
Voisin s'est suicidé
Non rapporté
Pression au travail avec une date limite pour rendre un rapport
Décès d'une connaissance
A appris une dispute familiale
A gagné une ceinture au Judo
Ami proche a un cancer
Date anniversaire du décès de sa mère
Inquiet du départ de sa fille à l'étranger

Publications originales

Stroke
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION
American Stroke Association
A Division of American Heart Association

Triggers of Ischemic Stroke. A Systematic Review

Vincent Guiraud, Mejdi Ben Amor, Jean-Louis Mas and Emmanuel Touzé

Stroke published online Oct 14, 2010;
DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.597443
Stroke is published by the American Heart Association. 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 72514
Copyright © 2010 American Heart Association. All rights reserved. Print ISSN: 0039-2499. Online
ISSN: 1524-4628

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:
http://stroke.ahajournals.org

Subscriptions: Information about subscribing to Stroke is online at
http://stroke.ahajournals.org/subscriptions/

Permissions: Permissions & Rights Desk, Lippincott Williams & Wilkins, a division of Wolters Kluwer Health, 351 West Camden Street, Baltimore, MD 21202-2436. Phone: 410-528-4050. Fax: 410-528-8550. E-mail:
journalpermissions@lww.com

Reprints: Information about reprints can be found online at
http://www.lww.com/reprints

Downloaded from stroke.ahajournals.org by on October 15, 2010

Triggers of Ischemic Stroke
A Systematic Review

Vincent Guiraud, MD; Mejdi Ben Amor, MD; Jean-Louis Mas, MD; Emmanuel Touzé, MD, PhD

Background and Purpose—Several studies have suggested that exposure to "triggers," could precipitate the onset of ischemic stroke (IS). We performed a systematic review of the potential triggers of IS.

Methods—Two independent reviewers identified studies published between January 1980 and June 2010 from MEDLINE and Embase. Where appropriate, odds ratios (ORs) were combined.

Results—A total of 26 studies identified 12 potential triggers. Twenty-two studies used a case–control design, and hazard period durations ranged from 2 hours to 3 months. The majority of studies were dedicated to alcohol abuse (n=10) and clinical infection (n=12). There was a significant association between IS and alcohol abuse of >40 to 60 g within the preceding 24 hours (OR=2.66; 95% CI, 1.54 to 4.61) or >150 g within the previous week (OR=2.47; 95% CI, 1.52 to 4.02) and infection within the previous week (OR=2.91; 95% CI, 1.41 to 6.00) or within the previous month (OR=2.41; 95% CI, 1.78 to 3.27). Other triggers have been far less investigated. There was a significant association between IS and anger, heavy eating, negative or positive emotions, sudden posture change in response to a startling event, birthday, and psychological distress and no significant association with drug abuse or heavy physical exertion. Regarding methodological issues, patients were rarely blinded to study objectives, and interviewers were rarely blinded to patient status.

Conclusions—Research on triggers of IS has been mainly focused on acute alcohol abuse and clinical infection. More research is needed on factors such as physical exertion or acute stress. Future studies should use more appropriate designs and examine different hazard periods. **(*Stroke*. 2010;41:2669-2677.)**

Key Words: systematic review ■ ischemic stroke ■ triggers ■ risk factors ■ alcohol ■ infection ■ etiology

The role of traditional risk factors in the pathophysiology of ischemic stroke (IS) is now well established,[1] and it has recently been shown that 10 risk factors are associated with 90% of the risk of stroke.[2] However, it is impossible to predict when a stroke will occur, even in people with a high-risk profile. The observed circadian pattern and morning peak of IS onset strongly suggest that the disease does not occur randomly.[3,4] In addition, it has been hypothesized that vascular events could be precipitated by acute factors, called triggers, which increase the risk of the disease over a relatively short period of time and may directly lead to its onset.[3,5,6] Some triggers may exert a single, sharp, and short transient effect on the pathophysiological process, whereas others may exert more varied and pervasive effects, probably amplifying risk at multiple points and over a longer period. Thus, the period of time associated with an increased risk, called hazard period, starts more or less quickly after trigger initiation, and its duration may vary according to the type of trigger.[6]

Several studies have already demonstrated triggering effects of heavy physical exertion,[7] anger,[7] emotional and mental stress,[8] sexual activity,[9] or acute infection[10,11] on myocardial infarction (MI) occurrence.[12] It is speculated that those factors qualitatively alter the stable or quiescent phase of coronary atherosclerosis and initiate a cascade of events that culminates in plaque rupture and thrombosis leading to acute MI.[6] By contrast, the potential role of triggers on the occurrence of IS is less well established.[13] Moreover, although IS and MI share common pathophysiological pathways, it remains unknown whether triggers of IS and MI are similar. Considering the heterogeneity of IS mechanisms, differences in triggers of IS and MI are plausible.[13]

We conducted a systematic review of possible triggers of IS, estimated effect sizes by pooling individual data when applicable, and assessed methodological issues of included studies.

Methods

The manuscript was prepared in accordance with the MOOSE (Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology) guidelines.[14]

Selection Criteria and Search Strategy

Studies were eligible for review if: (1) the design was a cohort, a case–control study, a self-controlled case–series, or a case–cross-

Received July 22, 2010; accepted August 17, 2010.

From the Université Paris Descartes; INSERM UMR S894, Service de Neurologie et Unité Neurovasculaire, Pôle Raymond Garcin, Hôpital Sainte-Anne, Paris, France.

The online-only Data Supplement is available at http://stroke.ahajournals.org/cgi/content/full/STROKEAHA.110.597443/DC1.

Correspondence to Emmanuel Touzé, MD, PhD, Université Paris Descartes, INSERM UMR S894, Pôle Raymond Garcin, Service de Neurologie et Unité Neurovasculaire, Hôpital Sainte-Anne, 1 rue Cabanis, 75014 Paris, France. E-mail e.touze@ch-sainte-anne.fr

© 2010 American Heart Association, Inc.

Stroke **is available at http://stroke.ahajournals.org** **DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.597443**

Downloaded from stroke.ahajournals.org by on October 15, 2010

over study; (2) crude numbers and/or relative risks were reported; (3) triggers considered were factors or activities that patients had been exposed to within the 3 months before IS onset (hazard period). We did not include studies that enrolled patients with intracerebral or subarachnoid hemorrhages exclusively.

Electronic search was performed using MEDLINE (1980 to June 30, 2010) and Embase (1980 to June 30, 2010) using both medical subject heading (MeSH) terms (appendix) and the keyword "trigger." The search terms were derived from 2 review articles related to triggers of MI and IS.[12,13] We also hand-searched the reference lists of all included articles, any relevant review articles, our personal files, the contents pages of the 3 journals from which most eligible articles were identified in the electronic search (*Stroke*, *Neurology*, and *Cerebrovascular Diseases*) and by hand-searching books of abstracts from recent conferences (European Stroke Conference, 2007 to 2009; World Stroke Conference, 2008; and International Stroke Conference, 2007 to 2009). We considered articles in any language. A first reviewer was responsible for the entire selection process. From a random sample (20%) of all articles, identified through PubMed (MEDLINE) and Embase, a second reviewer assessed the reproducibility of the selection process.

