

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE : 2020

N° : 74

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
Mention D.E.S. de médecine nucléaire

PAR
Éric OUVRARD
Né le 29 octobre 1992 à L'Isle-d'Espagnac

**FATIGUE POST-AVC ET CORRÉLATION AVEC L'IMAGERIE DE PERFUSION
CÉRÉBRALE PAR TOMOSCINTIGRAPHIE PAR ÉMISSION MONOPHOTONIQUE
COUPLÉE A LA TOMODENSITOMÉTRIE**

Président de thèse : Professeur Izzie Jacques NAMER
Directrice de thèse : Docteur Caroline BUND

1
FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)

Edition DECEMBRE 2019
Année universitaire 2019-2020



- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LUDÉS Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**
Directeur général :
M. GAUTIER Christophe



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Héléne Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO214

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CU	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRPô Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRPô NCS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Hautepierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier PO193	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matfhieu P0188	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRPô NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	RPô NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01	Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05	Médecine Physique et Réadaptation
JAU LHAC Benoît P0078	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01	Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04	Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02	Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
LAUGEL Vincent P0092	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01	Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01	Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de la main / HP	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie ; Addictologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme MATHELIN Carole P0101	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RPô CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHANA Mickael P0211	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR / HP	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRPô NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUDER Philippe P0142	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	RPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	RPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle

RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépato-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRP6 CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02 Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur	

MO128	B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)
-------	---

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112 (En disponibilité)		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERAILINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (En disponibilité)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline M0120		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRPô CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRpô Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RPô CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRPô CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRPô NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (*membre de l'Institut*)
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DUCCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de HautePierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

À Monsieur le Professeur Namer, Président de Thèse,

Pour la formation que vous m'avez offerte dans votre service et la découverte de cette riche spécialité. Je vous remercie également pour votre accompagnement au cours de ce travail de thèse et de tout mon internat, qui me marquera pour la suite de ma carrière. Vous me faites l'honneur de présider cette thèse, soyez, Monsieur, assuré de mon profond respect.

À Madame le Docteur Bund, Directrice de Thèse,

Pour ton soutien et ton aide pendant la préparation et la rédaction de ce travail, pour tes enseignements et ta disponibilité à toute épreuve au sein du service. Trouve ici un témoignage de ma sincère reconnaissance.

À Madame le Professeur Wolff,

Après m'avoir permis de me former au sein de votre service, vous me faites aujourd'hui l'honneur de juger mon travail de thèse. Soyez assurée pour cela, Madame, de mes respectueuses considérations.

À Monsieur le Professeur Kremer,

Votre savoir est un exemple pour nous tous, vous me faites aujourd'hui l'honneur d'apporter votre regard sur ce travail et de le juger. Soyez assuré, Monsieur, de mes respectueuses considérations.

A Monsieur le Professeur Imperiale,

Pour ta rigueur, ta curiosité et ton enthousiasme constants, que tu nous transmets, sache que tu as ma profonde reconnaissance.

À mes parents, Irène, et toute ma famille, merci.

À mes amis angoumoisins, Tom, Édouard, Sven, Jonathan, Damien, Thibaud, Thibault, Félix, Nicolas et Yann.

À mes amis poitevins, Fanny, Hélène, Julie, Loïc, Pauline, Quentin, Romane, Thibaut et Xard.

À mes amis strasbourgeois, Basile, Charlie, Hélène, Léa, Valentin, Vincent et Sylvain.

À mes co-internes et chefs, Adrien, Alban, Antoine, Benjamin, Céline, Cyrille, Dr Didon-Poncelet, Fabrice, François, Jacob, Julien, Khalil Bourahla, Marie-Soline, Mehdi, Nastassja, Olivier Schaeffer et Schneegans, Samuel et Stéphanie.

Aux membres des services d'oncologie, de neurologie et de médecine nucléaire que j'ai rencontrés au cours de mon internat.

Au Dr Limacher, vous m'avez fait découvrir le métier de médecin, ses aspects humains et scientifiques et l'intérêt d'exercer dans le calme. Je vous en suis et serai toujours profondément reconnaissant.

À MM. les Professeurs Loulmet et Perrier, pour l'amour que vous m'avez transmis de la belle matière que vous enseignez.

À Vincent Noblet, pour ta précieuse aide et ta patience indispensables à la réalisation de ce travail.

À Sébastien Marchlewski et Marine Pagura, pour votre accompagnement et tout le travail réalisé en amont de cette thèse.

À Aria, pour ta chaleur et ta quiétude.

À **Élisa**, l'amour de ma vie.

Table des matières

1	Introduction.....	22
1.1	Accident vasculaire cérébral.....	22
1.1.1	Définition.....	22
1.1.2	Épidémiologie.....	23
1.1.3	Physiopathologie.....	23
1.2	Fatigue après AVC.....	27
1.2.1	Définition.....	27
1.2.2	Mesure de la fatigue.....	28
1.2.3	Épidémiologie de la fatigue post-AVC.....	31
1.2.4	Facteurs associés à la fatigue post-AVC.....	31
1.2.5	Physiopathologie.....	38
1.2.6	Fatigue post-AVC et dépression post-AVC.....	44
1.2.7	<i>Framework</i>	45
1.2.8	Traitement.....	50
1.2.9	Objectifs et hypothèse de cette étude.....	55
2	Matériel et méthode.....	57
2.1	Schéma de l'étude.....	57
2.2	Population.....	57
2.3	Évaluation neuropsychologique.....	58
2.3.1	<i>Montreal Cognitive Assessment (MoCA)</i>	58
2.3.2	<i>Fatigue Assessment Scale</i>	58
2.3.3	<i>Psychomotor Vigilance Task (PVT)</i>	59
2.3.4	Tests d'évaluation de l'attention (Zimmermann et Fimm, 2010).....	59
2.4	Imagerie cérébrale.....	61
2.5	Analyse statistique.....	62
3	Résultats.....	63
3.1	Population.....	63
3.2	Fatigue.....	65
3.3	Scores neuropsychologiques.....	66
3.4	Fatigue et troubles cognitifs.....	67
3.5	Perfusion et scores neuropsychologiques.....	67
3.6	Fatigue et perfusion cérébrale.....	68
4	Discussion.....	72
4.1	Fatigue post-AVC et noyaux gris centraux.....	72

4.2	Fatigue post-AVC et pôle temporal.....	74
4.3	Fatigue post-AVC et cervelet.....	75
4.4	Fatigue post-AVC et insula.....	76
4.5	Fatigue post-AVC et troubles cognitifs.....	76
4.6	Limites de l'étude.....	77
5	Conclusion.....	79
	Références.....	80

Table des figures

Figure 1. Anatomie du cercle artériel du cerveau (anciennement polygone de Willis).....	25
Figure 2. Territoires vasculaires artériels cérébraux.....	26
Figure 3. Scores moyens de la FSS (IC 95 %) selon l'âge.....	33
Figure 4. Métabolisme du tryptophane.....	42
Figure 5. Modèle biopsychosocial de la fatigue post-AVC.....	47
Figure 6. Modèle temporel de la fatigue post-AVC.....	49
Figure 7. Diagramme de flux des patients inclus.....	63
Figure 8. Scores neuropsychologiques à 3, 6 et 12 mois.....	67
Figure 9. Corrélation entre le score de fatigue et le niveau de perfusion cérébrale (SPM 12, $p_{non-corrige} < 0,001$).....	69
Figure 10. Corrélation entre le score de fatigue et le niveau de perfusion cérébrale, infarctus des noyaux gris centraux exclus (SPM 12, $p_{non-corrige} < 0,001$).....	70
Figure 11. IRM cérébrale T2 FLAIR initiale et scintigraphie de perfusion cérébrale à 3 mois d'un AVC ischémique du territoire de l'artère sylvienne superficielle droite.....	71

Table des tableaux

Tableau 1. Caractéristiques de la population à l'inclusion.....	64
Tableau 2. Statistique descriptive des scores de fatigue avant, 3, 6 et 12 mois après l'AVC... .	65
Tableau 3. Moyennes des scores neuropsychologiques à 3, 6 et 12 mois.....	66

Abréviations

5-HT : 5-Hydroxytryptamine

ACA : Artère Cérébrale Antérieure

ACI : Artère Carotide Interne

ACM : Artère Cérébrale Moyenne

ACP : Artère Cérébrale Postérieure

AHA : *American Heart Association*

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

FAS : *Fatigue Assessment Scale*

FP-AVC : Fatigue Post-Accident Vasculaire Cérébral

FSS : *Fatigue Severity Scale*

IDO : Indoleamine 2,3-Dioxygenase

IFN γ : Interféron Gamma

IL : Interleukine

IL-1Ra : Antagoniste du Récepteur de l'IL-1

KA : Acide Kynurénique

MAO-A : Monoamine Oxydase A

MFI : *Multidimensional Fatigue Inventory*

MMSE : *Mini-Mental State Examination*

MoCA : *Montreal Cognitive Assessment*

NGC : Noyaux Gris Centraux

NMDAR : Récepteur du *N*-méthyl-D-aspartate

PPC : Pression Positive Continue

PVT : *Psychomotor Vigilance Task*

QA : Acide Quinolinique

SMT : Stimulation Magnétique Transcrânienne

SNC : Système Nerveux Central

TB : Tronc Basilaire

TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale

TEA : Test d'Évaluation de l'Attention

TLR : *Toll Like Receptor*

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor Alpha*

1 Introduction

1.1 Accident vasculaire cérébral

1.1.1 Définition

L'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) regroupe plusieurs entités définies en 2013 par l'American Heart Association (AHA) et l'American stroke association¹ dont nous rapportons les plus pertinentes pour notre étude :

- L'infarctus du Système Nerveux Central (SNC) : zone de nécrose cérébrale, spinale ou rétinienne attribuable à une ischémie en se basant sur des anomalies objectives (imagerie, anatomopathologie) systématisées à un ou plusieurs territoires vasculaires ou sur des symptômes cliniques persistants au moins 24 heures (ou jusqu'au décès) sans autre étiologie possible.
- L'hémorragie intracérébrale : collection hématique du parenchyme cérébral ou du système ventriculaire qui n'est pas secondaire à un traumatisme.
- Le terme AVC ischémique définit un épisode de déficit neurologique causé par un infarctus focal du SNC.
- Le terme AVC hémorragique définit l'apparition progressive et rapide d'un déficit neurologique en lien avec une hémorragie intracérébrale.

L'Accident Ischémique Transitoire (AIT) n'est pas défini clairement dans ces recommandations, mais avait été défini en 2009 par l'AHA comme un déficit neurologique bref, secondaire à une ischémie encéphalique ou rétinienne, durant typiquement moins d'une heure et sans preuve d'infarctus aigu (notamment radiologique)².

1.1.2 Épidémiologie

L'AVC est un problème majeur de santé publique par sa fréquence, sa morbidité et sa mortalité élevées.

Dans le monde, en 2013, on estime à environ 10,3 millions le nombre d'AVC survenus dans l'année, s'ajoutant à 25,7 millions de patients ayant déjà présenté un AVC³. Le nombre de décès liés aux AVC s'est élevé à 6,5 millions³.

En France, en 2014, 141 652 personnes ont été hospitalisées pour un AVC ou un AIT. Parmi celles-ci, environ 25 % ont moins de 65 ans, l'âge moyen étant de 74 ans. Par rapport à 2008, on note surtout une augmentation de 14,3 % du taux standardisé d'AVC ischémique chez les moins de 65 ans, s'établissant à environ 35,4/100 000 habitants en 2014⁴. Entre 2008 et 2013, le taux standardisé global de mortalité par AVC a diminué d'environ 13 %, il est estimé à 44,7/100 000 personnes, soit 31 346 décès en 2013. Il reste cependant la première cause de mortalité chez les femmes et la troisième chez les hommes après le cancer pulmonaire et les causes externes⁵. Il faut donc s'attendre à une augmentation du nombre de patients qui présenteront des séquelles post-AVC pendant les années à venir.

1.1.3 Physiopathologie

1.1.3.1 Anatomie

L'encéphale est divisé en deux régions sus et sous-tentorielles par la tente du cervelet. La vascularisation sus-tentorielle est issue des Artères Carotides Internes (ACI) et du Tronc Basilaire (TB) qui s'anastomosent au niveau de la base du cerveau en formant le cercle artériel du cerveau (anciennement polygone de Willis ; figure 1). Celui-ci donne naissance aux artères cérébrales suivantes :

- 2 Artères Cérébrales Antérieures (ACA) reliées par l'artère communicante antérieure
- 2 Artères Cérébrales Moyennes (ACM), aussi appelées artères sylviennes, dans la continuité des ACI. Elles se divisent en ACM superficielles et profondes.
- 2 Artères Cérébrales Postérieures (ACP) issues de la division du tronc basilaire
- 2 artères communicantes postérieures reliant les ACI aux ACP

Les ACI donnent également naissance aux artères choroïdiennes antérieures et aux artères ophtalmiques.

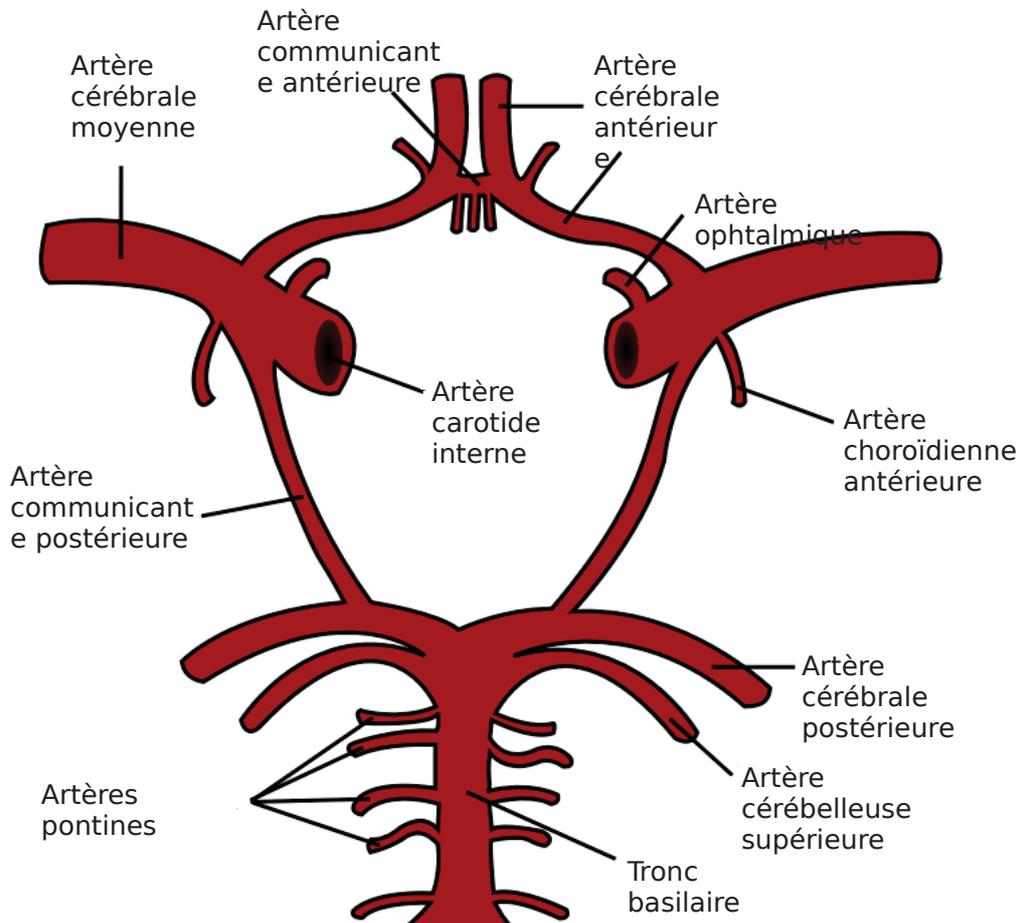


Figure 1. Anatomie du cercle artériel du cerveau (anciennement polygone de Willis)

À l'étage sous-tentorial, la vascularisation du cervelet est assurée par les artères cérébelleuses supérieures et inféro-antérieures qui sont issues du TB et par les artères cérébelleuses inféro-postérieures qui sont issues des artères vertébrales.

Enfin, le tronc cérébral est vascularisé principalement par des branches issues des artères vertébrales, notamment à travers les artères cérébelleuses inféro-postérieures (à destination de la moelle allongée), et par des artères issues du TB, notamment à travers les artères cérébelleuses supérieures et inféro-antérieures (à destination du pont et du mésencéphale).