Data Extraction

Using a standardized form, two readers independently and in duplicate extracted data from selected articles. All discrepancies were resolved by consensus. The quality of included studies was scored using 10 items derived from the STROBE checklist of observational studies, that we adapted to our systematic review (Supplemental Table I, available at http://stroke.ahajournals.org).[15] For each study, one reader scored each item as "Yes" or "No" according to the definition of the quality item. Rather than calculating a global score for each study, we considered items separately and calculated a global score for each item (corresponding to the proportion of "Yes" answers).

Statistical Analysis

Odds for an exposure to at least 1 trigger were calculated within individual studies. Odds ratios (ORs) from separate studies were combined using a fixed-effects metaanalysis, according to the Mantel–Haenszel method,[16] or using DerSimonian–Laird random-effects metaanalysis, where appropriate.[17] In all analyses, inconsistency of findings across studies was assessed using Cochran's Q statistic and the I^2 statistic with associated 95% CI, the latter being the percentage of variability that is attributable to between-study heterogeneity rather than sampling error (chance).[18,19] According to the Cochrane handbook, heterogeneity was classified as moderate ($I^2 \geq 30\%$), substantial ($I^2 \geq 50\%$), or considerable ($I^2 \geq 75\%$).[20]

Results

The literature search finally resulted in 26 studies that met inclusion criteria (Supplemental Figure, available at http://stroke.ahajournals.org), corresponding to 12 potential triggers: alcohol abuse (n=10 studies),[21–30] clinical infection/inflammation (n=12),[10,11,29,31–39] stressful life events (n=1),[34] psychological distress (n=1),[40] birthday (n=1),[41] positive or negative emotions (n=1),[42] anger (n=1),[42] sudden posture change in response to a startling event (n=1),[42] heavy physical exertion (n=1),[42] heavy eating (n=1),[42] and recreational drug abuse (n=2).[43,44] Interrater reliability for selection process was perfect (κ=1.00). There were 22 case–control studies, 2 case–crossover studies, 1 self-controlled case-series study, and 1 cohort study (Table 1). One of the case–control studies was also analyzed as a case–crossover study.[37] Hazard period durations ranged from 2 hours to 3 months, and 23 studies were hospital-based (Table 1).

Alcohol Abuse

Ten case–control studies reported on acute alcohol abuse and risk of IS.[21–30] A standard drink of alcohol was estimated to be equivalent to 12 g of ethanol, except in 1 study, where a standard drink corresponded to 0.6 ounces (ie, 17 g) of ethanol.[23] Cutoffs used to define acute alcohol abuse ranged from 40 to 120 g within the 24 hours preceding IS and from 150 to 400 g within the week preceding IS (Table 1). Three studies included some patients older than 60 years,[21–23] 1 study included women only,[27] 1 had a small proportion of patients with intracerebral or subarachnoid hemorrhages,[22] and another excluded patients with nonatherosclerotic strokes.[23] Five studies could not be pooled because of different cutoffs or hazard periods or because crude numbers were not reported (Table 2).[21–22,26,28,29] Of those 5 studies, 3 found a positive association between acute alcohol abuse and IS,[22,28,29] 1 found a nonsignificant association in case of heavy alcohol intoxication (≥427 g) within the previous week,[26] and 1 did not show any association.[21] After combining all available data, we found that alcohol abuse >40 to 60 g within the preceding 24 hours (OR=2.66; 95% CI, 1.54 to 4.61; Figure 1),[23–25,30] and alcohol abuse >150 g within the previous week (OR=2.47; 95% CI, 1.52 to 4.02, Figure 2)[24,25,27] were significantly associated with an increased risk of IS. Likewise, alcohol abuse >100 to 120 g within the preceding 24 hours (OR=5.94; 95% CI, 2.42 to 14.56),[22,24] and alcohol abuse >300 g within the previous week (OR=3.78; 95% CI, 2.39 to 6.00)[24,25] were associated with the risk of IS. Only 1 study examined this association according to IS subtypes and found a stronger association for cardioembolic strokes.[25] There wasn't any data according to beverage type.

Clinical Infection/Inflammation

We identified 11 case–control and 1 self-controlled case–series studies (Table 1).[10,11,29,31,39] Paganini-Hill et al carried out a case–control and a case–crossover analysis with the same dataset.[37] Depending on studies, the diagnosis of clinical infections was based on the presence of fever alone,[31,35,36] 1 typical symptom alone,[36] fever with ≥1 typical symptom,[31–33,36–39] ≥2 typical symptoms with or without fever,[31–33,37,39] ≥1 typical symptom with positive biological or imaging test,[31–33,37,39] or typical symptoms requiring treatment (eg, antibiotics), general practitioner consultation, or surgery.[37,39] In studies conducted in general practice databases, the diagnosis of respiratory and urinary tract infections was based on coding systems.[10,11] Zurrú et al excluded patients with cardioembolic strokes,[39] Syrjänen et al included only patients aged <50 years,[29] and Nagaraja et al included only patients aged ≤40 years.[35] Patients with endocarditis or central nervous system infections were excluded from these studies. Three studies also investigated inflammatory events defined as noninfectious conditions associated with local or systemic activation of the immune system.[34,36,37] The combined analyses showed a significant association between IS and infection within the preceding week (OR=2.91; 95% CI, 1.41 to 6.00; Figure 3),[10,29,31–34,36,37] and the preceding month (OR=2.41; 95% CI, 1.78 to 3.27; Figure 4).[10,29,32–34,36] Only 1 study did not show any association between IS and infection.[37] However, using a

Downloaded from stroke.ahajournals.org by on October 15, 2010

Table 1. Characteristics of Studies Included in the Systematic Review

Author (yr)	Study Design	Setting Cases/Controls	Country	Trigger Description	No. of Cases (Controls)	Cases		Hazard Period(s)
						Percentage Men	Mean Age (yr)	
Alcohol abuse								
Gill (1986)	Case–control	H/H	United Kingdom	>100 g	230 (230)	62	59	24 hours
Gorelick (1987)	Case–control	H/H	US	>48 g	205 (410)	66	65	24 hours
Marini (1993)	Case–control	H/H&P	Italy	>100 g	308 (616)	53	36	60 days
Jamrozik (1994)	Case–control	H&P/P	Australia	147–280 g/287–420 g/≥427 g	295 (533)	…	…	7 days
Haapaniemi (1997)	Case–control	H/H	Finland	>40 g	506 (345)	72	49	24 hours
				>150 g				7 days
You (1997)	Case–control	H/P	Australia	>60 g	201 (201)	60	45	24 hours
Hillbom (1999)	Case–control	H/H	Finland	>40 g	212 (274)	75	44	24 hours
				>150 g				7 days
Bråthen (2000)	Case–control	H/P	Norway	>72 g (men); >48 g (women)	91 (254)	69	57	72 hours
Malarcher (2001)	Case–control	H/P	US	>168 g	224 (392)	0	…	7 days
Syrjänen (1988)	Case–control	H/P	Finland	>80 g	54 (54)	61	38	48 hours
Clinical infection								
Syrjänen (1988)	Case–control	H/P	Finland	Any infection	54 (54)	61	38	7 days/30 days
Grau (1995)	Case–control	H/P	Germany	Any infection	197 (197)	58	63	7 days/30 days
Macko (1996)	Case–control	H/H-P	US	Any infection/inflammation	37 (81)	24	58	7 days/30 days
Bova (1996)	Case–control	H/P	Israel	Any infection	182 (194)	54	73	7 days/60 days
Grau (1998)	Case–control	H/H	Germany	Any infection	166 (166)	66	61	7 days/30 days
Nagaraja (1999)	Case–control	…	India	Any infection	60 (60)	70	27	7 days/14 days/>14 days
Nencini (2003)	Case–control	H/H-P	US	Any infection	93 (200)	63	72	7 days/30 days
Paganini-Hill (2003)	Case–control	H/H	US	Any infection/inflammation	233 (363)	56	57	7 days/30 days
	Case–crossover	H		Respiratory tract infection	192	58	…	7 days
Smeeth (2004)	Self-controlled case series	General practice database (GPRD)	United Kingdom	Respiratory tract infection‡	481/1410	…	…	1–91 days
				Urinary tract infection§	310/1000	…	…	1–91 days
Clayton (2008)	Case–control	General practice database (IMS)	United Kingdom	Respiratory and urinary tract infections	9208 (9208)	45	79	7 days/30 days
Piñol-Ripoll (2008)	Case–control	H/H	Spain	Any infection	378 (393)	56	73	60 days
Zurrú (2009)‡‡	Case–control	H/P	Argentina	Any infection	105 (354)	58	73	90 days
Drug abuse								
Qureshi (1997)	Case–control	H/H	US	Cocaine	34 (67)	…	…	48 hours
Petitti (1998)	Case–control	H/P	US	Cocaine and amphetamine	168 (1021)	…	…	7 days
Other triggers								
Saposnik (2006)	Cohort	H	Canada	Birthday	40 403	50	…	24 hours
Macko (1996)	Case–control	H/H-P	US	Stressful life events	34 (77)	24	58	30 days
Yoo (2008)	Case–crossover	H	South Korea	Psychological distress	327	…	…	3 days
Koton (2004)	Case–crossover	H	United Kingdom	Negative emotion	200	59	68	2 hours
				Positive emotion				
				Anger				
				Heavy physical exertion				
				Heavy eating				
				Sudden posture change (startling event)				

H indicates hospital-based; P, population-based. ‡22 400 participants exposed; §14 603 participants exposed; ‡‡exclusion of cardioembolic IS.

case–crossover analysis with the same dataset, the authors found a nonsignificant association between respiratory tract infections and risk of IS.

Looking at infection subtypes, the risk of IS was significantly increased within the first week after respiratory tract infection (OR=2.4; 95% CI, 1.2 to 4.8; 5 studies[10,32–34,37]) and nonsignificantly increased within the first week after urinary tract infections (OR=1.6; 95% CI, 0.5 to 4.9; 4 studies[32–34,37]). There was no data available for exposure within 1 month according to infection subtypes. The risk of IS was similarly increased for bacterial (OR=4.4; 95% CI, 2.2 to 8.7; 2 studies[32–33]) and viral (OR=2.6; 95% CI, 1.3 to 5.2; 2 studies[32–33]) infections. The relationship between infection and IS according to stroke etiology was examined in 4 studies only, which suggested that association between infection and IS was stronger in cardioembolic and large-artery disease IS.[32,36–38]

Table 2 also summarizes the results of 2 studies that could not be included in our pooled analyses. Using a self-controlled case-series design, Smeeth et al provided the largest study (>50 000 patients) on the relationship between

Downloaded from stroke.ahajournals.org by on October 15, 2010

Table 2. Outcome Statistics of Single or Nonpooled Studies

Author (yr)	Trigger Description	Study Design	Hazard Period	Outcome Statistic (95% CI)
Alcohol abuse				
Gill (1986)	>100 g	Case–control	24 hours	OR 7.1 (0.4 to 138.1)
Syrjänen (1988)	>80 g	Case–control	48 hours	OR 6.0 (1.3 to 55.2)
Marini (1993)	>100 g	Case–control	60 days	OR 2.9 (1.3 to 6.3)
Jamrozik	147–280 g	Case–control	7 days	OR 0.6 (0.3 to 1.5)
	287–420 g		7 days	OR 0.5 (0.2 to 1.6)
	≥427 g		7 days	OR 2.2 (0.7 to 6.7)
Bråthen (2000)	>72 g (men); >48 g (women)	Case–control	72 hours	OR 0.7 (0.3 to 1.6)
Clinical infection				
Nagaraja (1999)	Any infection	Case–control	…	OR 6.9 (2.6 to 18.4)
Paganini-Hill (2003)	Respiratory tract infection	Case–crossover	7 days	OR 1.5 (0.7 to 3.2)
Smeeth (2004)	Respiratory tract infection‡	Self-controlled case–series	1–3 days	IR 3.2 (2.8 to 3.6)
			4–7 days	IR 2.3 (2.1 to 2.7)
			8–14 days	IR 2.1 (1.9 to 2.3)
			15–28 days	IR 1.7 (1.5 to 1.8)
			29–91 days	IR 1.3 (1.3 to 1.4)
	Urinary tract infection§	Case–series	1–3 days	IR 2.7 (2.3 to 3.2)
			4–7 days	IR 2.1 (1.8 to 2.5)
			8–14 days	IR 1.9 (1.7 to 2.1)
			15–28 days	IR 1.7 (1.6 to 1.9)
			29–91 days	IR 1.2 (1.2 to 1.3)
Piñol-Ripoll (2008)	Any infection	Case–control	60 days	OR 1.5 (1.1 to 2.2)
Zurrú (2009)	Any infection	Case–control	90 days	OR 2.6 (1.4 to 4.5)
Drug abuse				
Qureshi (1997)	Cocaine	Case–control	48 hours	OR 1.2 (0.4 to 3.8)
Petitti (1998)	Cocaine and amphetamine	Case–control	7 days	OR 4.5 (0.9 to 21.6)
Other triggers				
Koton (2004)	Negative emotion	Case–crossover	2 hours	OR 14.0 (4.4 to 89.7)
	Positive emotion		2 hours	OR 4.0 (1.0 to 26.5)
	Anger		2 hours	OR 14.0 (2.8 to 253.6)
	Heavy physical exertion		2 hours	OR 2.1 (0.9 to 5.6)
	Heavy eating		2 hours	OR 4.0 (1.0 to 26.5)
	Sudden posture change (startling event)		2 hours	OR 24.0 (5.1 to 428.9)
Saposnik (2006)	Birthday	Cohort	24 hours	OR 1.3 (1.1 to 1.5)
Macko (1996)	Stressful life events	Case–control	30 days	OR 0.5 (0.2 to 1.4)
Yoo (2008)	Psychological distress	Case–crossover	3 days	OR 3.9 (1.8 to 8.4)