On peut diviser l'encéphale en territoires vasculaires, chacun étant irrigué par une des artères principales du cercle artériel du cerveau ou les deux artères choroïdiennes antérieures (figure 2) :

- Territoire de l'ACA :
 - o Face interne du lobe frontal
 - o Deux-tiers antérieurs de la face interne du lobe pariétal
 - o Corps calleux
 - o Tête du noyau caudé
- Territoire de l'ACM superficielle :
 - o Aire préfrontale
 - o Parties externes des lobes temporal et pariétal
- Territoire de l'ACM profonde :
 - o Partie antérieure de la capsule interne
 - o Putamen et pallidum externe
 - o Corps et queue du noyau caudé
- Territoire de l'ACP :
 - o Lobe occipital
 - o Pédoncule cérébral
 - o Partie interne du lobe temporal
 - o Pôle postérieur du thalamus
 - o Queue du noyau caudé

- Territoire de l'artère choroïdienne antérieure :
 - o Tractus optique
 - o Uncus de l'hippocampe
 - o Genou et bras postérieur de la capsule interne
 - o Pallidum interne

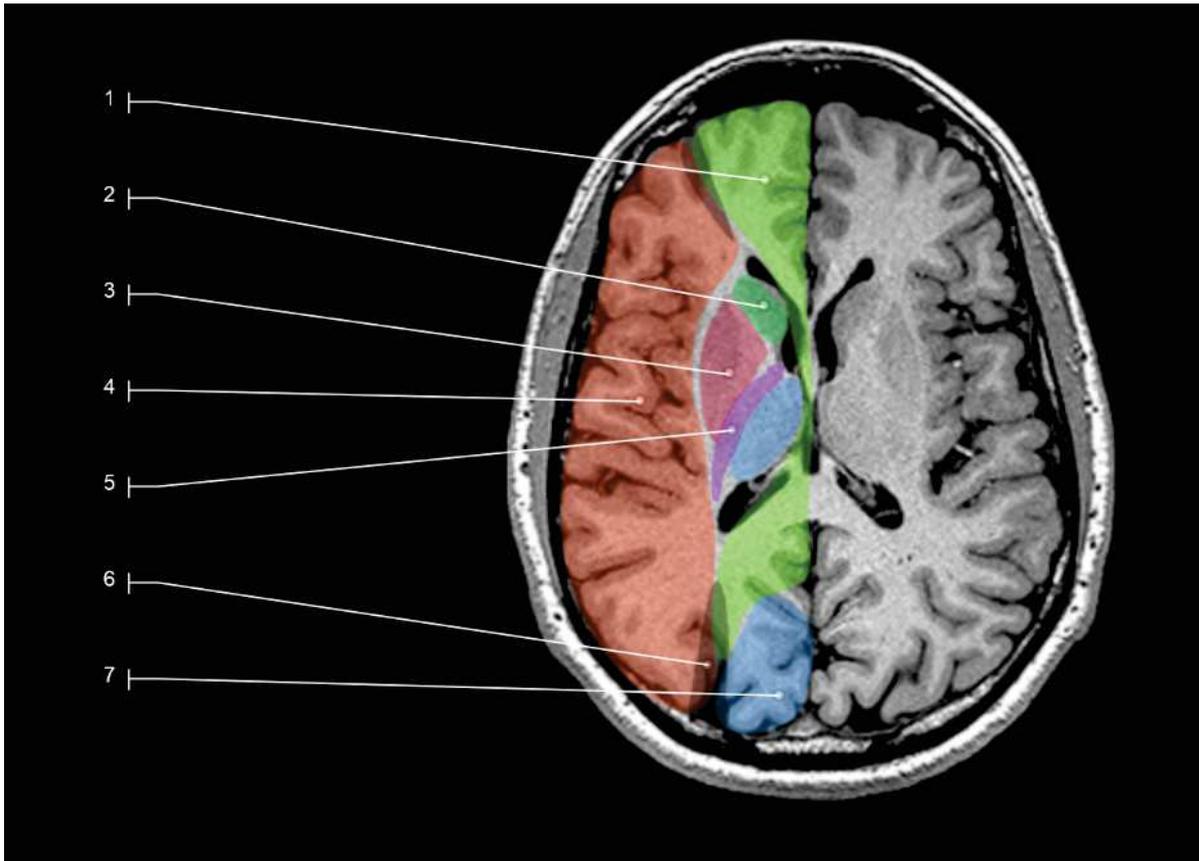


Figure 2. Territoires vasculaires artériels cérébraux
 1, territoire superficiel de l'artère cérébrale antérieure ; 2, territoire profond de l'artère cérébrale antérieure ; 3, territoire profond de l'artère cérébrale moyenne ; 4, territoire superficiel de l'artère cérébrale moyenne ; 5, territoire de l'artère choroïdienne antérieure ; 6, territoire jonctionnel cortical ; 7, territoire de l'artère cérébrale postérieure.
 D'après l'atlas d'anatomie humaine IMAIOS, A. Micheau, D. Hoa

1.1.3.2 Accident vasculaire cérébral ischémique

L'interruption du flux d'une artère cérébrale entraîne un gradient d'hypoperfusion dans le territoire correspondant. La zone centrale où l'ischémie est la plus sévère évolue rapidement vers la nécrose. La zone de pénombre correspond aux régions plus périphériques bénéficiant encore de la vascularisation par des voies de suppléances. L'ischémie y est donc moins profonde mais la nécrose s'y installe en quelques heures. Cette zone de pénombre correspond au territoire que l'on peut espérer préserver grâce à des traitements adéquats. Son caractère transitoire explique l'urgence à mettre en place ces thérapeutiques.

La nécrose d'une région cérébrale entraîne la perte de ses fonctions et une séquelle neurologique. Cependant, les séquelles suivant un AVC ne se limitent pas aux lésions focales et l'on constate chez certains patients des atteintes plus globales d'ordres neurologique ou psychiatrique. C'est à l'une d'entre elles que nous nous intéresserons, la Fatigue Post-AVC (FP-AVC).

1.2 Fatigue après AVC

1.2.1 Définition

Il n'existe actuellement pas de définition consensuelle de la fatigue dans la littérature scientifique. Les différentes études publiées sur la FP-AVC utilisent donc des définitions variables qui font souvent intervenir la notion d'épuisabilité précoce à l'effort physique et/ou mental, peu ou pas améliorée par le repos et gênant le patient dans sa vie quotidienne⁶⁻¹⁰.

Lynch *et al.*¹¹ ont proposé en 2007 une définition clinique : « pendant le mois dernier et sur une période d'au moins deux semaines, le patient a ressenti une perte d'énergie ou une augmentation du besoin de repos quotidiennement ou quasi-quotidiennement ». Pour identifier les patients répondant à cette définition, les auteurs proposent un interrogatoire protocolisé constitué de quelques questions simples et adaptées au temps d'une consultation. Malgré le fait que cette définition ait montré une bonne concordance avec quatre échelles mesurant la fatigue, elle a été peu reprise dans les différentes études publiées depuis sur le sujet de la FP-AVC.

Ensuite, la distinction entre la fatigue physique et la fatigue mentale n'est pas systématiquement faite alors qu'elles ne sont pas toujours associées. En effet, certaines pathologies comme les myopathies ou l'insuffisance cardiaque entraînent une diminution de l'endurance physique, et donc une fatigue physique, mais sans atteinte mentale ; il en est de même après un effort physique suffisamment intense. Cette fatigue est nommée périphérique dans un article de Chaudhuri *et al.*¹² paru en 2000. Parallèlement à celle-ci, les

mêmes auteurs définissent une fatigue dite « centrale », qui touche à la fois la sphère physique et mentale et que l'on retrouve dans de nombreuses pathologies neurologiques, infectieuses ou oncologiques et dont fait partie la FP-AVC. Cette distinction a l'avantage de séparer deux phénomènes qui sont probablement de mécanismes différents.

L'hétérogénéité des définitions utilisées dans la littérature limite la comparabilité des études et rend donc ardue la compréhension et la prise en charge de la FP-AVC. Par ailleurs, l'absence de définition consensuelle est le reflet de la complexité à aborder objectivement le sujet. Cette difficulté se retrouve également lorsque l'on tente de quantifier la fatigue.

1.2.2 Mesure de la fatigue

La nature subjective de la fatigue rend difficile son évaluation objective. La plupart des premières études publiées sur le sujet posaient simplement la question au patient, « vous sentez-vous fatigué ? ». Cette méthode est non seulement non quantitative, mais également très dépendante de la subjectivité du patient, compte tenu des variabilités interindividuelles face au sentiment de fatigue. Afin de pallier ces problèmes, plusieurs échelles de mesure de la fatigue ont alors été développées, initialement dans la sclérose en plaques et le syndrome de fatigue chronique. La très grande majorité d'entre elles sont des auto-questionnaires dont le but est de mesurer le sentiment de fatigue ainsi que ses conséquences physiques et mentales.

Cependant, dans notre cas particulier de la FP-AVC, certains symptômes mesurés dans les échelles de fatigue peuvent être attribuables aux séquelles lésionnelles de l'AVC (par exemple à la question « marchez-vous moins que d'habitude ? », un patient ayant une hémiparésie séquellaire répondra « oui » alors que ce symptôme n'est pas en lien avec la fatigue).

Cette différence explique que certaines échelles validées dans d'autres pathologies ne le sont pas dans la FP-AVC. Nous proposons à la suite une brève revue des principales échelles qui sont aujourd'hui utilisées dans la mesure de la FP-AVC.

1.2.2.1 *Fatigue severity scale*

La *Fatigue Severity Scale* (FSS) est l'échelle la plus souvent utilisée dans la littérature chez les patients post-AVC (47 % des 49 études incluses dans une méta-analyse de 2016¹³) bien que celle-ci ait été initialement conçue pour l'évaluation de la fatigue dans la sclérose en plaques et le lupus érythémateux. Elle est constituée de 9 items cotés de 1 à 7 qui étudient principalement le retentissement physique, cognitif et social de la fatigue. Le score total est divisé par 9, le seuil de positivité est généralement fixé à au moins 4/7. Sa validité dans la mesure de la FP-AVC est débattue. En effet, une étude retrouve de bonnes caractéristiques psychométriques, notamment une bonne consistance interne et une excellente reproductibilité⁹. *A contrario*, Mead *et al.*⁶ ne la retiennent pas dans leur analyse de quatre échelles de fatigue dans le post-AVC en raison de sa faible validité apparente. Par ailleurs, Lerdal *et al.*¹⁴ proposent de supprimer les deux premiers items qui ne respectent pas le caractère unidimensionnel de l'échelle mais cette version n'a pas été évaluée par d'autres équipes dans le post-AVC. La FSS-7 a cependant été utilisée à plusieurs reprises sur la base de cette étude, notamment dans un essai thérapeutique récent¹⁵.

1.2.2.2 *Multidimensional fatigue inventory*

Le *Multidimensional Fatigue Inventory* (MFI) est une échelle multidimensionnelle couramment utilisée dans l'évaluation de la fatigue et qui a montré de bonnes caractéristiques psychométriques dans plusieurs populations¹⁶. Dans le post-AVC, la dimension générale du MFI a été évaluée par Mead *et al.*⁶. Ils retrouvent des caractéristiques psychométriques (consistance interne, reproductibilité intra et inter-observateur) rendant acceptable son utilisation dans cette indication selon les auteurs.

1.2.2.3 *Fatigue assessment scale*

La *Fatigue Assessment Scale*¹⁷ (FAS) est l'échelle recommandée par Mead *et al.*⁶. Il s'agit d'un auto-questionnaire composé de 10 questions cotées de 1 à 5. Cinq questions portent sur l'aspect physique et cinq autres sur l'aspect mental de la fatigue. Sa consistance interne est pauvre, probablement parce que les questions posées explorent différentes facettes de la fatigue. Cependant, cette propriété n'est pas nécessairement un défaut compte-tenu du caractère protéiforme de la fatigue. De plus, la FAS est celle qui a la meilleure reproductibilité en score total des quatre échelles. Ainsi, elle semble être la plus adaptée à une étude longitudinale qui nécessite de pouvoir comparer des scores de fatigue.

À partir de l'analyse rétrospective de deux études sur la FAS, Cumming *et al.*¹⁰ ont proposé un seuil de positivité de 24 inclus pour classer les patients dans le groupe FP-AVC. En utilisant comme gold-standard la définition de la fatigue proposée par Lynch *et al.*¹¹ – pendant le mois dernier et sur une période d'au moins deux semaines, le patient a ressenti une perte d'énergie ou une augmentation du besoin de repos quotidiennement ou quasi-quotidiennement–, ils retrouvent une sensibilité de 0,82 et une spécificité de 0,66.

1.2.2.4 Autres échelles de mesure de la fatigue

D'autres échelles de mesure de la fatigue sont utilisées dans le post-AVC, comme le *SF-36 vitality scale*, la *checklist of individual strength*, la *fatigue impact scale*, etc. Cependant, on les retrouve bien moins souvent dans la littérature.

1.2.3 Épidémiologie de la fatigue post-AVC

Une méta-analyse publiée par Cumming *et al.*¹³ en 2016 a regroupé les données de quarante-neuf études mesurant la prévalence de la FP-AVC avec des échelles et des délais post-AVC différents. En ne s'intéressant qu'aux études utilisant la FSS (qui représentent la

majorité d'entre elles), ils retrouvent une prévalence moyenne de 50 %. Cependant, il existe une grande hétérogénéité, la prévalence la plus forte étant de 85 % et la plus faible de 25 % ($I^2 = 94$ %). Les auteurs n'expliquent pas cette hétérogénéité par des variations démographiques, le délai post-AVC du recrutement et l'inclusion ou non des patients présentant une dépression associée mais plutôt par la faible reproductibilité de la FSS, en contradiction avec les données publiées postérieure par Nadarajah *et al.*⁹. Leur argument est que les prévalences issues des études utilisant le MFI sont bien plus homogènes, avec une prévalence moyenne de 56 % (IC 95 % 51–62 %)¹³.

Pour comparaison, une fatigue est rapportée par environ 80 % des patients atteints de sclérose en plaques¹⁸ et environ 50 % des patients avec maladie de Parkinson idiopathique¹⁹.

La FP-AVC a un véritable impact sur l'évolution du patient après l'AVC. En effet, celle-ci est associée à une diminution de la qualité de vie²⁰ et décrite par 40 % des patients comme un de leurs symptômes les plus gênants²¹. Elle limite la participation des patients aux programmes de rééducation^{22,23} et est associée à une augmentation de la mortalité dans certaines études, de 7 % à 17 % à 3 ans^{22,24}.

1.2.4 Facteurs associés à la fatigue post-AVC

Plusieurs associations sont suggérées entre la FP-AVC et différents facteurs d'ordres physiques et psychologiques. Nous rapportons ici de manière la plus exhaustive possible l'ensemble des associations évoquées dans la littérature.

1.2.4.1 Sexe

Dans quatre études, le sexe féminin a été rapporté comme plus fréquemment associé à la FP-AVC^{22,24–26}. De même, dans une seconde méta-analyse exploitant les données brutes de douze des quarante-neuf études initialement incluses, Cumming *et al.*²⁷ retrouvent une

association au sexe féminin. L'origine de cette association n'est pas connue bien que plusieurs hypothèses soient évoquées : hormonale, musculaire, sociologique ou environnementale notamment^{27,28}.

1.2.4.2 Anxiété

Deux méta-analyses ont rapporté une tendance à l'association pour l'une et une association significative pour l'autre entre la présence d'une anxiété et d'une FP-AVC, avec des odds-ratio de 2,34 (IC 95 % 0,98-5,58)²⁹ et de 3,53 (IC 95 % 2,48-5,02)²⁷ respectivement. Les études contrôlées sur la dépression retrouvaient des odds-ratio moins importants que les autres mais significatifs, ce qui confirme un peu plus le lien entre anxiété et FP-AVC.

1.2.4.3 Âge

Le rôle de l'âge n'est pas consensuel. Deux études rapportent une prévalence plus importante chez les sujets âgés^{24,26} et deux autres chez les sujets jeunes^{30,31}.

Cumming *et al.*²⁷ dans leur seconde méta-analyse retrouvent une relation cubique entre FP-AVC et âge : les patients de moins de 40 ans et entre 60 et 80 ans sont moins fatigués que ceux entre 40 et 60 ans et de plus de 80 ans. La différence entre les sujets de 40 à 60 ans et 60 à 80 ans est peut-être en rapport avec l'importance des obligations familiales et professionnelles entre 40 et 60 ans (figure 3).

La prise en compte de ces associations permet d'expliquer 17 % de la variance de la prévalence rapportée dans la première méta-analyse de Cumming *et al.*^{13,27}.

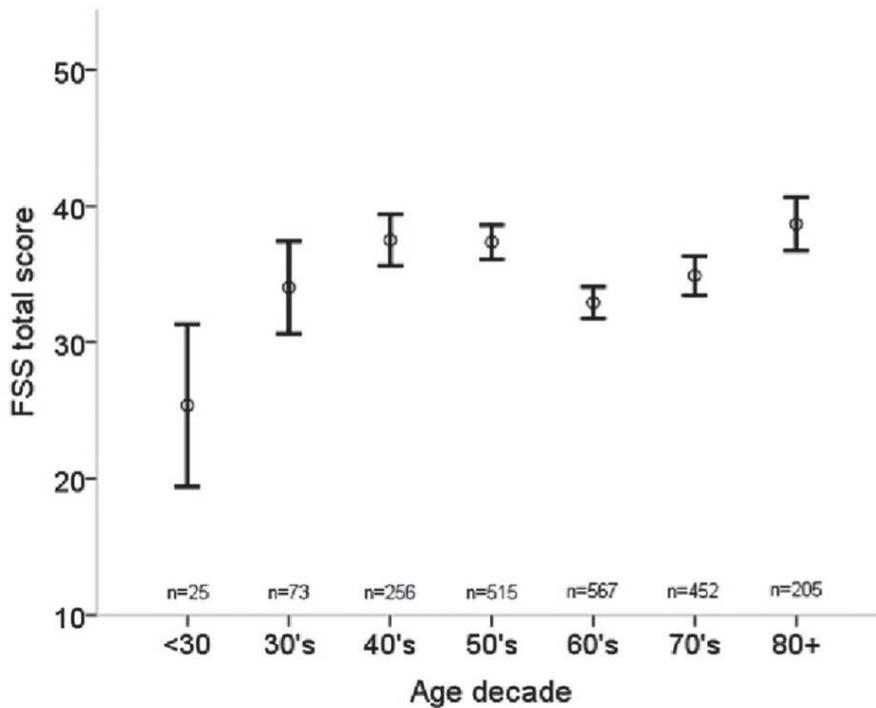


Figure 3. Scores moyens de la FSS (IC 95 %) selon l'âge
 On observe une relation cubique avec une augmentation du score de la FSS entre 40 et 60 ans et après 80 ans.
 D'après Cumming *et al.*, 2018

1.2.4.4 Activité physique

Un autre facteur semblant important est l'activité physique. En effet, Duncan *et al.*³² ont retrouvé dans une étude longitudinale sur 12 mois une association significative entre une meilleure activité physique (mesurée par le nombre de pas quotidiens) et une fatigue moins marquée (mesurée par la FAS). De plus, le nombre de pas quotidiens à 1 mois post-AVC était prédictif d'un score de FAS plus élevé à 6 et 12 mois.

C'est par ses aspects de renforcement musculaires mais également d'amélioration de l'estime de soi et des liens sociaux que l'activité physique pourrait améliorer la FP-AVC.

1.2.4.5 Région géographique

Il existe également des différences significatives de prévalence de la FP-AVC selon la région géographique étudiée. En effet, les études menées en Asie de l'Est (Corée du Sud et Hong

Kong) retrouvent une prévalence significativement moindre comparativement aux autres régions du monde (35 % contre 54 %, $p = 0,02$)¹³.

1.2.4.6 Douleur

Une étude longitudinale suivant des patients avec FP-AVC pendant 15 mois à partir de l'AVC a retrouvé que les sujets avec une FP-AVC persistante à 1 an rapportent plus fréquemment une douleur que le groupe avec une FP-AVC régressive (63 % contre 28 %) ³³. Ce résultat est corroboré par trois autres études qui rapportent également une association entre FP-AVC et douleur³⁴⁻³⁶.

Dans l'étude de Miller *et al.*³⁵, les patients qui présentaient à la fois une fatigue et une douleur importantes avaient un sentiment d'auto-efficacité (croyance d'un individu en sa capacité à réaliser une tâche) moindre par rapport à ceux avec un faible niveau de fatigue et de douleur. Cela suggère selon les auteurs que les patients qui ont de base un faible sentiment d'auto-efficacité seraient moins à même de gérer la fatigue et la douleur après un AVC. On ne connaît cependant pas le sens de cette association et il reste envisageable que l'intensité de la fatigue et de la douleur impacte proportionnellement le sentiment d'auto-efficacité.