‡22 400 participants exposed; §14 603 participants exposed.

recent infections and stroke.[11] The results were highly consistent with our pooled analysis of case–control studies. The relative risk of stroke was highest within the few days after infection and decreased with time although remaining significant through the 3-month period after exposure. Nagaraja et al also found a significant association between recent infection and IS, but did not define the hazard period precisely.[35]

Recreational Drug Abuse

Two studies were identified and reported conflicting results (Table 2).[43,44] Petitti et al found a nonsignificant association between IS and drug abuse (cocaine and amphetamine) within the preceding week (OR=4.5; 95% CI, 0.9 to 21.6),[43] whereas Qureshi et al did not find any significant association (OR=1.2; 95% CI, 0.4 to 3.8).[44] There was no data on cannabis use.

Other Triggers

As shown in Table 2, recent exposure to anger, negative or positive emotions, sudden posture change in response to a startling event, heavy eating, birthday, psychological distress were significantly associated with IS risk.[40–42] Risk of IS was nonsignificantly increased after heavy physical exertion.[42] However, these potential triggers were examined in no more than 1 study each. There was no association between stressful

Downloaded from stroke.ahajournals.org by on October 15, 2010

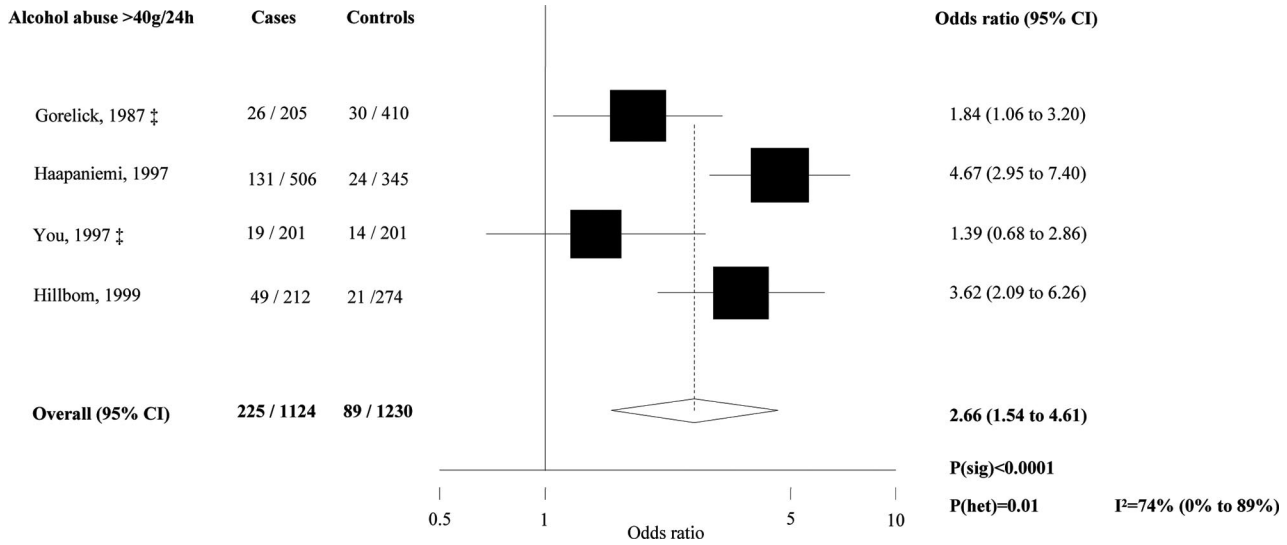


Figure 1. Risk of IS and alcohol abuse (>40 g) within 24 hours before IS (random effects metaanalysis). ‡Alcohol abuse >60 g.

life events and risk of IS in one study.[34] We did not identify studies on sexual activity and IS.

Study Quality

Study quality assessment is presented in Supplemental Table II. Setting and selection of participants were well described in 19 (76%) studies. Precipitant factors were clearly defined in 15 (60%) studies. Information on precipitant factor was obtained from a face-to-face patient interview exclusively in 6 (24%) studies, from a face-to-face patient interview or from a proxy when the patient could not reply in 12 (48%) studies, from a database in 4 (16%) studies, and the method used was not reported in 3 (12%) studies. Less than 15% of studies reported that patients were blinded to study objectives and/or that investigators were blinded to patient status. A flow chart was given in 14 (56%) studies. Participants characteristics, crude numbers, and/or estimates were reported in ≈85% of studies.

Discussion

In the present systematic review of 26 studies, we isolated 12 potential triggers of IS (alcohol abuse, clinical infection/inflammation, recreational drug abuse, psychological distress, stressful life events, birthday, negative or positive emotions, anger, heavy physical exertion, heavy eating, sudden posture change in response to a startling event). The majority of studies were dedicated to alcohol abuse and clinical infection/inflammation, and used a traditional case–control design. Triggers that have been widely studied in MI, such as physical exertion, psychological factors, or sexual activity have been very little examined in IS.[12]

We showed that the risk of IS is increased by 2- to 3-fold after alcohol abuse within 24 hours (>40 to 60 g) or 1 week (>150 g). Our analyses also suggested a possible dose–effect relationship because the strength of the association tended to increase with alcohol amount. Interestingly, a previous systematic review did not demonstrate any association between acute alcohol abuse and MI onset.[12] That review considered studies with a very short hazard period (ie, a few hours) only. However, a case–control study that considered a longer hazard period (24 hours) did not find any association between MI and acute alcohol abuse either.[45] The pathophysiological mechanisms by which acute alcohol abuse could increase the