Galligan *et al.*³⁷ pensent que la FP-AVC pourrait être favorisée par la douleur à travers des mécanismes cognitifs (catastrophisation, hypervigilance, hypersensibilité aux symptômes somatiques), comportementaux (diminution de l'activité physique, évitement comportemental) et neurophysiologiques (dysrégulation hypothalamo-hypophysaire).

1.2.4.7 Locus de contrôle et *coping*

Le locus de contrôle (ou lieu de maîtrise) correspond à une caractéristique de la personnalité qui décrit la tendance d'un individu à attribuer la cause d'un évènement de sa vie. Un locus interne caractérise des sujets qui pensent qu'un évènement est principalement secondaire à

eux-mêmes (par exemple la réussite d'un examen sera liée au travail fourni par le sujet) tandis qu'un sujet avec un locus externe pensera que l'évènement est principalement secondaire à des causes indépendantes de lui-même (la réussite de l'examen sera liée à de la chance ou à l'examineur qui était trop laxiste). Schepers *et al.*²⁶ ont retrouvé qu'un locus de contrôle externe est associé à une prévalence augmentée de FP-AVC à 1 an post-AVC.

Le *coping* désigne la façon dont les individus font face à une situation difficile. Il existe de très nombreuses stratégies de *coping* (ou stratégies d'ajustement) basées par exemple sur la gestion des émotions, l'humour, la sociabilité, etc. Le *Medical Coping Modes Questionnaire* (MCMQ) permet de rechercher la stratégie privilégiée par un sujet. Avec cet outil, Wei *et al.*³⁸ ont mis en évidence que les stratégies de confrontation (prise de mesures actives et radicales pour changer la situation) étaient associées à la présence de FP-AVC à 3 mois.

1.2.4.8 Génétique

Une étude réalisée par Choi-Kwon *et al.*³⁹ a recherché une éventuelle association entre le polymorphisme des gènes impliqués dans la synthèse, le transport et le catabolisme de la sérotonine et la FP-AVC. Finalement, la seule association statistiquement positive avec la FP-AVC était une diminution de l'activité de la monoamine oxydase A (MAO-A, impliquée dans le catabolisme de la sérotonine) chez les femmes uniquement. Cette diminution de l'activité est liée à un polymorphisme génétique de la région promotrice du gène de la MAO-A qui est notamment constituée d'une séquence de 30 paires de bases répétée entre 2 et 5 fois. Il est intéressant de noter que cette association n'est valable que chez les femmes, ceci pouvant peut-être être en lien avec la prévalence augmentée de la FP-AVC dans cette population.

Par ailleurs, le rôle du polymorphisme du récepteur à la sérotonine 5-HT sous-type HTR2A a été mis en évidence dans le syndrome de fatigue chronique⁴⁰. Les auteurs n'ont malheureusement pas évalué ce polymorphisme dans leur étude.

1.2.4.9 Sommeil

La prévalence des troubles respiratoires du sommeil après un AVC a été estimée entre 50 % et 70 % dans une revue de la littérature en 2009⁴¹. De même, les autres troubles du sommeil (insomnie, hypersomnie, somnolence, syndrome des jambes sans repos, ...) sont retrouvés chez 10 à 50 % des patients⁴¹.

L'influence de ces troubles sur la présence d'une FP-AVC a fait l'objet de plusieurs études observationnelles. La méta-analyse publiée par Ponchel *et al.*⁴² en 2015 rapporte qu'un lien significatif a été observé dans neuf études sur douze laissant supposer qu'il existe véritablement une association. Les études positives étudiaient la présence de troubles du sommeil avec de simples questionnaires et on ne peut donc malheureusement pas mener d'analyse plus fine. En effet, il pourrait être intéressant de connaître l'influence des différents types de troubles du sommeil sur la FP-AVC afin de mieux saisir les rapports entre ces deux pathologies.

1.2.4.10 Délai post-AVC

Cumming *et al.*²⁷ dans leur méta-analyse retrouvent une augmentation de la prévalence de la FP-AVC avec l'allongement du délai post-AVC (tant en analyse univariée que multivariée), en contradiction avec une autre méta-analyse plus ancienne qui rapporte une stabilité de la prévalence dans le temps⁴³. Cette seconde étude inclut toutefois moins de patients et aucune analyse en commun des données brutes concernant l'évolution de la FP-AVC par patient n'a été réalisée. L'augmentation de la prévalence de la FP-AVC avec le délai post-AVC semble paradoxale, on pourrait penser que les mécanismes sous-jacents à la FP-AVC s'estompent avec le temps. Cela est peut-être lié à la mise en place d'un cercle

vieux au niveau comportemental, où la fatigue entraîne une diminution de l'activité physique et mentale qui elle-même entretient la fatigue. De manière plus fondamentale, il existe peut-être un relais dans le temps des mécanismes biologiques et/ou neuronaux à l'origine de la FP-AVC.

1.2.4.11 Localisation de l'AVC

Les données disponibles sur les liens entre la localisation de l'AVC et le risque de développer une FP-AVC sont contradictoires.

Plusieurs études ne rapportent pas de liens entre la localisation de l'AVC et la présence d'une FP-AVC^{22,26,44,45}. Cependant, ces études ne classaient les AVC que selon le côté atteint. D'autres études classaient les AVC de façon plus précise (cortical, sous-cortical, cérébelleux ou tronculaire) mais ne retrouvaient pas non plus d'association avec la prévalence de la FP-AVC^{11,21,46-48}.

A l'inverse, deux études réalisées par Tang *et al.*^{49,50} ont retrouvé une prévalence plus importante de la FP-AVC chez les patients qui ont présenté un infarctus des noyaux gris centraux (NGC). Par ailleurs, Staub *et al.*⁷ ont décrit un gradient de prévalence de la FP-AVC selon la localisation de l'AVC, partant d'une faible fréquence pour les lésions corticales (6,3 %) à une fréquence intermédiaire pour les lésions subcorticales (40 %) et haute pour les lésions du tronc cérébral (55 %). Enfin, Snaphaan *et al.*³⁰ ont décrit un sur-risque de développer une FP-AVC 6 à 8 semaines après l'AVC en cas de localisation sous-tentorielle (cérébelleuse ou tronculaire) mais qui se normalise un an et demi post-AVC.

1.2.4.12 Autres

La sévérité du handicap post-AVC^{46,51}, la présence d'une dépression^{25,29,32} et la fatigue pré-AVC^{25,46} semblent également associées à la fatigue post-AVC. Ces liens sont retrouvés dans la méta-analyse par participant publiée par Cumming *et al.*²⁷.

La multiplicité de ces associations réaffirme la nature complexe et multidimensionnelle de la fatigue post-AVC et doit conduire à l'étude des nombreux mécanismes physiopathologiques qui la sous-tendent.

1.2.5 Physiopathologie

1.2.5.1 Excitabilité cortico-motrice

En utilisant la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) dans une population de patients avec antécédent d'AVC, Kuppuswamy *et al.*⁵² ont montré que le seuil d'activation de l'aire motrice primaire côté AVC était significativement augmenté chez les patients avec une FP-AVC, suggérant une diminution de l'excitabilité cortico-motrice. Il existe également une diminution de l'activation maximale obtenue volontairement par le sujet fatigué comparativement à celle obtenue par TMS, ce qui pourrait signifier qu'à efforts subjectifs comparables, les patients fatigués réalisent un effort objectif moins important. De plus, dans une seconde étude, Kuppuswamy *et al.*⁵³ retrouvent un ralentissement des mouvements rapides du membre supérieur du côté touché par l'AVC chez les patients fatigués sans augmentation du temps de réaction. Ces différences entre l'effort ressenti, l'effort attendu et l'effort produit, en termes d'amplitude maximale et/ou de vitesse d'exécution, pourraient être à l'origine du sentiment de fatigue.

Le cortex moteur est connecté au cortex prémoteur, aux aires motrices supplémentaires, aux aires motrices cingulaires, aux ganglions de la base et au cervelet. L'atteinte d'au moins une de ces régions pourrait expliquer l'augmentation du seuil d'activation observé. Une diminution de la réponse de l'aire motrice primaire à la stimulation par ces régions est également plausible.

1.2.5.2 Inflammation

Après un AVC, le stress hypoxique induit la libération de motifs moléculaires associés au danger (plus connus sous l'acronyme de DAMPs) qui sont reconnus par les récepteurs toll-like (TLR) des cellules de la microglie⁵⁴. Cette reconnaissance entraîne la production de nombreuses cytokines pro-inflammatoires à travers des cascades de signalisation impliquant en particulier le *nuclear factor kappa-B* (NF- κ B) et l'interleukine 1 β (IL-1 β)^{55,56}. Parallèlement à cette inflammation locale, on observe également une hausse des concentrations systémiques de cytokines. Une étude contrôlée sur l'âge, le sexe et le risque cardiovasculaire 72 heures après l'AVC retrouve notamment une élévation des concentrations sanguines des interleukines 6 (IL-6), 8 (IL-8) et du *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α)⁵⁷.

Le rôle de l'inflammation est déjà soupçonné dans le développement de la fatigue à l'occasion d'autres pathologies comme la sclérose en plaques^{58,59}, la maladie de Parkinson^{60,61} ou les cancers⁶². La plupart de ces études retrouvent une augmentation significative de la concentration systémique en cytokines inflammatoires dans les groupes de patients fatigués, notamment d'IL1 et IL6, de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1Ra), du TNF α et de l'interféron gamma (IFN γ).

Peu d'équipes ont étudié les liens entre inflammation et FP-AVC. Une étude sur un petit échantillon de 28 patients, réalisée pendant les 3 mois post-AVC, constate une augmentation significative de la concentration de la protéine C-réactive dans le groupe fatigué après exclusion des sujets présentant des troubles de l'humeur et/ou se plaignant de fatigue pré-AVC⁶³. Ormstad *et al.*⁶⁴ retrouvent une corrélation positive entre le niveau de fatigue mesuré par la FSS et les concentrations systémiques de glucose et d'IL-1 β à 6 mois post-AVC, et une corrélation négative avec les concentrations d'IL-1Ra (rôle anti-inflammatoire) et d'IL-9 (rôle pro ou anti-inflammatoire selon les conditions⁶⁵) à 12 mois post-AVC.

Ces résultats sont appuyés par un travail mené sur 39 patients entre 1 mois et 1 an après l'AVC qui comparait le score de fatigue mesuré par la FAS et le polymorphisme génétique des gènes impliqués dans la production d'IL-1Ra et de TLR-4 (l'activation de TLR-4 a un

effet pro-inflammatoire). Becker *et al.*⁶⁶ retrouvent des scores de fatigue significativement plus élevés chez les patients avec une diminution de l'expression d'IL-1Ra et significativement plus faibles chez les patients avec une diminution de l'expression de TLR-4.

1.2.5.2.1 Hypothèse du glutamate

L'hypothèse principale pour expliquer la relation entre fatigue centrale et inflammation repose sur la modification du métabolisme du glutamate dans l'encéphale. En effet, l'IL-1 β , l'IL-6 et le TNF α diminuent la clairance extra-cellulaire du glutamate par les astrocytes, altèrent la barrière hémato-encéphalique et modifient l'apport métabolique neuronal. Ces propriétés diminueraient la neurotransmission glutamatergique, qui constitue par ailleurs la principale voie excitatrice dans le système nerveux central⁶⁷. Ainsi, l'inflammation serait à l'origine d'une diminution de l'activation neuronale cérébrale et donc responsable d'une fatigue centrale.

1.2.5.2.2 Hypothèse dopaminergique

La dopamine intervient notamment dans le contrôle de la motricité, dans le système de la motivation et de la récompense et dans certaines fonctions exécutives. Or, les cytokines pro-inflammatoires diminuent la synthèse de dopamine dans les NGC, diminuent également le relargage dans la fente synaptique et stimulent sa recapture⁶⁸. Ces modifications du métabolisme dopaminergique pourraient offrir une base biologique à l'hypothèse de Chaudhuri *et al.*¹² d'une fatigue centrale liée à une altération de la fonction des NGC

1.2.5.2.3 Voie du tryptophane

Après avoir retrouvé une augmentation des cytokines pro-inflammatoires en post-AVC et une relation avec la FP-AVC, Ormstad *et al.*⁶⁹ se sont intéressés aux conséquences de cet état inflammatoire sur les voies du métabolisme du tryptophane.

Le tryptophane est un acide aminé essentiel qui est métabolisé, entre autres, en 5-hydroxytryptamine (5-HT), également connue sous le nom de sérotonine, un neurotransmetteur qui favorise l'éveil et inhibe le sommeil paradoxal. La synthèse de 5-HT dépend essentiellement de la concentration sérique en tryptophane⁷⁰, ainsi une baisse de la concentration indique une diminution de la synthèse de la sérotonine et donc de sa disponibilité dans l'encéphale. Or, 12 mois après un AVC, Ormstad *et al.*⁶⁹ ont constaté une baisse de l'index du tryptophane sérique ($100 \times \text{tryptophane}/(\text{tyrosine} + \text{valine} + \text{phenylalanine} + \text{leucine} + \text{isoleucine})$) chez les patients fatigués ($\text{FSS} \geq 4$). Ce résultat est concordant avec la baisse de concentration du tryptophane chez les patients fatigués suivis pour un cancer^{71,72} et pourrait être à l'origine d'un des mécanismes de la fatigue post-AVC.

Le tryptophane est également transformé en kynurénine par l'indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO). La kynurénine est ensuite métabolisée soit en acide kynurénique (KA) soit en acide quinolinique (QA ; figure 4). Le KA est un antagoniste du récepteur du *N*-méthyl-D-aspartate (NMDAR) tandis que le QA en est un agoniste. NMDAR est un des récepteurs du glutamate dans le système nerveux central, et est donc un des principaux médiateurs de la neurotransmission excitatrice. Il est par ailleurs intéressant de noter que le KA est neuroprotecteur alors que le QA est neurotoxique. Chez le rat, l'hypothèse d'une modification du ratio KA/QA a été proposée pour expliquer la fatigue centrale⁷³. Chez l'homme en post-AVC, Ormstad *et al.*⁶⁹ retrouvent dans la même étude précitée une augmentation significative de la concentration en KA à 18 mois post-AVC chez les patients du groupe fatigué par rapport au groupe contrôle mais pas de modification significative du ratio KA/QA. La corrélation avec le taux de QA n'est pas rapportée.

L'IDO est activée par les cytokines pro-inflammatoires, ce qui permettrait d'expliquer l'augmentation du KA en post-AVC. L'absence de modification du ratio KA/QA pourrait être

liée à l'augmentation conjointe des concentrations de KA et QA. De plus, Ormstad *et al.*⁷⁴ rapportent également dans une autre étude une corrélation négative entre les taux d'IL-1 β et de kynurénine, suggérant une augmentation du métabolisme kynurénique. Cependant, il n'existait pas de corrélation entre IL-1 β et la concentration en KA ou QA.

L'hypothèse d'une fatigue post-AVC induite par une antagonisation des NMDAR n'est donc pas exclue mais d'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre le rôle du KA, notamment en prenant en compte les différentes voies du métabolisme du tryptophane.

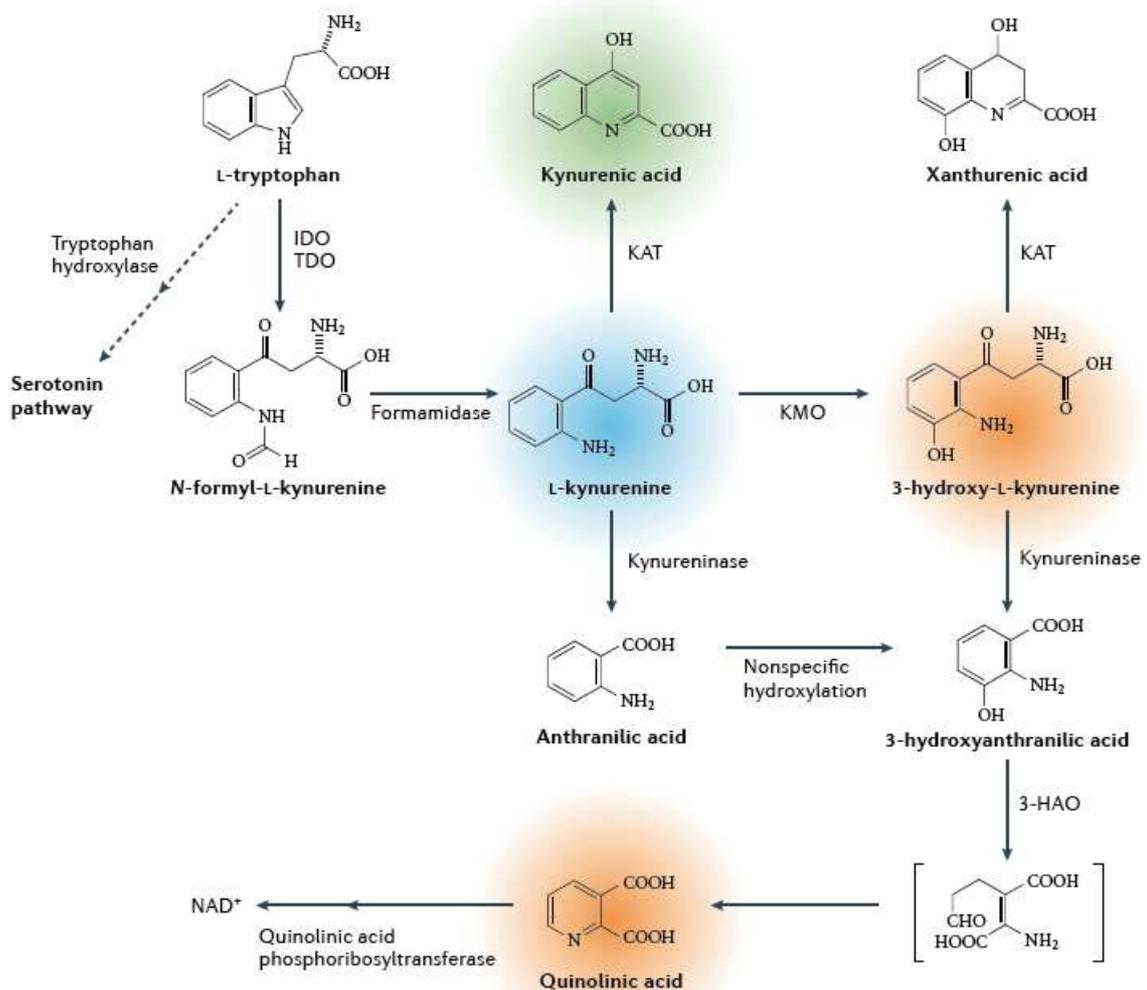


Figure 4. Métabolisme du tryptophane
Le tryptophane est métabolisé en kynurénine par une étape intermédiaire qui requiert notamment l'indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO), une enzyme qui représente le facteur limitant de cette transformation. L'expression de l'IDO est activée par de nombreux stimuli pro-inflammatoires. La kynurénine est ensuite métabolisée en trois molécules principales : l'acide kynurénique (KA), la 3-hydroxy-L-kynurénine et l'acide quinolinique (QA). C'est surtout le KA qui est suspecté d'être impliqué

dans la genèse de la FP-AVC.
D'après Vécsei L *et al.*, 2012

1.2.5.3 Cognition

Il semble à première vue plausible que les séquelles cognitives d'un AVC entraînent une augmentation des ressources cérébrales à mobiliser pour réaliser une tâche cognitive. Cette augmentation pourrait induire une plus grande fatigabilité et peut-être expliquer une part de la FP-AVC.