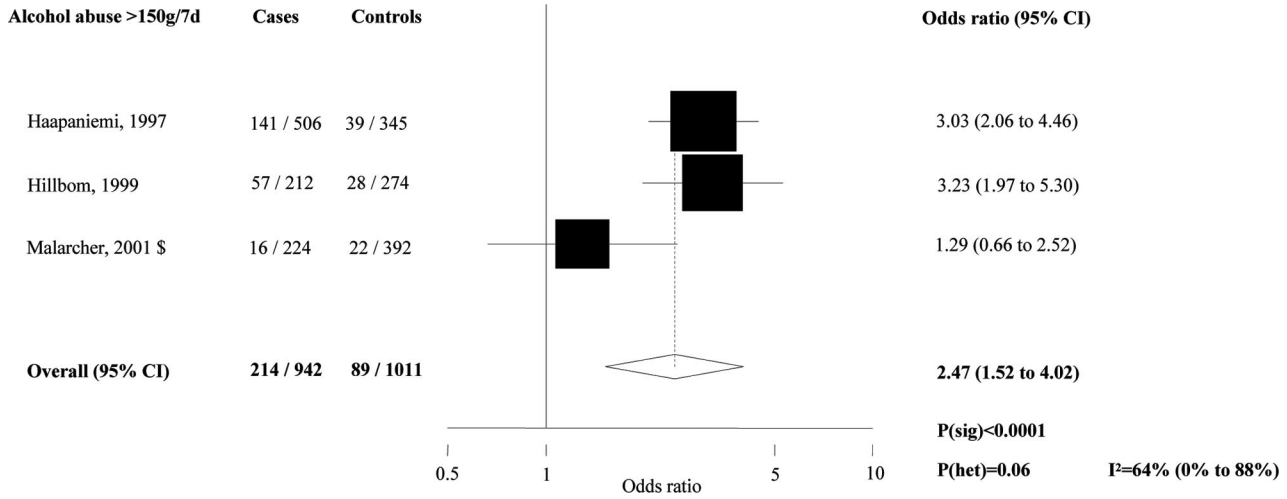


Figure 2. Risk of IS and alcohol abuse (>150 g) within 7 days before IS (random-effects metaanalysis). $Alcohol abuse >168 g.

Downloaded from stroke.ahajournals.org by on October 15, 2010

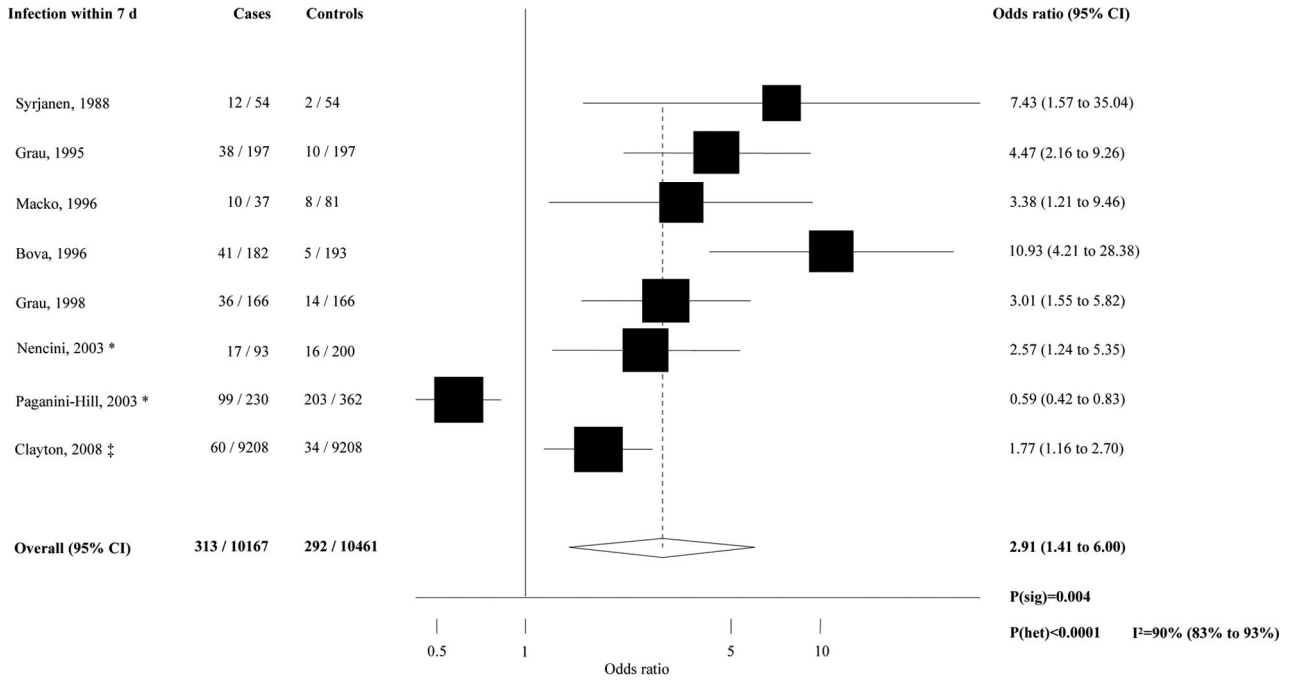


Figure 3. Risk of IS and any infections within 7 days before IS (random-effects metaanalysis). ‡Only respiratory tract infections. *Infectious and inflammatory events.

risk of IS over a short period of time remain hypothetical. Cardioembolism caused by cardiac arrhythmias,[46–49] possibly favored by cardiomyopathy in case of associated chronic alcohol intoxication is strongly suspected.[25,46,50] Other mechanisms include paradoxical emboli via patent foramen ovale during Valsalva maneuver (eg, vomiting), artery-to-artery emboli after dislodging of arterial thrombi secondary to a sudden increase in blood flow following alcohol intoxication,[25,50,51] traumatic arterial dissection, platelet activation,[52] and possible changes in hemostatic and fibrinolytic parameters, although such disturbances have been mainly reported in chronic alcohol intoxication.[50,53] Because some of these mechanisms are specific to IS, it may explain why no association between acute alcohol abuse and MI was found.

Our analysis also showed that the risk of IS is increased by 2- to 3-fold within the week or the month following clinical infection. This increase in IS risk was highest within the first week following infection[10,11,32,33] and slowly decreased with time but was still significant after 3 months.[10,11,39] Our results also showed that triggering effects do not seem to vary according to infection site (eg, respiratory and urinary tract)

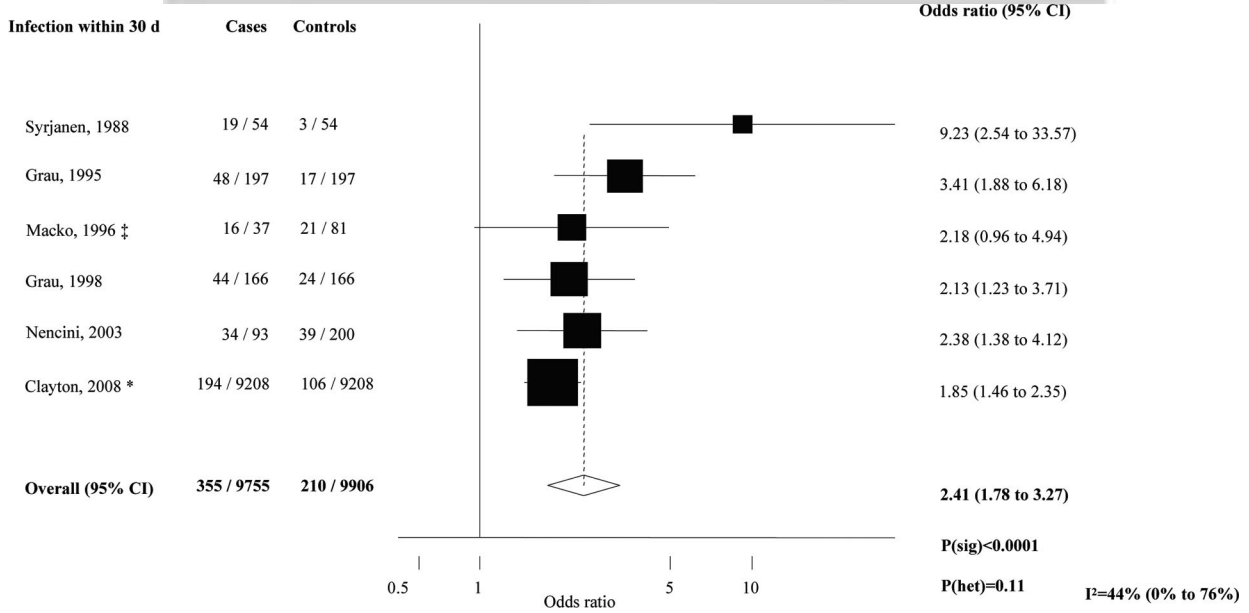


Figure 4. Risk of IS and any infections within 30 days before IS (random-effects metaanalysis). ‡Infectious and inflammatory events. *Only respiratory and urinary tract infections.

Downloaded from stroke.ahajournals.org by on October 15, 2010

or microbial agent (eg, bacterial or viral).[10,11,32,33] In accordance with our main finding, it has been shown that influenza vaccination is associated with a decreased risk of stroke,[54] and that antibiotics may have preventive effects on cerebral ischemia.[55] The systematic review of MI triggers that we indicate above did not identify any articles showing an association between MI and infections within the few preceding hours.[12] However, more recent large case series and case–control studies found a strong and consistent association between MI and recent infections (<3 months).[10,11] Potential pathophysiological mechanisms implicating immunohematologic changes, enhancement of atrial fibrillation, and vessel abnormalities favoring cervical artery dissections have been recently reviewed.[13,56] Interestingly, infection and alcohol abuse are also well-known risk factors for IS. However, this finding may not be true for all triggers, and pathophysiological mechanisms resulting in IS after chronic or acute exposure to risk factors are not necessarily the same. It is also likely that some people are more predisposed to develop an IS when exposed to a trigger. The combination of predisposing genetic or environmental factors and trigger(s) could lead to an imminently high risk of IS, also called stroke-prone state.[13] However, the interactions between chronic risk factors for IS and triggers are still unknown.

Finally, another important finding of our systematic review is that only very few research has been done on psychosocial factors, sexual activity and physical exertion as potential triggers, whereas those factors have been more widely examined as triggers of MI.[34,40–42] Most of these triggers have been assessed once only in IS. Although several studies have established triggering effects of stressful life events on MI onset, the risk of IS was not increase within the month following stressful life events exposure in one study.[34] However, very few life events (n=5) and only the most severe were considered. By contrast, some case–control studies showed a significant association between the risk of IS and the exposure to stressful life events in the previous year[57–59] and lifetime.[60–63] Taken together, these findings should encourage future research on this area.

The practical implications of research on triggers are still hypothetical. The main potential implication is a better knowledge of pathophysiological mechanisms leading to IS onset. There is also potential for preventive strategies directed against the short-term risk posed by triggering activities as a complement of the long-term risk factor reduction approach. For instance, we could contemplate avoiding trigger exposure as much as possible in high-risk patients (eg, aggressive treatment of infections) or transient reinforcement of traditional prevention in high-risk patients exposed to a trigger (eg, use of antithrombotic drugs). However, this remains to be demonstrated and would not apply to all triggers.

Our systematic review is subject to several limitations. First, metaanalysis of observational studies are sensible to several biases directly related to individual studies.[64] Patients were rarely blinded to study objectives, interviewers were rarely blinded to patient status and timing of stroke, and in some studies, trigger exposure was retrieved from proxy interview or database, rather than through face-to-face interviews. Moreover, several studies were underpowered.[22,42,44] Finally, most of studies were based on a case–control design, which is subject to potential selection and confounding biases.[65] Although blinding interviewers from the status of a patient could be difficult in practice, it is desirable that interviewers should be blinded for the exact timing of stroke. Indeed, despite several limitations, the case–crossover design seems a more appropriate design to assess the impact of triggers of IS. Because patients are their own control, it has the advantage to limit time-invariant confounders.[66,67] The possibility of recall biases is the main problem of this design, but such biases also exist in traditional case–control studies. Difficulty in determining a clear-cut beginning and end of exposure (eg, infection) may be also problematic in case–crossover design studies, but such bias would tend to underestimate rather than to overestimate the association between triggers and IS. Despite these potential advantages, the case–crossover has been used in very few studies.[37,40,42] Second, our systematic review may be subject to publication biases.[64,68] The small number studies did not allow us to perform funnel plot analysis to assess the presence and extent of such biases. Selection biases are unlikely because we combined electronic searching in different databases with hand-searching conference books of abstracts and searching reference lists of included articles.[20] Third, we found significant heterogeneity across studies in most of our pooled analyses. However, heterogeneity was quantitative rather than qualitative.

In conclusion, there are several potential triggers for IS. However, to date, research has been mainly focused on acute alcohol abuse and clinical infection. More studies are needed on factors such as physical exertion or acute stress. Moreover, because triggering effects are likely to vary depending on patient characteristics (ie, concept of "stroke-prone state"),[13] future research needs to seek for such potential interactions. We also recommend that future studies should use more appropriate designs (eg, case–crossover study), collect exposure information as uniformly as possible, examine different hazard periods because the durations of triggering effects are likely to vary widely, examine interactions with modifiable and nonmodifiable risk factors, and determine periods during which patients are the most vulnerable to triggers exposures.

Disclosures

None.

References

1. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, DeGraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2006; 113:e873–e923.
2. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusoff K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case–control study. *Lancet*. 2010;376:112–123.