Une méta-analyse réalisée par Lagogianni *et al.*⁷⁵ et publiée en 2018 s'intéresse aux liens entre cognition et FP-AVC. Sur les onze études incluses, sept utilisent le *mini-mental state examination* (MMSE) pour l'évaluation cognitive, un test qui ne porte que sur le statut cognitif global, avec une faible sensibilité dans la détection des troubles exécutifs et attentionnels. Malheureusement, ce sont ces fonctions qui sont principalement altérées après un AVC, limitant donc la portée des résultats rapportés. Une seule de ces études retrouve une corrélation significative entre l'altération du MMSE et la FP-AVC.

Sur l'ensemble des résultats significatifs issus des quatre études restantes, la majorité provient d'une seule étude⁷⁶. Celle-ci mesurait la fatigue par la *modified fatigue impact scale*, une échelle qui évalue les aspects cognitifs de la fatigue. Ainsi, plus que le lien entre la fatigue et la présence de troubles cognitifs, cette étude évaluait surtout la corrélation entre troubles cognitifs subjectifs et objectifs. De même, une seconde étude retrouve une corrélation avec un test cognitif objectif (le *digit symbol substitution test*) mais utilise une échelle de fatigue évaluant son aspect cognitif⁷⁷.

Finalement, une seule étude positive évaluait le lien entre FP-AVC, mesurée par le *fatigue assessment inventory*, et la présence de troubles cognitifs recherchés par un

neuropsychologue⁷⁸. Celle-ci retrouve une corrélation significative entre l'altération de l'attention soutenue et le score de fatigue à 1 an post-AVC mais pas à 6 mois. Par ailleurs, il est aussi mis en évidence une corrélation avec l'atteinte des fonctions exécutives à 1 an mais uniquement dans le groupe des patients non-déprimés.

Une autre étude, non-incluse dans la méta-analyse citée précédemment, a rapporté une association entre la présence d'une FP-AVC à 3 mois et une diminution de la vitesse de traitement des informations à 3 mois et 6 mois ainsi qu'une diminution des capacités de la mémoire de travail à 6 mois⁷⁹. Les atteintes cognitives associées à la FP-AVC semblent donc fluctuantes dans le temps. Il est par ailleurs important de rappeler que dans ces deux études, il n'existe pas de lien évident entre la localisation de l'AVC et l'atteinte cognitive.

Le sens de l'association n'est pas connu : est-ce la fatigue qui induit une diminution des capacités cognitives et/ou l'inverse ? Radman *et al.*⁷⁸ pensent que les troubles cognitifs sont à l'origine de la FP-AVC. Ils s'appuient sur le fait que dans leur cohorte de patients suivis pendant un an, il n'existe pas de corrélation entre l'intensité de la fatigue (mesurée par la FSS) et la reprise d'une activité professionnelle. En effet, ils auraient plus probablement observé un retour à la vie professionnelle plus fréquent dans la catégorie des patients peu fatigués si la fatigue était à l'origine des troubles cognitifs.

En conclusion, la nature et la quantification des liens entre troubles cognitifs et FP-AVC est encore mal connue du fait du peu d'études fiables disponibles. Pourtant, une meilleure connaissance de ce sujet pourrait faire espérer le développement d'essais thérapeutiques utilisant des techniques de rééducation ciblées sur cet aspect.

1.2.6 Fatigue post-AVC et dépression post-AVC

La fatigue et la dépression sont étroitement liées. La fatigue est un symptôme de l'épisode dépressif caractérisé et fait partie des critères diagnostiques de la 5^{ème} édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux⁸⁰. De même, une fatigue chronique peut

induire une symptomatologie dépressive⁸¹. Ces associations dévoilent de probables mécanismes communs aux deux phénomènes et la FP-AVC est ainsi parfois considérée comme un symptôme psychiatrique⁸².

Cependant, plusieurs faits rappellent que ces deux pathologies ne doivent pas être totalement confondues. Seulement un tiers des patients présentent à la fois des signes de fatigue et de dépression en post-AVC²⁹. De plus, ces deux entités cliniques ne semblent pas totalement liées d'un point de vue des mécanismes physiologiques qui les sous-tendent. En effet, un essai thérapeutique évaluant l'intérêt de la fluoxétine dans la FP-AVC n'a pas retrouvé d'amélioration significative du score de la FSS malgré une amélioration des symptômes dépressifs⁸³. De la même manière, Ormstad *et al.*⁸⁴ n'ont pas retrouvé de corrélation entre les concentrations en cytokines pro-inflammatoires et la dépression post-AVC contrairement à la FP-AVC. De même, deux autres études n'ont pas trouvé d'association entre l'activation de la voie kynurénique et la dépression post-AVC contrairement à la FP-AVC^{69,85}.

1.2.7 Framework

La connaissance de l'épidémiologie, des symptômes associés et des mécanismes physiopathologiques de la fatigue post-AVC a conduit au développement de théories plus globales, multidisciplinaires, essayant de construire un cadre pour comprendre la FP-AVC afin de proposer une prise en charge adaptée et plus efficace.

1.2.7.1 Coping

Un des premiers modèles proposés est celui du coping, conçu par Van Zomeren, Brouwer et Deelman⁸⁶. Il suppose que les déficits cognitifs post-AVC entraînent une compensation par une augmentation de l'activité cérébrale qui est responsable d'une fatigue⁸⁷.

Cette hypothèse a été évaluée chez des patients ayant subi un traumatisme crânien par rapport à des sujets sains. Une première étude datant de 1999, retrouve une augmentation de l'effort cognitif subjectif fourni par les patients, de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque lors de la réalisation de tâches cognitives. Les auteurs attribuent ces différences à une augmentation plus importante de l'activité cérébrale chez les patients par rapport aux contrôles⁸⁸. Une deuxième étude, utilisant l'imagerie par résonance magnétique (IRM) fonctionnelle, retrouve une augmentation de l'activation des circuits impliqués dans la mémoire de travail ainsi que des modifications des réseaux neuronaux activés chez les patients avec antécédent de traumatisme crânien lors de la réalisation d'une tâche évaluant la mémoire de travail⁸⁹.

1.2.7.2 Modèle bio-psycho-social

En 2009, Lerdal *et al.*⁹⁰ ont présenté un modèle bio-psycho-social plus complexe, formé de trois composantes (figure 5). Ils postulent que la FP-AVC est initialement favorisée par certains des facteurs associés vus précédemment, respectivement la personnalité, l'inflammation, les caractéristiques de l'AVC, la fatigue pré-AVC et la présence d'autres maladies chroniques. La fatigue est ensuite décrite selon cinq caractéristiques : intensité, qualité, *timing*, fluctuation (évolution sur la journée) et trajectoire (évolution sur la semaine ou le mois). Il peut également exister des comorbidités à la FP-AVC : la dépression, l'anxiété et les troubles du sommeil qui peuvent avoir des conséquences se recoupant avec la FP-AVC. La dernière composante de ce modèle intéresse les conséquences de la FP-AVC, qui sont divisées en deux catégories : impact sur la qualité de vie et impact sur les activités de la vie quotidienne. Ces deux groupes de conséquences peuvent eux-mêmes influencer sur la FP-AVC et ses comorbidités.

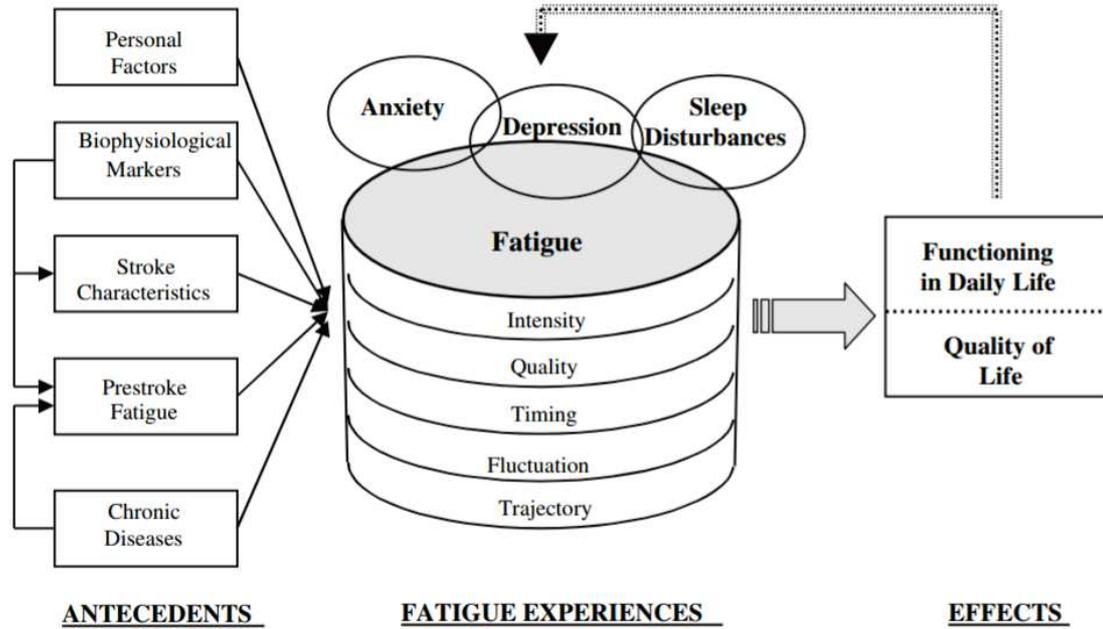


Figure 5. Modèle biopsychosocial de la fatigue post-AVC
 Le développement d'une fatigue post-AVC est favorisée par la présence de facteurs de risque parmi les caractéristiques du patient (*personal factors* ; âge, sexe, personnalité), des marqueurs biologiques de l'inflammation (*biophysiological markers*), les caractéristiques de l'AVC (*stroke characteristics* ; localisation), la présence d'une fatigue pré-AVC (*prestroke fatigue*) et la présence de maladies chroniques (*chronic diseases* ; notamment diabète). La fatigue est ensuite décrite selon 5 caractéristiques : son intensité (*intensity*), son type (*quality*), son *timing* (la fréquence à laquelle elle survient, un éventuel déclenchement à la suite de certaines activités), sa *fluctuation* (variation au cours d'une journée) et sa trajectoire (*trajectory* ; variation sur plusieurs jours, semaines ou mois). Enfin, le modèle prend en compte les conséquences de la fatigue sur la vie quotidienne (*functioning in daily life*) et sur la qualité de vie (*quality of life*). Ces conséquences peuvent être à l'origine de troubles anxieux (*anxiety*), dépressifs (*depression*) ou du sommeil (*sleep disturbances*) qui peuvent eux-mêmes entretenir ou aggraver le sentiment de fatigue. D'après Lerdal *et al.*, 2009

1.2.7.3 Modèle temporel

Wu *et al.*⁹¹ ont proposé un autre modèle en 2015, prenant en compte la temporalité de la FP-AVC (figure 6).

Ce modèle distingue la FP-AVC précoce de la FP-AVC tardive. La présence de facteurs prédisposants (par exemple la personnalité ou la perception de la maladie) qui s'expriment sous forme de fatigue ou de dépression pré-AVC, associés à un évènement déclencheur, dans ce cas un AVC, augmente le risque de développer une FP-AVC précoce. La localisation de l'AVC (tronc cérébral et noyaux gris centraux) et la réponse inflammatoire et le handicap qui s'ensuivent, sont autant de facteurs qui expliquent ce rôle déclencheur de l'AVC. En effet,

ceux-ci ont été associés à la FP-AVC dans les premiers mois mais plus par la suite dans plusieurs études longitudinales^{7,30,49,51,64,69,78}. La fatigue précoce serait ensuite entretenue par une série d'autres facteurs pour devenir une fatigue chronique, tardive, qui serait complètement indépendante des mécanismes à l'origine de la fatigue précoce. Parmi ces facteurs communs à l'entretien de la FP-AVC précoce et tardive, on retrouve des facteurs thymiques (troubles anxieux ou dépressifs), physiques (handicap résiduel), psychologiques (sentiment d'auto-efficacité, locus de contrôle) et comportementaux (*coping*, activité physique diminuée). Les sens des associations entre la fatigue et ces facteurs ne sont cependant pas connus : bidirectionnels ou unidirectionnels. Enfin, la fatigue tardive serait associée au soutien que le patient reçoit de son entourage.

Parallèlement, il pourrait exister des interactions entre les facteurs influençant la fatigue : le handicap résiduel pourrait influencer la thymie ; le soutien de l'entourage pourrait influencer la thymie et l'activité physique du patient.

1.2.7.4 Modèle sensori-moteur

En se basant sur leurs travaux explorant l'excitabilité cortico-motrice^{52,53} et sur les travaux s'intéressant à l'inflammation dans la FP-AVC^{63,64,66,69,74,84}, Kuppuswamy *et al.*⁹² ont élaboré un autre modèle prenant également en compte la temporalité de la FP-AVC.

La fatigue précoce, jusqu'aux environs de 6 mois post-AVC, serait secondaire à la présence de cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'IL-1 β . La démonstration d'une inhibition des canaux sodiques voltage-dépendants des neurones corticaux par l'IL-1 β pourrait expliquer une partie du lien avec la FP-AVC⁹³. De plus, un état inflammatoire aigu peut entraîner des modifications neuronales à long terme chez le rongeur⁹⁴.

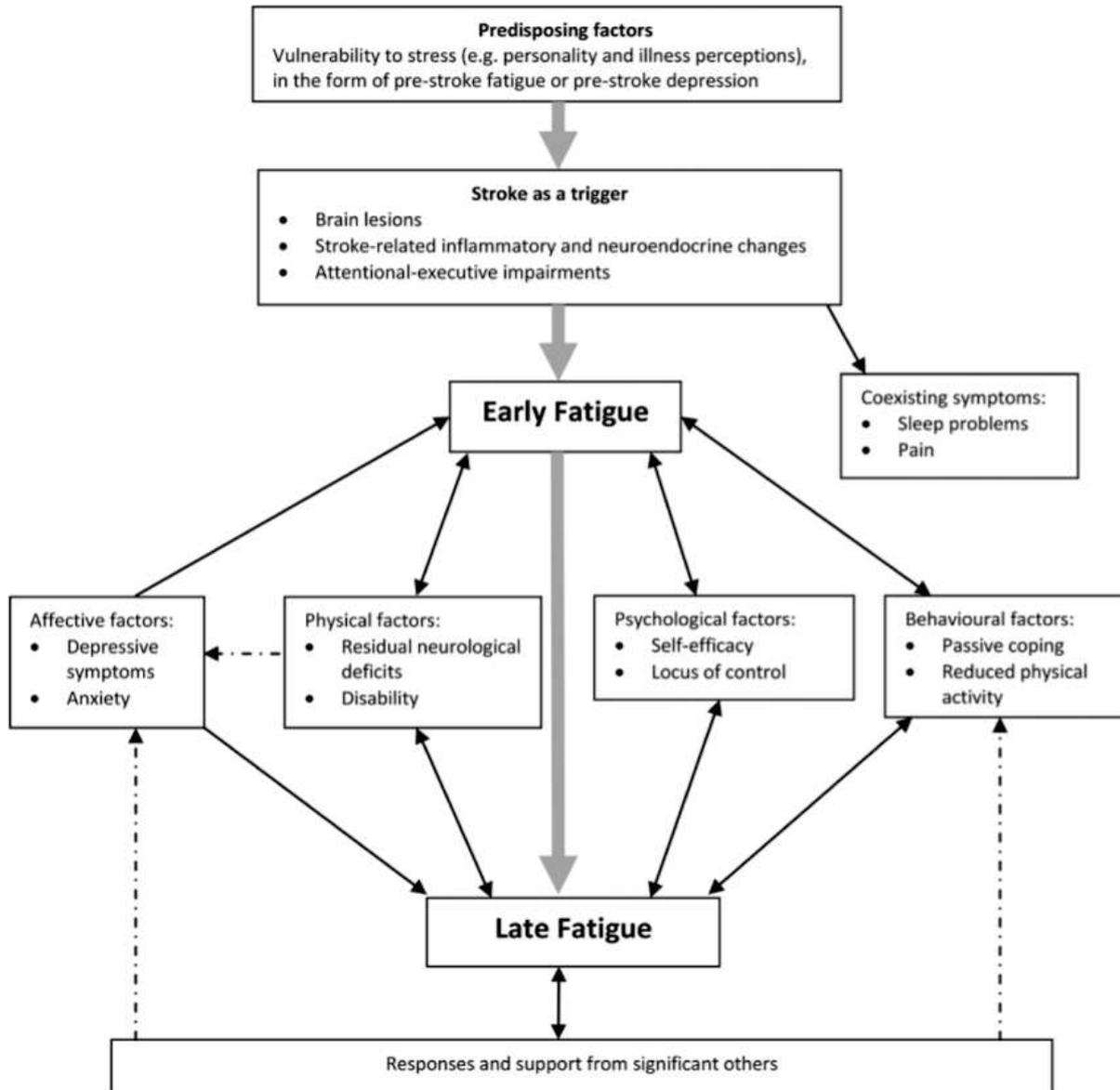


Figure 6. Modèle temporel de la fatigue post-AVC
 Les flèches unidirectionnelles indiquent une relation causale, les flèches bidirectionnelles indiquent une association dont le sens n'est pas connu et les flèches en pointillés indiquent de potentielles interactions entre les facteurs.
 D'après Wu *et al.*, 2015

Chez l'homme dans la FP-AVC, Kuppuswamy *et al.*⁹² proposent que l'état pro-inflammatoire qui suit immédiatement l'AVC soit responsable de modifications chroniques du fonctionnement neuronal, notamment au niveau des aires motrices. Il existerait une diminution de l'excitabilité neuronale par la persistance d'une altération du fonctionnement des canaux sodiques voltage-dépendants même après la disparition de l'état pro-inflammatoire. Cette modification de l'excitabilité cortico-motrice est probablement

responsable de la diminution de la vitesse des mouvements rapides observée chez les patients suivis pour une FP-AVC⁵³.