Downloaded from stroke.ahajournals.org by on October 15, 2010

3. Muller JE, Abela GS, Nesto RW, Tofler GH. Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: the lexicon of a new frontier. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:809–813.
4. Stergiou GS, Vemmos KN, Pliarchopoulou KM, Synetos AG, Roussias LG, Mountokalakis TD. Parallel morning and evening surge in stroke onset, blood pressure, and physical activity. *Stroke*. 2002;33:1480–1486.
5. Stone PH. Triggering myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351:1716–1718.
6. Tofler GH, Muller JE. Triggering of acute cardiovascular disease and potential preventive strategies. *Circulation*. 2006;114:1863–1872.
7. Strike PC, Perkins-Porras L, Whitehead DL, McEwan J, Steptoe A. Triggering of acute coronary syndromes by physical exertion and anger: clinical and sociodemographic characteristics. *Heart*. 2006;92:1035–1040.
8. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, Blackett KN, Sitthi-amorn C, Sato H, Yusuf S. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case–control study. *Lancet*. 2004;364:953–962.
9. Moller J, Ahlbom A, Hulting J, Diderichsen F, de Faire U, Reuterwall C, Hallqvist J. Sexual activity as a trigger of myocardial infarction. A case–crossover analysis in the Stockholm Heart Epidemiology Programme (SHEEP). *Heart*. 2001;86:387–390.
10. Clayton TC, Thompson M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case–control study through a general practice database. *Eur Heart J*. 2008;29:96–103.
11. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med*. 2004;351:2611–2618.
12. Culic V, Eterovic D, Miric D. Meta-analysis of possible external triggers of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2005;99:1–8.
13. Elkind MS. Why now? Moving from stroke risk factors to stroke triggers. *Curr Opin Neurol*. 2007;20:51–57.
14. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000;283:2008–2012.
15. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med*. 2007;147:573–577.
16. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst*. 1959;22:719–748.
17. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7:177–188.
18. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21:1539–1558.
19. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557–560.
20. Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.0.1. Chichester, United Kingdom: Wiley, 2008.
21. Brathen G, Brodtkorb E, Sand T, Helde G, Bovim G. Weekday distribution of alcohol consumption in Norway: influence on the occurrence of epileptic seizures and stroke? *Eur J Neurol*. 2000;7:413–421.
22. Gill JS, Zezulka AV, Shipley MJ, Gill SK, Beevers DG. Stroke and alcohol consumption. *N Engl J Med*. 1986;315:1041–1046.
23. Gorelick PB, Rodin MB, Langenberg P, Hier DB, Costigan J, Gomez I, Spontak S. Is acute alcohol ingestion a risk factor for ischemic stroke? Results of a controlled study in middle-aged and elderly stroke patients at three urban medical centers. *Stroke*. 1987;18:359–364.
24. Haapaniemi H, Hillbom M, Juvela S. Lifestyle-associated risk factors for acute brain infarction among persons of working age. *Stroke*. 1997;28:26–30.
25. Hillbom M, Numminen H, Juvela S. Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke. *Stroke*. 1999;30:2307–2312.
26. Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson CS, Stewart-Wynne EG. The role of lifestyle factors in the etiology of stroke. A population-based case–control study in Perth, Western Australia. *Stroke*. 1994;25:51–59.
27. Malarcher AM, Giles WH, Croft JB, Wozniak MA, Wityk RJ, Stolley PD, Stern BJ, Sloan MA, Sherwin R, Price TR, Macko RF, Johnson CJ, Earley CJ, Buchholz DW, Kittner SJ. Alcohol intake, type of beverage, and the risk of cerebral infarction in young women. *Stroke*. 2001;32:77–83.
28. Marini C, Carolei A, Roberts RS, Prencipe M, Gandolfo C, Inzitari D, Landi G, De Zanche L, Scoditti U, Fieschi C. Focal cerebral ischemia in young adults: a collaborative case–control study. The National Research Council Study Group. *Neuroepidemiology*. 1993;12:70–81.
29. Syrjanen J, Valtonen VV, Iivanainen M, Kaste M, Huttunen JK. Preceding infection as an important risk factor for ischaemic brain infarction in young and middle aged patients. *BMJ (Clin Res Ed)*. 1988;296:1156–1160.
30. You RX, McNeil JJ, O'Malley HM, Davis SM, Thrift AG, Donnan GA. Risk factors for stroke due to cerebral infarction in young adults. *Stroke*. 1997;28:1913–1918.
31. Bova IY, Bornstein NM, Korczyn AD. Acute infection as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke*. 1996;27:2204–2206.
32. Grau AJ, Buggle F, Becher H, Zimmermann E, Spiel M, Fent T, Maiwald M, Werle E, Zorn M, Hengel H, Hacke W. Recent bacterial and viral infection is a risk factor for cerebrovascular ischemia: clinical and biochemical studies. *Neurology*. 1998;50:196–203.
33. Grau AJ, Buggle F, Heindl S, Steichen-Wiehn C, Banerjee T, Maiwald M, Rohlfs M, Suhr H, Fiehn W, Becher H. Recent infection as a risk factor for cerebrovascular ischemia. *Stroke*. 1995;26:373–379.
34. Macko RF, Ameriso SF, Barndt R, Clough W, Weiner JM, Fisher M. Precipitants of brain infarction. Roles of preceding infection/inflammation and recent psychological stress. *Stroke*. 1996;27:1999–2004.
35. Nagaraja D, Christopher R, Tripathi M, Kumar MV, Valli ER, Patil SA. Preceding infection as a risk factor of stroke in the young. *J Assoc Physicians India*. 1999;47:673–675.
36. Nencini P, Sarti C, Innocenti R, Pracucci G, Inzitari D. Acute inflammatory events and ischemic stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis*. 2003;15:215–221.
37. Paganini-Hill A, Lozano E, Fischberg G, Perez Barreto M, Rajamani K, Ameriso SF, Heseltine PN, Fisher M. Infection and risk of ischemic stroke: differences among stroke subtypes. *Stroke*. 2003;34:452–457.
38. Pinol-Ripoll G, de la Puerta I, Santos S, Purroy F, Mostacero E. Chronic bronchitis and acute infections as new risk factors for ischemic stroke and the lack of protection offered by the influenza vaccination. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26:339–347.
39. Zurrú MC, Alonzo C, Brescacín L, Romano M, Cámera LA, Waisman G, Cristiano E, Ovbiagele B. Recent respiratory infection predicts atherothrombotic stroke: case–control study in a Buenos Aires healthcare system. *Stroke*. 2009;40:1986–1990.
40. Yoo SH, Yun SC, Kang DW, Kwon SU, Koh JY, Kim JS. Trigger factors among different stroke subtypes: a case–crossover study. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:70.
41. Saposnik G, Baibergenova A, Dang J, Hachinski V. Does a birthday predispose to vascular events? *Neurology*. 2006;67:300–304.
42. Koton S, Tanne D, Bornstein NM, Green MS. Triggering risk factors for ischemic stroke: a case–crossover study. *Neurology*. 2004;63:2006–2010.
43. Petitti DB, Sidney S, Quesenberry C, Bernstein A. Stroke and cocaine or amphetamine use. *Epidemiology*. 1998;9:596–600.
44. Qureshi AI, Akbar MS, Czander E, Safdar K, Janssen RS, Frankel MR. Crack cocaine use and stroke in young patients. *Neurology*. 1997;48:341–345.
45. Jackson R, Scragg R, Beaglehole R. Does recent alcohol consumption reduce the risk of acute myocardial infarction and coronary death in regular drinkers? *Am J Epidemiol*. 1992;136:819–824.
46. McKenna CJ, Codd MB, McCann HA, Sugrue DD. Alcohol consumption and idiopathic dilated cardiomyopathy: a case control study. *Am Heart J*. 1998;135:833–837.
47. Maki T, Toivonen L, Koskinen P, Naveri H, Harkonen M, Leinonen H. Effect of ethanol drinking, hangover, and exercise on adrenergic activity and heart rate variability in patients with a history of alcohol-induced atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1998;82:317–322.
48. Lip GY, Beevers DG, Singh SP, Watson RD. ABC of atrial fibrillation. Aetiology, pathophysiology, and clinical features. *BMJ*. 1995;311:1425–1428.
49. Greenspon AJ, Schaal SF. The "holiday heart": electrophysiologic studies of alcohol effects in alcoholics. *Ann Intern Med*. 1983;98:135–139.
50. Hillbom M, Numminen H. Alcohol and stroke: pathophysiologic mechanisms. *Neuroepidemiology*. 1998;17:281–287.
51. Mazzaglia G, Britton AR, Altmann DR, Chenet L. Exploring the relationship between alcohol consumption and non-fatal or fatal stroke: a systematic review. *Addiction*. 2001;96:1743–1756.