Le sentiment de fatigue centrale serait alors secondaire soit à une mauvaise prédiction (surestimation) des conséquences sensorielles du mouvement effectif soit à un mauvais traitement des informations sensorielles afférentes produites par le mouvement effectif.

1.2.8 Traitement

Il n'existe actuellement pas de traitement consensuel de la fatigue post-AVC. Une revue⁹⁵ Cochrane de 2015 ne retrouve pas de résultat suffisamment robuste dans la littérature permettant de proposer un traitement curatif ou préventif à la FP-AVC. En effet, selon les auteurs, les différents essais déjà réalisés sont trop petits et hétérogènes avec des risques de biais trop importants. Cependant, les études déjà réalisées avant cette revue ouvrent des pistes intéressantes à explorer et de nouveaux essais ont été publiés depuis 2015 qui offrent de sérieux espoirs d'amélioration de la prise en charge à FP-AVC au moins à moyen terme. La FP-AVC étant une pathologie complexe et multifactorielle, les voies envisageables de traitement sont multiples, nous proposons ici une courte revue organisée par modalités thérapeutiques des solutions proposées dans la littérature.

1.2.8.1 Sommeil

Comme déjà vu précédemment, il existe une probable association entre la présence d'une FP-AVC et d'un trouble du sommeil, notamment une apnée du sommeil.

Bien qu'il semble plausible que la prise en charge de l'apnée du sommeil améliorerait la fatigue chez les patients post-AVC concernés, une étude randomisée contrôlée ne retrouve pas de modification significative chez les patients traités par pression positive continue (PCC)⁹⁶. Cependant, l'observance était très faible dans le groupe traité malgré les efforts des

auteurs pour la promouvoir : 1,4 h d'utilisation de la PCC par nuit en moyenne. On ne peut donc éliminer un effet positif de la PCC sur la FP-AVC sur la base de cette étude.

Par ailleurs, il existe des thérapies cognitivo-comportementales centrées sur l'insomnie qui permettent d'améliorer la fatigue des patients suivis pour un cancer et souffrant d'insomnie⁹⁷. Il pourrait être intéressant d'évaluer l'efficacité de cette approche dans la FP-AVC.

1.2.8.2 Thérapies cognitivo-comportementales

Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) ont déjà montré une efficacité dans l'amélioration du syndrome de fatigue chronique ainsi que dans la fatigue des patients suivis pour un cancer ou une sclérose en plaques⁹⁸⁻¹⁰¹. Les résultats d'un premier essai thérapeutique incluant une thérapie cognitivo-comportementale ont été publiés en 2012. Il comparait un premier groupe de patients qui suivait une TCC pendant 12 semaines à un second groupe qui suivait une TCC associée à une rééducation physique pendant 12 semaines également. Les auteurs rapportent une amélioration de la FP-AVC dans les deux groupes mais avec une différence significative en faveur du groupe TCC et rééducation physique¹⁰². Ce résultat rentre en résonance avec le lien connu entre l'intensité de la FP-AVC et l'activité physique, notamment mesurée par le nombre de pas³². Bien que le sens de l'association ne soit pas connu, il semblerait qu'il existe une influence de l'activité physique sur le niveau de fatigue. Le design de ce premier essai ne permet cependant pas de conclure à l'efficacité de la TCC dans la FP-AVC comparativement à une prise en charge standard.

Une récente étude australienne randomisée publiée en 2019 a comparé l'efficacité de la TCC au traitement standard dans une population de 15 patients souffrant de FP-AVC¹⁰³. La FSS-7 (en supprimant les deux premiers items¹⁴) a été utilisée pour mesurer le niveau de fatigue avant, à la fin et deux mois après la fin du traitement. Les auteurs rapportent une tendance en faveur de la TCC avec une différence moyenne de 1,74 points (95 % IC : 0,70 à

2,77) entre les deux groupes à la fin du traitement et de 1,92 points (95 % IC : 0,24 à 3,60) deux mois après la fin. Le score moyen dans le groupe TCC passe de 6,03 à 4,29 deux mois après la fin du traitement. On ne trouve cependant pas dans l'article à quoi se réfère exactement le traitement standard. On peut supposer qu'il s'agit d'un suivi classique par des neurologues, neuropsychologues, kinésithérapeutes, orthophonistes, etc. Il est également intéressant de noter que la TCC a permis d'améliorer significativement les symptômes de dépression par rapport au groupe contrôle. Bien que la dépression post-AVC et la FP-AVC soient deux phénomènes aux origines probablement différentes, leur symptomatologie reste intriquée et une analyse multivariée des résultats seraient intéressante.

La TCC dans la prise en charge de la FP-AVC semble donc prometteuse bien que les résultats des essais actuellement disponibles ne permettent pas de conclure à une efficacité prouvée. D'autres études sont nécessaires avec de plus gros échantillons de patients afin d'améliorer le niveau de preuve.

1.2.8.3 Locus de contrôle

Comme vu précédemment, un locus de contrôle externe est associé à une prévalence augmentée de FP-AVC. Bien que le sens de l'association ne soit pas clairement établi dans les études, on peut raisonnablement supposer que c'est le locus de contrôle qui influence l'apparition d'une FP-AVC et non l'inverse. Des thérapies modifiant le locus de contrôle du patient peuvent ainsi faire espérer une amélioration de la FP-AVC chez ces patients. Le locus de contrôle est classiquement considéré comme un paramètre stable au cours de la vie, mais on sait qu'il est modifiable par des approches adaptées. Ainsi, une équipe américaine a réussi à modifier le locus de contrôle d'une orientation externe vers interne chez des patients souffrant de douleur chronique et constate une amélioration de la douleur chez ces patients¹⁰⁴. Cette approche n'a jamais été testée dans la fatigue après AVC mais semble offrir un autre axe de prise en charge.

1.2.8.4 Modafinil

Le Modafinil est un psychostimulant indiqué en France dans la narcolepsie. Son mécanisme d'action précis reste inconnu. Globalement, il inhibe la recapture de la dopamine, ce qui active indirectement la libération d'orexine et d'histamine, des neurotransmetteurs impliqués dans l'éveil, par l'hypothalamus latéral et les noyaux tubéro-mamillaires¹⁰⁵. De plus, le Modafinil a peu d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses¹⁰⁶. Deux principaux essais thérapeutiques évaluant l'efficacité du Modafinil dans la FP-AVC sont disponibles actuellement. Un troisième essai est en cours en Nouvelle-Zélande.

L'essai MIDAS, mené par Bivard *et al.*¹⁰⁶ est un essai australien en cross-over, monocentrique, randomisé contrôlé contre placebo portant sur 18 patients dans chaque bras recrutés à au moins 3 mois de l'AVC. Les patients recevaient pendant six semaines du Modafinil 200 mg par jour ou un placebo puis, après un wash-out d'une semaine, ils recevaient l'autre traitement pendant les six semaines suivantes. Le critère de jugement principal était la mesure de la fatigue grâce à la MFI : plus le score est haut, plus la fatigue est importante. Les auteurs rapportent une diminution significative du score de fatigue après 6 semaines de traitement dans le groupe Modafinil par rapport au groupe placebo, avec une différence moyenne de 7,38 points (IC 95 % : 2,99 – 21,76) entre les deux groupes (sur une échelle cotée de 0 à 100 et avec un score moyen initial de 72). La fatigue mesurée par la FSS montrait également une réduction significative dans le groupe Modafinil par rapport au groupe placebo (différence moyenne de 6,31 points ; IC 95 % 1,92 – 10,69). De plus, les patients recevant le Modafinil en premier ont montré une ré-augmentation du score de fatigue à la fin de la période de washout d'une semaine. Enfin, une amélioration du score de qualité de vie (mesuré par le *Stroke-Specific Quality of Life*) était constatée dans le groupe Modafinil.

Le second essai thérapeutique disponible a été réalisé par Poulsen *et al.*¹⁵, également monocentrique, randomisé contre placebo mais sans cross-over. Les patients étaient recrutés dans les 14 jours après AVC au début de l'étude puis ce critère d'inclusion a été étendu à 6 mois du fait d'un recrutement inférieur à celui escompté. Le bras traitement recevait 400 mg de Modafinil par jour pendant 90 jours (200 mg chez les sujets de plus de 65 ans). 41 patients ont été inclus et 21 ont été assignés au groupe Modafinil. Le critère de jugement principal, le score médian de fatigue mesurée par la MFI, n'était pas significativement différent au 90^{ème} jour de traitement bien qu'une différence de 27 % ($p = 0,31$) soit observée en faveur du groupe Modafinil. De même, il n'existait pas de différence significative en termes d'évolution du score de la MFI entre l'inclusion et le 90^{ème} jour. En revanche, il existait une différence significative lorsque la fatigue était mesurée par la FSS-9 et la FSS-7. De plus, la diminution de fatigue mesurée par la FSS-9 et la FSS-7 entre l'inclusion et le 90^{ème} jour était significativement meilleure dans le groupe Modafinil. La fatigue mesurée par la FSS reste cependant un critère secondaire de cette étude. Le faible nombre de patient inclus, alors que les auteurs avaient calculé préalablement qu'il fallait inclure 64 patients par groupe pour mettre en évidence une différence de 2 points, limite la puissance de cette étude et ne devrait pas remettre en cause le résultat de l'essai publié par Bivard *et al.*¹⁰⁶ préalablement.

Pour mieux comprendre le mécanisme d'action du Modafinil sur la FP-AVC, Bivard *et al.*¹⁰⁷ ont réalisé une étude ancillaire à l'essai MIDAS en faisant passer des IRM fonctionnelles aux patients à l'inclusion, à la fin de la sixième semaine du premier traitement et à la fin de la sixième semaine du second traitement. Au total, 21 IRM initiales, 17 IRM sous Modafinil et 17 IRM sous placebo ont pu être réalisées. L'activation du réseau par défaut était plus intense au niveau de l'hippocampe droit, appartenant au réseau thalamique pendant le traitement par Modafinil par rapport au placebo. De plus, de manière inattendue, ils observent une diminution de l'activation du réseau par défaut fronto-pariétal, somato-sensoriel et mésolimbique alors que les auteurs s'attendaient à retrouver une activation sous

Modafinil. En effet, il a déjà été retrouvé que la concentration en dopamine est associée positivement à l'activation du réseau somato-sensoriel¹⁰⁸. Les réseaux fronto-pariétal et mésolimbique sont eux aussi régulés par la dopamine. Il semble donc que le mécanisme d'action du Modafinil dans la FP-AVC ne soit pas lié à la dopamine.

Une diminution de l'activation du réseau par défaut dépendant des voies sérotoninergiques a été mise en évidence, suggérant un possible lien entre la sérotonine et l'action du Modafinil dans la FP-AVC¹⁰⁸. Finalement, d'autres études de ce type sont nécessaires pour pouvoir établir un lien entre les modifications du réseau par défaut sous Modafinil et l'amélioration de la FP-AVC.

1.2.8.5 Thérapies de groupe centrées sur la fatigue

Une équipe néo-zélandaise a évalué l'efficacité d'un programme d'éducation centré sur la fatigue post-AVC en le testant contre un programme d'éducation plus général sur l'AVC sur 19 patients¹⁰⁹. Les deux programmes étaient composés de six séances de soixante minutes, à raison d'une séance par semaine, et associaient des travaux à réaliser chez soi du type exercices de relaxation, modifications nutritionnelles, tenue d'un cahier de fatigue, etc. La FSS était utilisée au début et à la fin du programme afin d'évaluer l'évolution de l'intensité de la FP-AVC. Il ressort une amélioration de la fatigue dans les deux groupes, mais avec une tendance à une meilleure amélioration dans le groupe ayant bénéficié d'une éducation centrée sur la fatigue ($p = 0,086$). La petite taille de cet essai explique peut-être la non-significativité, une étude de plus grande ampleur serait utile afin de conclure.

1.2.9 Objectifs et hypothèse de cette étude

On peut conclure de cette introduction que la FP-AVC est une pathologie fréquente avec des conséquences potentiellement graves mais que sa physiopathologie est encore mal

comprise et que nous disposons encore de peu d'études cérébrales fonctionnelles à son sujet. Par ailleurs, des traitements efficaces sont en train d'apparaître mais du fait de son caractère multifactoriel, il est possible que la meilleure prise en charge soit celle qui cible l'ensemble des mécanismes mis en œuvre. Nous avons donc entrepris d'étudier les anomalies encéphaliques fonctionnelles chez ces patients en utilisant la scintigraphie de perfusion cérébrale dans l'espoir de mieux comprendre les régions mises en jeu dans ce phénomène.

L'objectif principal de cette étude était d'étudier les corrélations entre l'intensité de la FP-AVC, mesurée par la FAS, et les anomalies de la perfusion encéphalique mise en évidence par la scintigraphie de perfusion cérébrale, avec comme hypothèse principale qu'une hypoperfusion des NGC pourrait être au moins partiellement à l'origine de la FP-AVC en se basant sur les travaux de Chaudhuri et Behan¹². Parallèlement, nous avons pour objectifs secondaires d'étudier les associations entre l'intensité de la FP-AVC, les performances cognitives et les autres anomalies de la perfusion encéphalique.

2 Matériel et méthode

2.1.1 Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, non interventionnelle, réalisée en ouvert. Les patients étaient recrutés entre septembre 2016 et janvier 2018 dans le service d'unité neurovasculaire du centre hospitalier universitaire de Strasbourg au cours de leur hospitalisation initiale. Chaque patient avait à 3, 6 et 12 mois (M3, M6 et M12) une consultation avec un neuropsychologue et une scintigraphie de perfusion cérébrale.

2.2 Population

Les patients inclus devaient avoir entre 18 et 60 ans, sans antécédent vasculaire cérébral précédent, avec des capacités cognitives et motrices suffisamment conservées afin de pouvoir passer les tests nécessaires pour cette étude.

Les patients éligibles devaient également satisfaire les critères d'inclusion suivants :

- Avoir présenté un accident ischémique transitoire (AIT), un accident vasculaire cérébral ou une thrombose veineuse cérébrale prouvé par l'imagerie ou une clinique évocatrice en cas d'AIT.
- Score de Rankin ≤ 2
- Montreal Cognitive Assessment (MoCA) > 26 , trois mois après l'évènement vasculaire
- Absence d'antécédent psychiatrique
- Absence de prise de psychotrope
- Absence d'autre antécédent d'évènement vasculaire
- Absence de plainte de fatigue pré-AVC
- Avoir signé le formulaire de non-opposition

Les patients présentant des signes d'épisode dépressif caractérisé (score à l'inventaire de dépression de De Beck > 7) ou de troubles du sommeil (score à l'échelle de somnolence d'Epworth > 14) ont été exclus. Nous n'avons également pas inclus les patients qui ne

pouvaient bénéficier d'une information éclairée, ni les patients sous sauvegarde de justice, curatelle ou tutelle.

2.3 Évaluation neuropsychologique

2.3.1 *Montreal Cognitive Assessment*

Le MoCA est un test rapide initialement développé pour le dépistage des troubles cognitifs légers chez le sujet âgé¹¹⁰. Son usage s'est élargi et il est désormais également utilisé dans l'évaluation cognitive post-AVC, avec une très bonne sensibilité d'environ 96% à 1 mois (95 % IC 0,92-0,99)¹¹¹, nous permettant de sélectionner les patients aptes à passer l'évaluation neuropsychologique.

2.3.2 *Fatigue Assessment Scale*

La fatigue était évaluée à chaque consultation par la FAS¹⁷. Il s'agit d'un questionnaire d'autoévaluation composé de cinq questions portant sur l'aspect mental et de cinq autres sur l'aspect physique de la fatigue. Chaque réponse est cotée par un score entre 1 et 5, le score maximal, signifiant un haut niveau de fatigue, étant de 50. Cette échelle a montré une bonne reproductibilité⁶, adaptée aux besoins de notre étude. La recherche d'une fatigue pré-AVC se faisait en demandant au patient de répondre rétrospectivement à la FAS le jour de l'inclusion.

2.3.3 *Psychomotor Vigilance Task (PVT)*

Il s'agit d'une épreuve d'évaluation de l'attention soutenue. Le sujet doit appuyer le plus rapidement possible sur un bouton lorsqu'un point rouge s'affiche à des moments aléatoires

sur un écran. Le temps de réaction est mesuré ainsi que le nombre d'omissions. Une omission est définie par l'absence de réaction dans les 500 millisecondes suivant l'apparition du point. Cette épreuve est réalisée au début (appelé PVT1) et à la fin (PVT2) de l'évaluation neuropsychologique.

2.3.4 Tests d'évaluation de l'attention (Zimmermann et Fimm, 2010)

2.3.4.1 Attention soutenue

Une séquence de stimuli est affichée sur un écran. Ces stimuli varient de formes, couleurs, tailles et contenus. Lorsqu'un stimulus possède une caractéristique commune avec le stimulus qui le précède, le sujet doit appuyer sur un bouton. L'épreuve dure 15 minutes durant lesquels 450 stimuli sont présentés. Le temps de réaction et le nombre d'omissions sont mesurés.

2.3.4.2 Attention divisée

Des croix sont affichées à l'écran et, parallèlement, des sons alternant de l'aigu au grave sont émis. Lorsque quatre croix forment un carré, ou lorsque deux sons aigus ou graves se succèdent, le sujet doit appuyer sur un bouton. Le temps de réaction et le nombre d'omissions sont mesurés.

2.3.4.3 Attention sélective

Cette épreuve fait suite à celle d'attention divisée. Le protocole reste le même mais le sujet doit se concentrer sur la tâche visuelle puis auditive. Le temps de réaction et le nombre d'omissions sont mesurés.

2.3.4.4 Alerte phasique

Cette épreuve est réalisée selon deux protocoles dans l'ordre ABBA. Dans le protocole A, le sujet doit appuyer sur un bouton lorsqu'une croix apparaît sur l'écran (alerte intrinsèque). Dans le protocole B, le sujet doit également appuyer sur un bouton lorsqu'une croix apparaît sur l'écran mais elle est précédée d'un signal sonore avertissant le sujet (alerte phasique). Les temps de réaction sans et avec avertisseur sont mesurés.

2.3.4.5 Flexibilité

Cette épreuve évalue la capacité à adapter l'attention. Une lettre et un chiffre apparaissent aléatoirement d'un côté et de l'autre de l'écran. Le sujet doit appuyer successivement sur le bouton situé du côté de la lettre puis sur le bouton situé du côté du chiffre (ou inversement).

2.3.4.6 Incompatibilité

Cette épreuve évalue la capacité à traiter des informations contradictoires. Une flèche indiquant la direction droite ou gauche apparaît aléatoirement du côté droit ou gauche de l'écran. Le sujet doit appuyer sur le bouton droit ou gauche correspondant à la direction de la flèche, indépendamment du côté de l'écran où elle est apparue.

2.3.4.7 Mémoire de travail

Cette épreuve évalue les capacités de stockage à court terme des informations, de leurs mises à jour et de leurs manipulations. Des chiffres aléatoires apparaissent successivement à l'écran. Le sujet doit appuyer sur un bouton lorsque le chiffre affiché correspond à l'avant-dernier chiffre présenté.

2.3.4.8 Code

Cette épreuve mesure la vitesse de traitement. Le sujet dispose d'une série de chiffres et doit recopier les symboles correspondant à chaque chiffre. Les correspondances sont données au début de l'épreuve. La durée de l'épreuve est de 120 secondes. Le nombre de symboles corrects recopiés est compté et transformé en une note standardisée.

2.3.4.9 Empans

L'épreuve se décompose en deux parties. La première consiste à répéter dans l'ordre direct une série de chiffres (8 items maximum) dictée par l'examineur. La deuxième consiste à répéter dans l'ordre indirect la même série de chiffres (7 items maximum). Chaque item comporte deux essais, l'épreuve se termine si le sujet échoue aux deux essais d'un même item.

2.4 Imagerie cérébrale

Les scintigraphies de perfusion cérébrale étaient réalisées 3, 6 et 12 mois après l'AVC. Après une injection d'en moyenne 690 MBq de ^{99m}Tc -HMPAO ou de ^{99m}Tc -ECD (le ^{99m}Tc -ECD n'ayant pas été disponible de septembre 2016 à juillet 2017), l'acquisition tomographique couplée à la tomodensitométrie était immédiatement effectuée avec une caméra Symbia T6, Siemens (collimateur fan beam, 64 projections, 45 s/projection ; 110 kV, 120 mAs, 6*2mm).

Les images tomoscintigraphiques étaient reconstruites par rétroprojection filtrée, avec un filtre Butterworth et une matrice 128x128.

2.5 Analyse statistique

Les scintigraphies des patients ayant présenté un AVC à droite ont été retournées selon un axe antéro-postérieur afin que tous les AVC soient vus à gauche. Les images ont été analysées grâce au logiciel SPM (version 12)¹¹², en normalisant les intensités de chaque voxel au cerveau entier, en utilisant un recalage déformable et en lissant les images avec un filtre de 12 mm.

Pour chaque couple scintigraphie/scores neuropsychologiques, une étude des corrélations entre l'intensité de fixation de chaque voxel et les résultats des tests neuropsychologiques a été réalisée. De même, les corrélations entre l'intensité de fixation de chaque voxel et les scores de la FAS ont été étudiées.

Les corrélations entre les résultats aux tests neuropsychologiques et la FAS ont été calculées à l'aide du logiciel Jamovi (version 1.2)¹¹³.

3 Résultats

3.1 Population

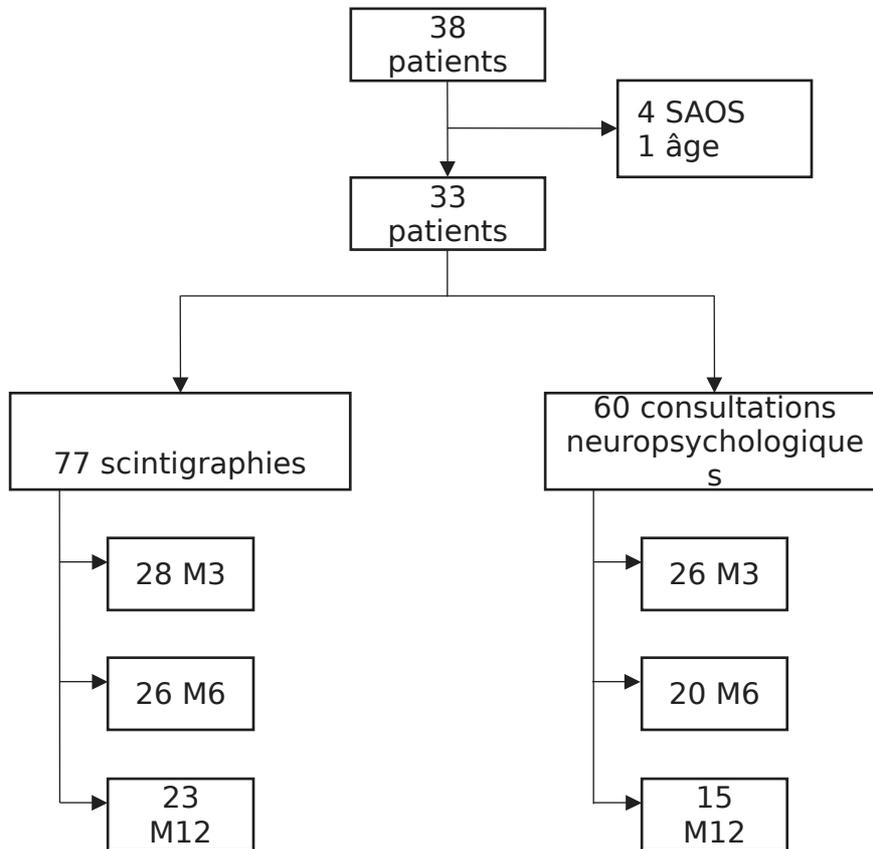


Figure 7. Diagramme de flux des patients inclus. 38 patients ont été initialement inclus. 5 ont été exclus sur la base des critères d'exclusion (4 pour syndrome d'apnée obstructive du sommeil et 1 pour un âge > 60 ans). A partir des 33 patients inclus restants, 77 scintigraphies de perfusion cérébrale (28 à M3, 26 à M6 et 23 à M12) et 60 consultations neuropsychologiques (26 à M3, 20 à M6 et 15 à M12) ont pu être réalisées. SAOS, syndrome d'apnée obstructive du sommeil.

38 patients ont été initialement inclus entre novembre 2016 et octobre 2018, dont 4 ont été exclus devant la découverte d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil et 1 devant un âge supérieur à 60 ans. Parmi les 33 patients restants, 28 ont eu une scintigraphie à M3, 26 à M6 et 23 à M12. De même, 26 ont été évalués par un neuropsychologue à M3, 20 à M6 et 15 à M12. Finalement, le score FAS et une scintigraphie correspondante étaient disponibles pour 26 patients à M3, 20 patients à M6 et 15 patients à M12 pour un total de 28 patients ayant au moins un couple FAS/scintigraphie disponible (2 patients n'ayant pas de FAS

disponible à M3). 10 patients se sont présentés aux 3 consultations et aux 3 rendez-vous de scintigraphie (figure 7).

21 scintigraphies ont été réalisées avec le ^{99m}Tc -HMPAO et 70 avec le ^{99m}Tc -ECD en raison d'un changement de disponibilité des radiotraceurs au cours de l'étude.

Âge (années)	45,2 (25 – 55)
Sexe féminin (%)	9 (32,1)
Latéralité droite (%)	27 (96,4)
NIHSS	0,500 (0 – 2)
Rankin	0,714 (0 – 1)
MoCA	27,4 (26 – 30)
Échelle de somnolence d'Epworth, n = 25	5,32 (1 – 11)
Inventaire de dépression de Beck, n = 25	1,12 (0 – 4)
Type d'AVC	
Ischémique hors AIT (%)	24 (85,7)
AIT (%)	2 (7,14)
Hémorragique (%)	2 (7,14)
Localisation AVC (hors hémorragique)	
Sylvien superficiel (%)	11 (39,3)
Sylvien profond (%)	2 (7,14)
Sylvien total (%)	1 (3,57)
ACP (%)	6 (21,4)
Artère choroïdienne antérieure (%)	2 (7,14)
Cérébelleux (%)	2 (7,14)
Tronculaire (%)	3 (10,7)
ACA (%)	0 (0)
FAS pré-AVC, n = 25	19,7 (12 – 28)

Tableau 1. Caractéristiques de la population à l'inclusion
Moyenne (minimum – maximum) ou n (%). NIHSS, National Institute of Health Stroke Score ; MoCA, Montreal Cognitive Assessment ; AVC, Accident Vasculaire Cérébral ; AIT, Accident ischémique transitoire ; ACP, Artère cérébrale postérieure ; ACA, artère cérébrale antérieure ; FAS, Fatigue Assessment Scale.

Les caractéristiques détaillées de la population à l'inclusion sont décrites dans le tableau 1. L'âge moyen était de $45,2 \pm 9,39$ ans, avec 9 femmes (32,1 %) et 19 hommes. 24 patients (85,7 %) ont présenté un AVC ischémique, 2 un AIT (7,14 %) et 2 un AVC hémorragique. La majorité des AVC étaient sylviens superficiels (11 soit 39,3 %). Un patient a présenté un AVC ischémique de localisation double : sylvien superficiel gauche et cérébelleux droit. Aucun patient ne présentait d'AVC du territoire de l'artère cérébrale antérieure.

3.2 Fatigue

Les scores moyens de fatigue selon la FAS étaient de 19,7 en pré-AVC, 23,7 à M3, 21,4 à M6 et 23,3 à M12. L'analyse de la répartition des différences temporelles de scores de la FAS retrouve une distribution non-paramétrique des différences M3-M0 (Shapiro-Wilk, $p = 0,006$). La répartition des autres différences est en revanche normale.

La comparaison des moyennes M3-M0 par le test de Wilcoxon pour données appariées non-paramétriques retrouve une différence significative, avec une moyenne à M3 supérieure à M0 ($p = 0,012$). La comparaison des moyennes entre les autres temps d'analyses par le test t de Student pour données appariées ne retrouve pas de différence significative (tableau 2).

Les scores moyens de FAS avant et 3, 6 et 12 mois après l'AVC ne montrent pas de différence significative (test t de Student) selon le sexe ($p = 0,925$; $0,122$; $0,227$ et $0,663$ respectivement). De même, l'analyse groupée de la moyenne post-AVC des scores de fatigue ne retrouve pas de différence selon le sexe (test U de Mann-Whitney, $p = 0,081$).

Variable	FAS M0 (pré-AVC)	FAS M3	FAS M6	FAS M12
n	25	26	20	15
Moyenne	19,7*	23,7*	21,4	23,3
Médiane	19,0	21,5	20,0	23,0
Écart-type	3,34	6,16	5,41	4,59

Tableau 2. Statistique descriptive des scores de fatigue avant et 3, 6 et 12 mois après l'AVC
*différence significative M0-M3 (Wilcoxon, $p = 0,012$). FAS, Fatigue Assessment Scale.

3.3 Scores neuropsychologiques

Afin de limiter le risque de conclure à tort à des résultats statistiquement significatifs dans nos analyses incluant les scores neuropsychologiques du fait du grand nombre de tests réalisés (problème des comparaisons multiples), nous avons réduit le nombre de variables

neuropsychologiques analysées. Les scores sélectionnés en concertation avec les neuropsychologues de notre équipe étaient ceux qui paraissaient *a priori* les plus altérés par la présence d'une fatigue :

- PVT
- Test d'évaluation de l'attention (TEA) soutenue
- TEA Attention divisée auditive et visuelle
- Mémoire de travail

Les comparaisons des valeurs à M3, M6 et M12 des scores appariés par les tests t de Student ou de Wilcoxon selon la répartition normale ou non des résultats (estimée par le test de Shapiro-Wilk) ne retrouvent pas de différence significative en considérant un risque $\alpha = 0,0028$ après correction selon la méthode de Bonferroni pour des tests interdépendants (tableau 3, figure 8).

Test neuropsychologique	M3 (n = 26)	M6 (n = 20)	M12 (n = 15)
PVT1 (ms)	322 (264 – 733)	308 (257 – 581)	307 (259 – 597)
PVT2 (ms)	327 (249 – 616)	324 (266 – 531)	332 (263 – 606)
Attention soutenue (ms)	610 (454 – 982)	592 (445 – 892)	557 (403 – 1011)
Attention divisée			
Auditive (ms)	673 (472 – 1260)	625 (497 – 966)	625 (423 – 942)
Visuelle (ms)	808 (668 – 1057)	830 (674 – 1152)	759 (638 – 1310)
Mémoire de travail (ms)	633 (347 – 1441)	591 (369 – 927)	711 (463 – 1014)

Tableau 3. Moyennes des scores neuropsychologiques à 3, 6 et 12 mois
Moyenne (minimum – maximum). PVT, Psychomotor Vigilance Task (1, en début de séance ; 2, en fin de séance) ; tous les scores sont en millisecondes (ms).

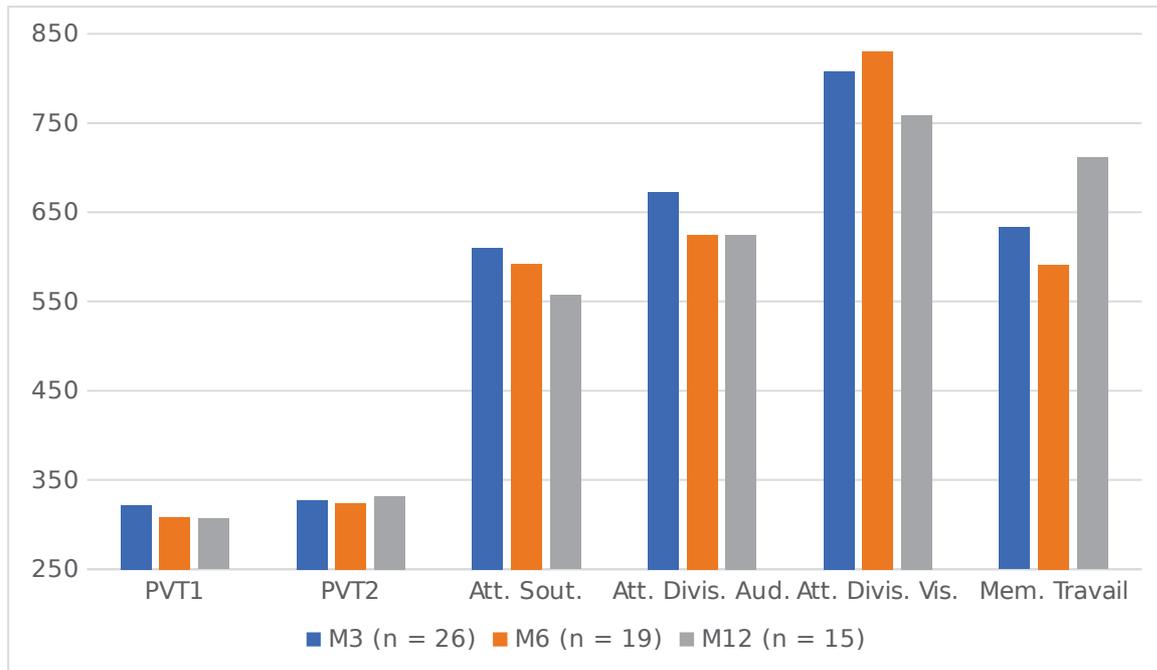


Figure 8. Scores neuropsychologiques à 3, 6 et 12 mois

3.4 Fatigue et troubles cognitifs

L'analyse des corrélations selon Pearson entre les scores de fatigue et les tests neuropsychologiques retrouve une corrélation linéaire positive entre la FAS et la moyenne des scores de mémoire de travail mesurés à M12 ($r = 0,630$; $p = 0,016$) et dans une moindre mesure à M6 ($r = 0,608$; $p = 0,047$).

Le reste des analyses entre les scores de la FAS et les tests neuropsychologiques correspondants ne retrouve pas de corrélation significative.

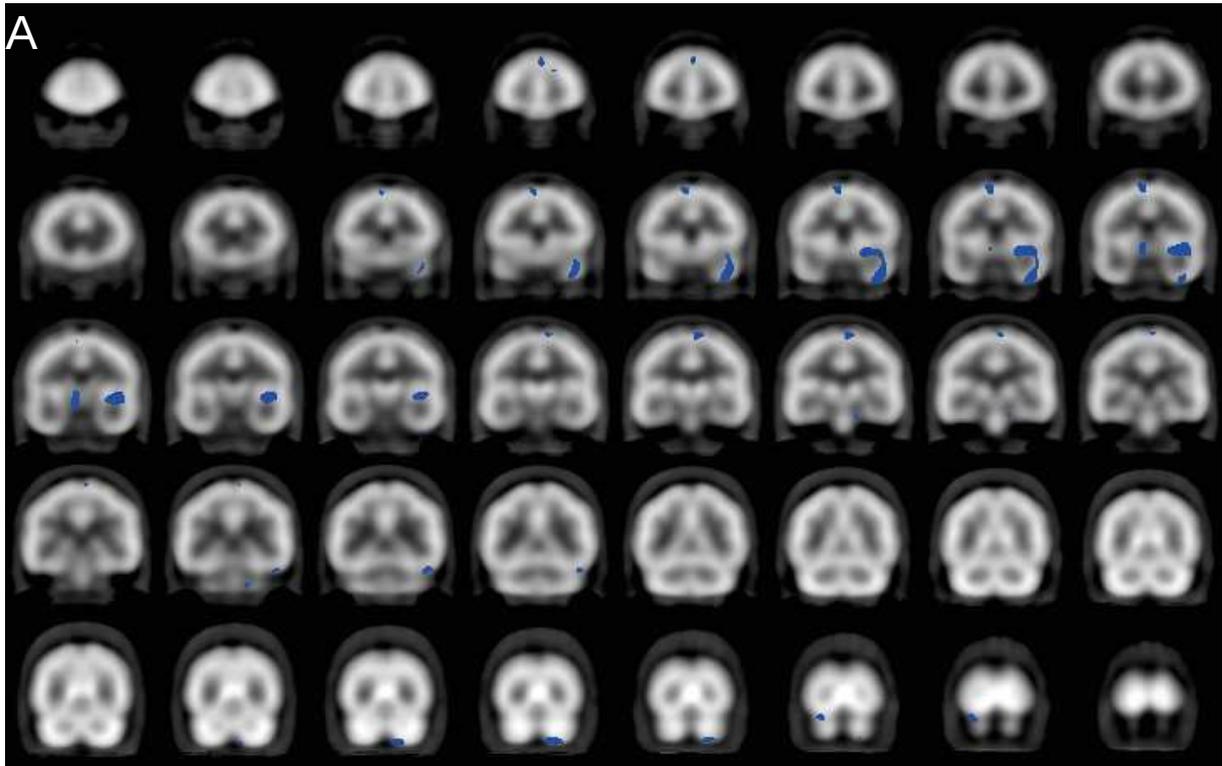
3.5 Perfusion et scores neuropsychologiques

L'analyse des corrélations entre l'intensité de perfusion encéphalique pour chaque voxel et les différents scores neuropsychologiques retrouve une corrélation négative des aires préfrontales controlatérales à l'AVC avec les scores d'attention divisée, soutenue, de mémoire de travail et les PVT. Il est également mis en évidence une corrélation négative entre la perfusion de l'hippocampe homolatéral à l'AVC et les scores de mémoire de travail,

et la perfusion de l'aire motrice supplémentaire controlatérale et les scores d'attention divisée et soutenue.