Downloaded from stroke.ahajournals.org by on October 15, 2010

52. Numminen H, Syrjala M, Benthin G, Kaste M, Hillbom M. The effect of acute ingestion of a large dose of alcohol on the hemostatic system and its circadian variation. *Stroke*. 2000;31:1269–1273.
53. Mukamal KJ, Jadhav PP, D'Agostino RB, Massaro JM, Mittleman MA, Lipinska I, Sutherland PA, Matheney T, Levy D, Wilson PW, Ellison RC, Silbershatz H, Muller JE, Tofler GH. Alcohol consumption and hemostatic factors: analysis of the Framingham Offspring cohort. *Circulation*. 2001;104:1367–1373.
54. Grau AJ, Fischer B, Barth C, Ling P, Lichy C, Buggle F. Influenza vaccination is associated with a reduced risk of stroke. *Stroke*. 2005;36:1501–1506.
55. Brassard P, Bourgault C, Brophy J, Kezouh A, Suissa S. Antibiotics in primary prevention of stroke in the elderly. *Stroke*. 2003;34:e163–166.
56. Emsley HC, Hopkins SJ. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts. *Lancet Neurol*. 2008;7:341–353.
57. Fernandez-Concepcion O, Verdecie-Feria O, Chavez-Rodriguez L, Alvarez-Gonzalez MA, Fiallo-Sanchez MC. [Type A behaviour and life events as risk factors for cerebral infarct]. *Rev Neurol*. 2002;34:622–627.
58. House A, Dennis M, Mogridge L, Hawton K, Warlow C. Life events and difficulties preceding stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53:1024–1028.
59. Tao JS, Han MF, He QY. Correlation of cerebral ischemic stroke with life events. *Chin J Clin Rehabil*. 2004;8:606–607.
60. Carasso R, Yehuda S, Ben-Uriah Y. Personality type, life events and sudden cerebrovascular attack. *Int J Neurosci*. 1981;14:223–225.
61. Kornerup H, Osler M, Boysen G, Barefoot J, Schnohr P, Prescott E. Major life events increase the risk of stroke but not of myocardial infarction: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:113–118.
62. Paschalis C, Lekka NP, Polychronopoulos P, Spilioti M, Triccas G, Papapetropoulos T. The association of stroke with life events. *Cerebrovasc Dis*. 1991;1:223–226.
63. Savadi-Oskouei D, Sadeghi-bazargani H, Mohammadzadeh L. Can experiencing stressful life events be a risk factor of stroke. *J Med Sci*. 2009;9:280–283.
64. Egger M, Schneider M, Davey Smith G. Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 1998;316:140–144.
65. Austin H, Hill HA, Flanders WD, Greenberg RS. Limitations in the application of case–control methodology. *Epidemiol Rev*. 1994;16:65–76.
66. Maclure M. The case–crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol*. 1991;133:144–153.
67. Maclure M, Mittleman MA. Should we use a case–crossover design? *Annu Rev Public Health*. 2000;21:193–221.
68. Egger M, Smith GD. Bias in location and selection of studies. *BMJ*. 1998;316:61–66.

American Stroke Association
A Division of American Heart Association
Stroke
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION
FINAL PROOF

Downloaded from stroke.ahajournals.org by on October 15, 2010

Résumé

Objectifs. Les objectifs de cette thèse étaient d'évaluer le rôle des événements de vie d'une part comme facteur déclenchant d'infarctus cérébral, d'autre part comme facteur prédictif de dépression post-AVC.

Méthodes et principaux résultats. Dans une revue systématique des études sur les facteurs déclenchants des infarctus cérébraux, nous n'avons identifié qu'une seule étude, négative, consacrée aux événements de vie. Nous avons montré, dans une étude prospective portant sur 247 patients admis pour un infarctus cérébral, qu'une exposition à au moins 1 évènement de vie était plus fréquente dans le mois précédant l'infarctus cérébral que dans les 5 périodes témoins (OR=2,96 ; IC à 95% 2,19-4,00). L'exposition à un évènement de vie était aussi un facteur prédictif de dépression survenant dans les 6 mois suivant un infarctus cérébral. Les autres facteurs prédictifs de dépression post-AVC étaient un score de Rankin > 2, un antécédent de dépression, une lésion caudée et/ou lenticulaire gauche, le sexe féminin et des pleurs pathologiques.

Conclusion et perspectives. Ce travail de thèse apporte des arguments en faveur d'un rôle des évènements de vie d'une part, dans la survenue à court terme d'un infarctus cérébral, d'autre part dans la survenue d'une dépression dans les 6 mois suivant un AVC. Il souligne aussi les difficultés spécifiques d'étude des événements de vie concernant leur définition, l'évaluation de leur sévérité, les biais de rappel et la définition de la période à risque. Nos résultats doivent être confirmés et précisés avant d'évaluer le bénéfice d'une stratégie préventive.

Mots clefs : Accident vasculaire cérébral – Infarctus cérébral – Facteurs de risque – Facteurs déclenchants – Evènements de vie – Dépression post-AVC – Etude cas-croisé