3.6 Fatigue et perfusion cérébrale

L'analyse des corrélations entre la FAS et l'intensité de fixation de chaque voxel de la tomoscintigraphie correspondante retrouve une corrélation négative avec la perfusion des NGC, de l'insula, de l'hémisphère cérébelleux et du pôle temporal ipsilatéraux à l'AVC ainsi qu'avec la région préfrontale mésiale controlatérale à l'AVC (figure 9). Les autres régions de corrélations frontales, capsulaire interne controlatérale, cérébelleuses et tronculaire sont trop peu spécifiques du fait de leur situation en bord de champ ou de leur faible taille.



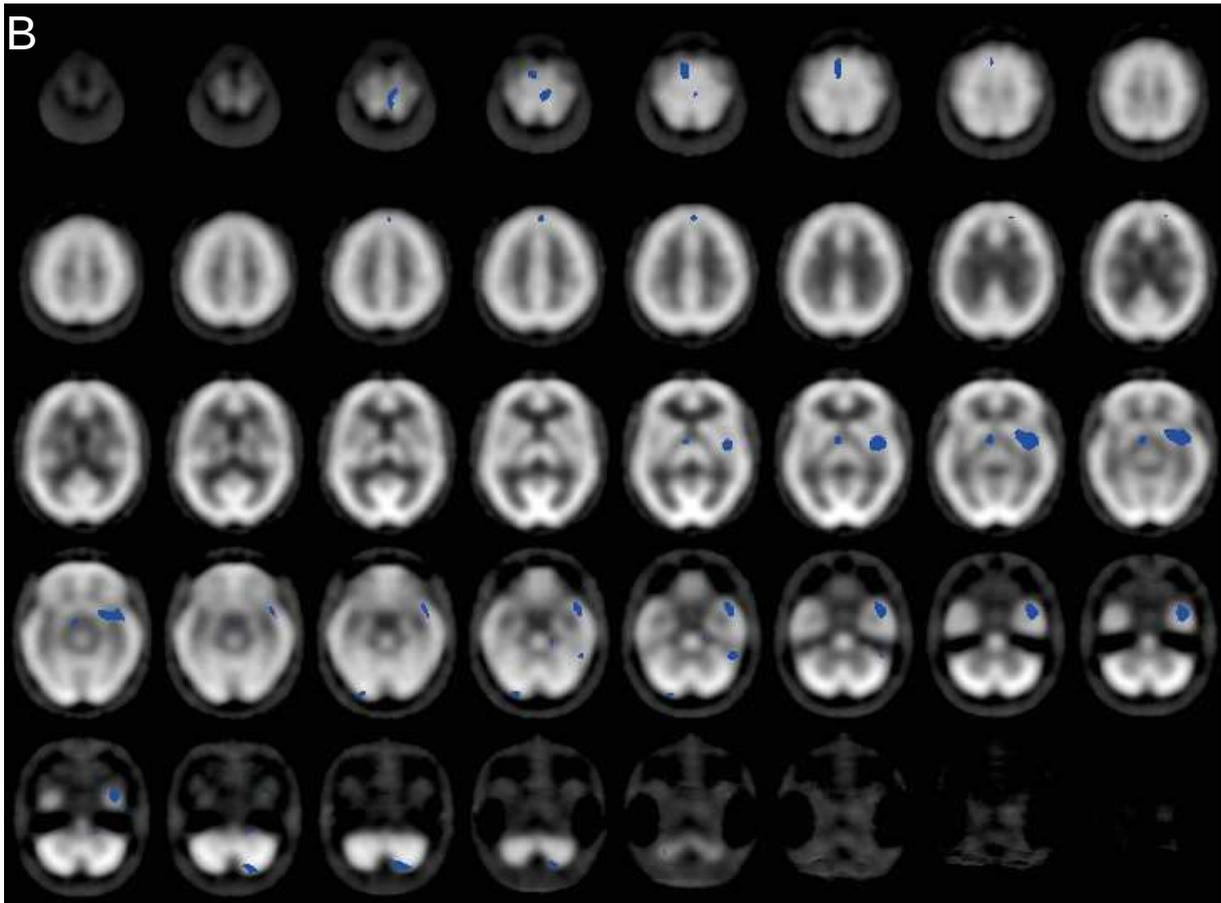


Figure 9. Corrélation entre le score de fatigue et le niveau de perfusion cérébrale (SPM 12, $p_{non-corrige} < 0,001$) ; *A*, coupes frontales ; *B*, coupes axiales. En bleu, les voxels corrélés négativement au score de fatigue. Les régions retenues comme significatives sont les noyaux gris centraux, l'hémisphère cérébelleux et le pôle temporal ipsilatéraux à l'AVC. Tous les AVC ont été mis à gauche (sur la droite de l'image, convention radiologique). L'image de fond correspond à la moyenne des tomoscintigraphies réalisées.

Après l'exclusion des deux patients qui présentaient un infarctus striatal, les zones de corrélations négatives sont sensiblement superposables hormis celle intéressant les NGC qui se réduit nettement en taille (figure 10).

L'analyse visuelle qualitative retrouve une hypoperfusion du striatum ipsilatéral à l'AVC pour 33 des 78 scintigraphies réalisées, soit environ 42,3 %. Si l'on retire les deux patients présentant un infarctus des NGC, 27 des 72 (37,5 %) scintigraphies montrent une hypoperfusion du striatum ipsilatéral (figure 11). Il existe une différence significative des scores de FAS selon la présence ou non d'une hypoperfusion striatale ipsilatérale, avec une moyenne de 24,6 dans le groupe hypoperfusion et 21,2 dans le groupe normal ($p = 0,025$).

L'analyse selon le moment de l'étude ne retrouve pas de différence significative ($p = 0,303$ à M3, $p = 0,114$ à M6, $p = 0,217$ à M12).

Après l'exclusion des patients ayant présenté un AVC cérébelleux, les régions cérébrales corrélées à la FAS restent superposables à l'analyse initiale, notamment au niveau de l'hémisphère cérébelleux ipsilatéral.

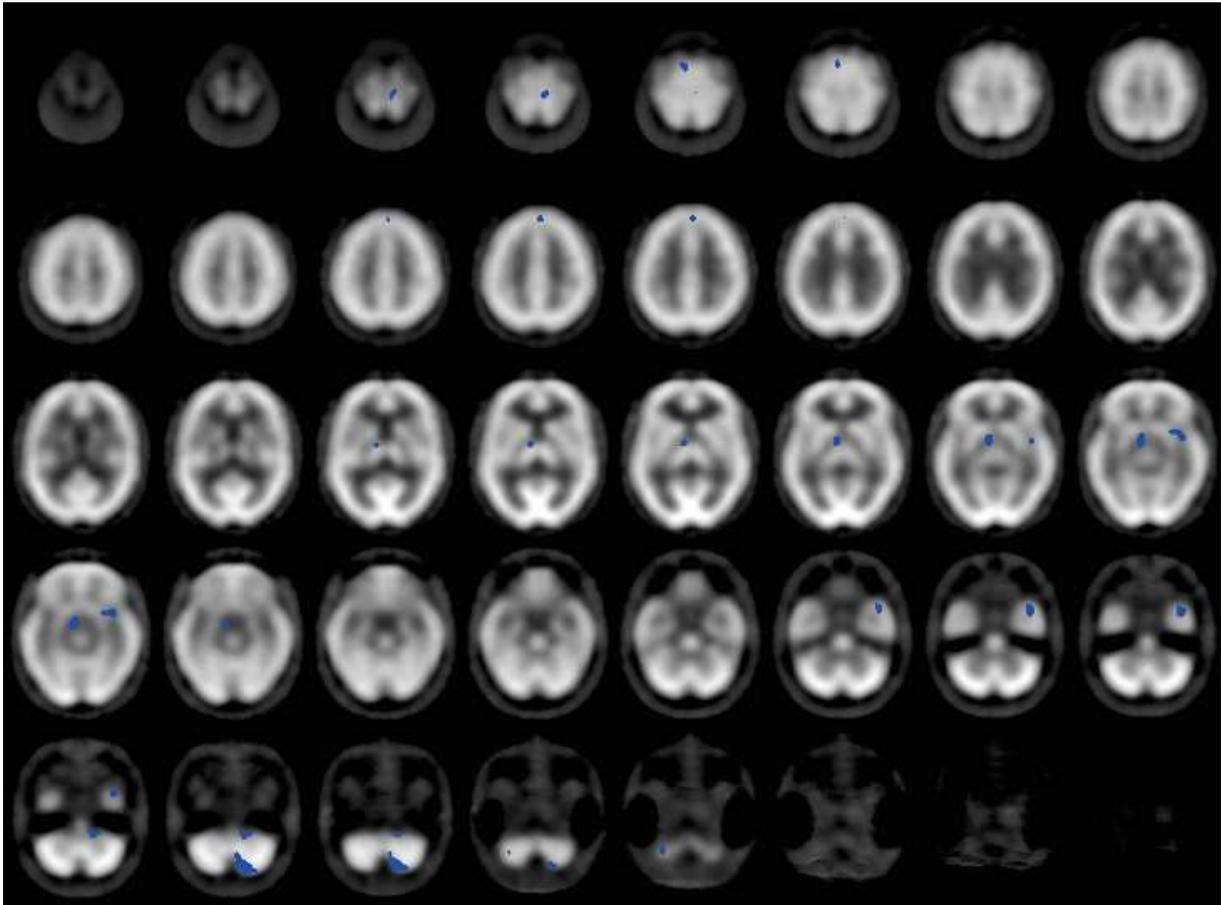


Figure 10. Corrélation entre le score de fatigue et le niveau de perfusion cérébrale, infarctus des noyaux gris centraux exclus (SPM 12, $p_{non-corrige} < 0,001$) En bleu, les voxels corrélés négativement au score de fatigue. Les régions retenues comme significatives sont l'hémisphère cérébelleux, l'insula et le pôle temporal ipsilatéraux à l'AVC et le cortex préfrontal médial controlatéral à l'AVC. La corrélation striatale ipsilatérale a nettement diminué en taille par rapport à la figure 9, il semble persister une petite corrélation lenticulaire. Tous les AVC ont été mis à gauche (sur la droite de l'image, convention radiologique).

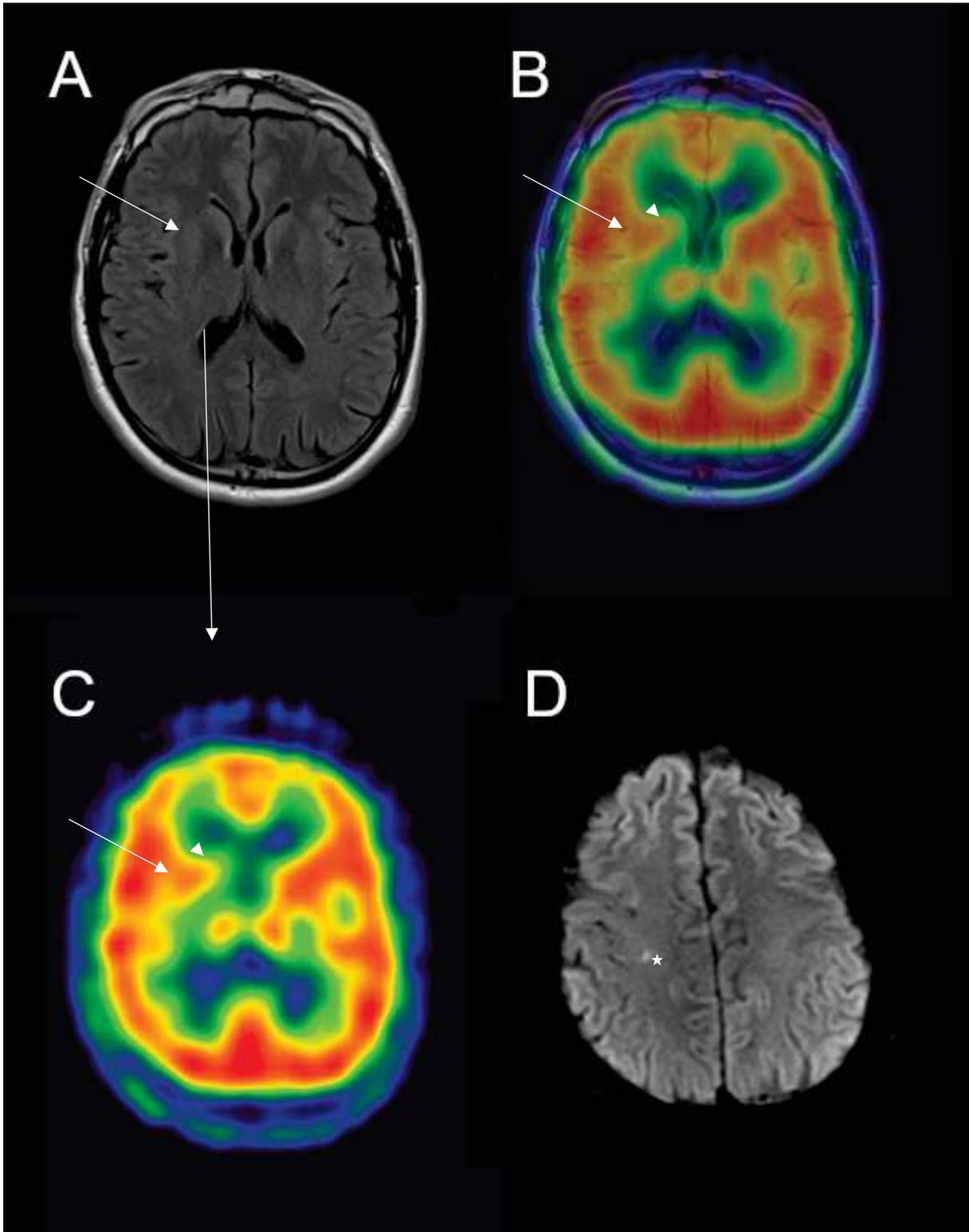


Figure 11. IRM cérébrale T2 FLAIR initiale et scintigraphie de perfusion cérébrale à 3 mois d'un AVC ischémique du territoire de l'artère sylvienne superficielle droite (A) Le putamen (flèche) et la tête du noyau caudé (tête de flèche) droits sont indemnes de lésion ischémique sur l'IRM T2 FLAIR. (B, C) Sur la scintigraphie de perfusion cérébrale, on observe une hypoperfusion du putamen et de la tête du noyau caudé droits malgré l'absence de lésion ischémique. On peut noter également une hypoperfusion thalamique droite. (D) L'IRM initiale de ce patient ne retrouvait qu'un hypersignal punctiforme d'origine ischémique (étoile) du territoire de l'artère sylvienne superficielle droite sur les séquences de diffusion et T2 FLAIR (non reproduite ici). Le score de fatigue selon la FAS à 3 mois de l'AVC était mesuré à 35.

4 Discussion

4.1 Fatigue post-AVC et noyaux gris centraux

Dans notre étude, l'intensité de la FP-AVC apparaît corrélée négativement dans notre étude au niveau de perfusion des NGC, dans le sens où plus la fatigue, mesurée par la FAS, est importante, plus l'hypoperfusion des NGC est marquée.

L'analyse groupée des données excluant les patients ayant présenté un infarctus des NGC n'a pas retrouvé de corrélation entre leur niveau de perfusion et la FAS. Cependant, l'analyse visuelle qualitative retrouve pour 37,5 % des scintigraphies de ces patients une hypoperfusion des NGC ipsilatéraux à l'AVC. Cette hypoperfusion est associée significativement à un score de fatigue plus élevé. Chez ces patients, il est probable qu'une déafférentation soit à l'origine de l'hypoperfusion. L'absence de significativité dans l'analyse groupée est peut-être due à un défaut de puissance statistique, l'hypoperfusion étant trop faible pour être mise en évidence avec notre effectif.

Tout d'abord, ces résultats semblent corroborer les conclusions de Tang *et al.*^{49,50}, qui retrouvent une association entre la présence d'une FP-AVC mesurée par la FSS et la localisation de l'AVC au niveau des NGC. L'implication des NGC dans deux études différentes, utilisant des modalités d'imagerie et des échelles de mesures de la fatigue différentes, renforce l'hypothèse du rôle de ceux-ci dans le développement de la FP-AVC.

Les NGC sont suspectés d'être impliqués dans la physiopathologie de la fatigue d'autres pathologies neurologiques. Par exemple, Finke *et al.*¹¹⁴ ont rapporté chez les patients atteints de sclérose en plaques et présentant une fatigue une altération bilatérale de la connectivité fonctionnelle en IRM fonctionnelle de repos des noyaux gris avec le cortex préfrontal, le précuneus et le cortex cingulaire postérieur. D'autres études sur la fatigue dans la sclérose en plaques retrouvent une corrélation entre l'intensité de la fatigue et le volume des NGC¹¹⁵, leur métabolisme glucidique¹¹⁶ et leur activation en IRM fonctionnelle¹¹⁷. De même, la fatigue

est un symptôme classique de la maladie de Parkinson, qui touche environ 50 % de ces patients^{19,118}. Or la maladie de Parkinson est une pathologie neurodégénérative affectant notamment les NGC.

Une des premières équipes à proposer une explication au lien entre NGC et fatigue en s'appuyant sur les données de la littérature est celle de Chaudhuri et Behan en 2000¹². Une revue de la littérature publiée en 2013 actualise cette proposition en se basant surtout sur des études sur la fatigue dans la sclérose en plaques¹¹⁹. Les NGC — composés du striatum (noyau caudé, putamen, noyau accumbens), du pallidum, de la substance noire et des noyaux subthalamiques — ont des fonctions motrices et non-motrices. Ce sont ces dernières qui sont suspectées d'être impliquées dans la fatigue centrale, notamment par l'altération du fonctionnement du circuit de la récompense. En effet, les NGC sont connectés au cortex préfrontal médial et au cortex cingulaire antérieur, des régions qui jouent un rôle dans l'anticipation d'une éventuelle récompense après la réalisation d'une tâche et le sentiment de réussite après l'obtention de la récompense.

Cette hypothèse a été appuyée par la mise en évidence d'une corrélation entre la présence d'une lésion du cortex préfrontal médial (post-traumatique) et d'une fatigue¹²⁰. Une étude a également mis en évidence une corrélation inverse entre le niveau de fatigue et une échelle mesurant la part du système de la récompense dans la motivation des sujets¹²¹, et plusieurs études rapportent une diminution des signes objectifs de fatigue (mesurés par le temps de réaction) lors de tests de l'attention soutenue après avoir promis une récompense à des sujets sains^{122,123}. Nous retrouvons également une corrélation négative entre la perfusion du cortex préfrontal médial controlatéral et le niveau de fatigue. L'altération du fonctionnement de la motivation, notamment par l'atteinte des NGC, pourrait donc être à l'origine d'une fatigue centrale et expliquer la FP-AVC.

4.2 Fatigue post-AVC et pôle temporal

Notre étude a également retrouvé une corrélation négative entre la perfusion du pôle temporal ipsilatéral à l'AVC et la FP-AVC. Moins de données comparables sont disponibles à ce sujet dans la littérature.

On peut citer l'étude ancillaire à l'essai MIDAS¹⁰⁷, déjà évoquée dans l'introduction, qui étudiait les modifications en IRM fonctionnelle de patients avec FP-AVC recevant du Modafinil puis un placebo ou inversement. Dans le sous-groupe recevant d'abord le Modafinil, il est décrit une diminution de la connectivité fonctionnelle, entre pendant et après la prise de Modafinil, du pôle temporal gauche avec le réseau mésolimbique, qui est un des réseaux du système de la récompense¹²⁴. Le sous-groupe recevant d'abord le placebo n'est pas abordé dans l'article. Les auteurs proposent comme explication que le niveau de dopamine disponible dans le cerveau, et notamment dans le réseau mésolimbique, est augmenté sous l'effet du Modafinil. La modification de la connectivité fonctionnelle du pôle temporal observée serait donc plus liée à une augmentation sous Modafinil qu'à une diminution à l'état basal. Concernant notre étude, nous nous trouvons dans un cadre différent puisque les patients ne reçoivent pas de thérapeutique susceptible d'agir sur la disponibilité de la dopamine au sein du cerveau : l'hypoperfusion du pôle temporal constatée a bien lieu à l'état basal.

On attribue au pôle temporal un rôle dans la régulation des émotions et des comportements sociaux¹²⁵. L'exclusion, dans notre étude, des patients présentant des symptômes de dépression post-AVC invalide l'hypothèse d'un facteur confondant qui aurait pu faire le lien entre cette hypoperfusion et la FP-AVC. D'autres études sont nécessaires pour évaluer la reproductibilité de cette observation.

4.3 Fatigue post-AVC et cervelet

Nous avons mis en évidence une corrélation négative significative entre le niveau de perfusion de l'hémisphère cérébelleux ipsilatéral à l'AVC et le score de fatigue. Cette corrélation persiste lorsque l'on exclut les patients ayant présenté un AVC cérébelleux, ce qui pourrait s'expliquer par une déafférentation.

Les études déjà réalisées dans la FP-AVC ne retrouvaient pas de lien entre la présence d'un infarctus cérébelleux et la FP-AVC. Tang *et al.*⁴⁹ retrouvaient même une prévalence plus faible des AVC cérébelleux chez les patients présentant une fatigue. Cependant, chez les patients suivis pour une sclérose en plaques, Filippi *et al.* ont mis en évidence en IRM fonctionnelle une activation moindre de l'hémisphère cérébelleux ipsilatéral lors de la réalisation d'un mouvement de la main chez les patients fatigués (selon la FSS) comparativement aux non-fatigués. De plus, une étude qui étudiait la fatigue chez les patients traités par chimiothérapie et radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité concomitante pour des cancers nasopharyngés retrouvait une prévalence plus importante de la fatigue chez les patients qui avaient reçu une irradiation cérébelleuse¹²⁶. Il est à noter qu'une association avec l'irradiation des NGC était également retrouvée.

Il existe donc quelques données en dehors de la FP-AVC en faveur d'une implication du cervelet dans la fatigue centrale. L'apparente contradiction entre notre étude et les travaux de Tang *et al.*⁴⁹ pourrait être levée par le fait qu'ils ne pouvaient pas mettre en évidence de déafférentation.

Cette éventuelle implication pourrait peut-être s'expliquer par le rôle du cervelet dans certaines fonctions cognitives comme l'attention ou la mémoire^{127,128}. L'altération des voies cérébrales nécessaire à ces fonctions pourrait être à l'origine d'une fatigue, le sujet devant réaliser un effort cognitif plus important qu'auparavant pour une même tâche.

4.4 Fatigue post-AVC et insula

Finalement, nous avons aussi observé une corrélation négative entre la FAS et le niveau de perfusion de l'insula ipsilatérale à l'AVC. A notre connaissance, il n'existe pas dans la littérature d'étude ayant mis en évidence un lien entre infarctus insulaire et FP-AVC.

L'insula fait partie du cortex cérébral, se trouve au fond du sillon latéral et est vascularisée par l'ACM. Ses fonctions sont multiples, elle est notamment impliquée dans le contrôle moteur somatique et végétatif, la sensorialité et l'intéroception, les émotions et de nombreuses fonctions cognitives¹²⁹. Harrison *et al.*¹³⁰ ont décrit un lien entre l'induction d'une fatigue par un syndrome inflammatoire et l'activation de l'insula en IRM fonctionnelle, le niveau d'hyperactivation de l'insula étant prédictif de l'intensité de la fatigue.

Ces constatations pourraient s'intégrer dans le modèle intéroceptif de la fatigue centrale. Celui-ci a été proposé par McMorris *et al.*¹³¹ dans le cadre de l'endurance chez le sportif. Il propose que la fatigue centrale induite par l'exercice d'endurance résulte d'une inadéquation entre les informations intéroceptives effectives et attendues. La comparaison entre ces deux informations aurait lieu dans l'insula. On peut ainsi supposer que l'altération de la vascularisation insulaire à la suite d'un AVC soit responsable d'anomalies dans la comparaison de ces informations et à l'origine d'un sentiment de fatigue.

4.5 Fatigue post-AVC et troubles cognitifs

Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre les scores de fatigue et les tests cognitifs inclus dans l'analyse hormis une corrélation modérée avec les scores de mémoire de travail à M12. Deux autres études ont rapporté un lien entre la FP-AVC et la mémoire de travail.

La première, publiée par Hubacher *et al.*⁷⁶, a utilisé la *Fatigue Scale for Motor and Cognitive functions* sur une population dont le délai post-AVC n'est pas défini, et retrouve une corrélation avec le score de la sous-partie cognitive de cette échelle. La portée de ce résultat

peut sembler limitée, car les items de la partie cognitive questionnent surtout les troubles cognitifs ressentis par le patient et n'interrogent pas la notion plus générale de fatigue centrale¹³². Ainsi, cette étude ne paraît pas explorer le même sujet que la nôtre.

La seconde, de Maaijwee *et al.*¹³³, porte sur 511 patients âgés de 18 à 50 ans, dans un délai post-AVC non défini également et comporte un groupe contrôle. L'échelle de fatigue utilisée est la *Checklist Individual Strength – Fatigue*, qui explore le sentiment subjectif de fatigue sans porter spécifiquement sur l'aspect cognitif de la fatigue. Cette étude rapporte une tendance (p à la limite de la significativité) en faveur d'une association entre l'altération de la mémoire de travail et la présence d'une fatigue.

Par ailleurs, une dernière étude contrôlée (patients sans antécédent d'AVC ni fatigue) qui a notamment exploré mémoire de travail et FP-AVC dans une population de 24 patients avec un délai post-AVC non-défini ne retrouve pas de différence entre les deux groupes⁷⁷. Les données actuellement disponibles dans la littérature sont donc contradictoires et ne permettent pas de conclure à un éventuel lien avant même de parler de causalité.

Notre travail s'inscrit dans un cadre un peu différent des trois études précitées puisqu'il ne permettait pas de mettre en évidence une différence des performances de mémoire de travail entre un groupe AVC et un groupe contrôle mais une corrélation de type « dose-effet ».

4.6 Limites de l'étude

Premièrement, le faible nombre de couples scintigraphie/FAS disponibles limite la puissance de notre étude et explique peut-être l'absence de mise en évidence d'une corrélation entre la perfusion des NGC et la FAS dans l'analyse groupée. De plus, il nous empêche de mener des analyses statistiques plus poussées, notamment longitudinales. Ce faible nombre de couples est entre autres lié aux patients perdus de vue, pouvant induire un biais de sélection. On pourrait supposer que ce sont les patients se portant le mieux sur le plan de la

fatigue qui n'honoreraient pas leurs rendez-vous de M6 ou M12. Cependant, ce fait est contesté par l'absence de différence significative des moyennes de la FAS entre M3, M6 et M12.

Deuxièmement, la mise en évidence de corrélations entre la FP-AVC et certaines anomalies de perfusion cérébrale ou certains résultats neuropsychologiques n'est pas suffisant pour établir une relation de causalité bien qu'elles apportent des éléments en ce sens.

Troisièmement, le fait de n'avoir utilisé qu'une seule échelle de mesure de la fatigue, alors qu'il s'agit d'un sentiment subjectif par nature difficile à quantifier, est possiblement responsable d'un biais de mesure. Bien que nous ayons sélectionné une échelle reconnue pour sa reproductibilité, l'utilisation de plusieurs échelles aurait pu améliorer la robustesse de nos résultats.

Enfin, l'exclusion des patients avec une atteinte physique post-AVC empêchant la réalisation des tests et examens de l'étude ainsi que des patients avec un antécédent psychiatrique limite la validité externe de ce travail. Il se pourrait qu'en incluant ces populations, nous retrouvions des résultats différents, la fatigue étant un symptôme d'origine multifactorielle, les mécanismes à l'œuvre chez ces sujets ne sont peut-être pas les mêmes. Cependant, il est plus difficile de concevoir des études adaptées à ces populations.

5 Conclusion

La fatigue post-AVC est une pathologie fréquente et parfois grave, dont la physiopathologie, complexe, tend à être progressivement mieux comprise. La mise en évidence par notre travail d'une corrélation entre l'intensité de cette fatigue et l'hypoperfusion des noyaux gris centraux ipsilatéraux à l'AVC apporte un argument supplémentaire, à ceux apportés par de précédentes études, en faveur de leur implication dans le développement de la fatigue post-AVC. Par ailleurs, nous retrouvons également une corrélation négative entre le niveau de fatigue et l'hypoperfusion du pôle temporal et de l'hémisphère cérébelleux ipsilatéraux à l'AVC, évoquant de possibles liens respectivement avec la régulation émotionnelle et les fonctions cognitives, notamment la mémoire de travail. Enfin, nous faisons ressortir une corrélation négative du niveau de fatigue avec la perfusion insulaire ipsilatérale, pouvant s'intégrer dans le cadre du modèle intéroceptif de la fatigue centrale. Pour certains patients, ces hypoperfusions ne sont pas directement liées à l'infarctus, faisant supposer qu'un diaschisis pourrait expliquer une fatigue post-AVC dans ces cas.

Ces résultats restent à confirmer par d'autres études en imagerie fonctionnelle. Ils apporteraient alors un support au développement de thérapies, en particulier non-médicamenteuses, centrées sur ces aspects de la fatigue post-AVC.

VU

Strasbourg, le 13 mars 2020

Le Président du Jury de Thèse

Professeur Izzie Jacques NAMER

VU et approuvé

Strasbourg, le 14 avril 2020

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg



Professeur Jean Sibilia

Références

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-2089. doi:10.1161/STR.0b013e318296aeca
2. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease: *The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists*. *Stroke*. 2009;40(6):2276-2293. doi:10.1161/STROKEAHA.108.192218
3. Feigin VL, Krishnamurthi R, Parmar P, et al. Update on the global burden of ischaemic and haemorrhagic stroke in 1990-2013: the GBD 2013 study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):161-176. doi:10.1159/000441085
4. Lecoffre C. L'accident vasculaire cérébral en France : patients hospitalisés pour AVC en 2014 et évolutions 2008-2014. :11.
5. Lecoffre C. Mortalité par accident vasculaire cérébral en France en 2013 et évolutions 2008-2013. :6.
6. Mead G, Lynch J, Greig C, Young A, Lewis S, Sharpe M. Evaluation of fatigue scales in stroke patients. *Stroke*. 2007;38(7):2090-2095. doi:10.1161/STROKEAHA.106.478941
7. Staub F, Bogousslavsky J. Fatigue after stroke: a major but neglected issue. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2001;12(2):75-81. doi:10.1159/000047685
8. Dittner AJ, Wessely SC, Brown RG. The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers. *J Psychosom Res*. 2004;56(2):157-170. doi:10.1016/S0022-3999(03)00371-4
9. Nadarajah M, Mazlan M, Abdul-Latif L, Goh H-T. Test-retest reliability, internal consistency and concurrent validity of Fatigue Severity Scale in measuring post-stroke fatigue. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2017;(5). doi:10.23736/S1973-9087.16.04388-4
10. Cumming TB, Mead G. Classifying post-stroke fatigue: Optimal cut-off on the Fatigue Assessment Scale. *J Psychosom Res*. 2017;103:147-149. doi:10.1016/j.jpsychores.2017.10.016
11. Lynch J, Mead G, Greig C, Young A, Lewis S, Sharpe M. Fatigue after stroke: The development and evaluation of a case definition. *J Psychosom Res*. 2007;63(5):539-544. doi:10.1016/j.jpsychores.2007.08.004
12. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue and basal ganglia. *J Neurol Sci*. 2000;179(S 1-2):34-42.

13. Cumming TB, Packer M, Kramer SF, English C. The prevalence of fatigue after stroke: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* 2016;11(9):968-977. doi:10.1177/1747493016669861
14. Lerdal A, Kottorp A. Psychometric properties of the Fatigue Severity Scale-Rasch analyses of individual responses in a Norwegian stroke cohort. *Int J Nurs Stud.* 2011;48(10):1258-1265. doi:10.1016/j.ijnurstu.2011.02.019
15. Poulsen MB, Damgaard B, Zerahn B, Overgaard K, Rasmussen RS. Modafinil May Alleviate Poststroke Fatigue: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded Trial. *Stroke.* 2015;46(12):3470-3477. doi:10.1161/STROKEAHA.115.010860
16. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res.* 1995;39(3):315-325.
17. Michielsen HJ, De Vries J, Van Heck GL. Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: The Fatigue Assessment Scale. *J Psychosom Res.* 2003;54(4):345-352. doi:10.1016/S0022-3999(02)00392-6
18. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol.* 2006;13(7):700-722. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01342.x
19. Kluger BM. Fatigue in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;133:743-768. doi:10.1016/bs.irn.2017.05.007
20. Naess H, Waje-Andreassen U, Thomassen L, Nyland H, Myhr K-M. Health-related quality of life among young adults with ischemic stroke on long-term follow-up. *Stroke.* 2006;37(5):1232-1236. doi:10.1161/01.STR.0000217652.42273.02
21. Ingles JL, Eskes GA, Phillips SJ. Fatigue after stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999;80(2):173-178.
22. Glader E-L, Stegmayr B, Asplund K. Poststroke fatigue: a 2-year follow-up study of stroke patients in Sweden. *Stroke.* 2002;33(5):1327-1333. doi:10.1161/01.str.0000014248.28711.d6
23. De Groot MH, Phillips SJ, Eskes GA. Fatigue associated with stroke and other neurologic conditions: Implications for stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84(11):1714-1720.
24. Mead GE, Graham C, Dorman P, et al. Fatigue after stroke: baseline predictors and influence on survival. Analysis of data from UK patients recruited in the International Stroke Trial. *PLoS One.* 2011;6(3):e16988. doi:10.1371/journal.pone.0016988
25. Lerdal A, Bakken LN, Rasmussen EF, et al. Physical impairment, depressive symptoms and pre-stroke fatigue are related to fatigue in the acute phase after stroke. *Disabil Rehabil.* 2011;33(4):334-342. doi:10.3109/09638288.2010.490867
26. Schepers VP, Visser-Meily AM, Ketelaar M, Lindeman E. Poststroke fatigue: course and its relation to personal and stroke-related factors. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87(2):184-188. doi:10.1016/j.apmr.2005.10.005
27. Cumming TB, Yeo AB, Marquez J, et al. Investigating post-stroke fatigue: An individual participant data meta-analysis. *J Psychosom Res.* 2018;113:107-112. doi:10.1016/j.jpsychores.2018.08.006

28. Hunter SK. Sex Differences in Human Fatigability: Mechanisms and Insight to Physiological Responses. *Acta Physiol Oxf Engl*. 2014;210(4):768-789. doi:10.1111/apha.12234
29. Wu S, Barugh A, Macleod M, Mead G. Psychological Associations of Poststroke Fatigue A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke J Cereb Circ*. 2014;45(6):1778-1783. doi:10.1161/STROKEAHA.113.004584
30. Snaphaan L, van der Werf S, de Leeuw F-E. Time course and risk factors of post-stroke fatigue: a prospective cohort study. *Eur J Neurol*. 2011;18(4):611-617. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03217.x
31. Parks NE, Eskes GA, Gubitz GJ, Reidy Y, Christian C, Phillips SJ. Fatigue impact scale demonstrates greater fatigue in younger stroke survivors. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 2012;39(5):619-625.
32. Duncan F, Lewis SJ, Greig CA, et al. Exploratory longitudinal cohort study of associations of fatigue after stroke. *Stroke*. 2015;46(4):1052-1058. doi:10.1161/STROKEAHA.114.008079
33. Tang WK, Chen YK, Liang HJ, et al. Subcortical white matter infarcts predict 1-year outcome of fatigue in stroke. *BMC Neurol*. 2014;14(1):234. doi:10.1186/s12883-014-0234-8
34. Naess H, Lunde L, Brogger J, Waje-Andreassen U. Fatigue among stroke patients on long-term follow-up. The Bergen Stroke Study. *J Neurol Sci*. 2012;312(1-2):138-141. doi:10.1016/j.jns.2011.08.002
35. Miller KK, Combs SA, Van Puymbroeck M, et al. Fatigue and pain: relationships with physical performance and patient beliefs after stroke. *Top Stroke Rehabil*. 2013;20(4):347-355. doi:10.1310/tsr2004-347
36. Bergersen H, Frøslie KF, Stibrant Sunnerhagen K, Schanke A-K. Anxiety, depression, and psychological well-being 2 to 5 years poststroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2010;19(5):364-369. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.06.005
37. Galligan NG, Hevey D, Coen RF, Harbison JA. Clarifying the associations between anxiety, depression and fatigue following stroke. *J Health Psychol*. 2016;21(12):2863-2871. doi:10.1177/1359105315587140
38. Wei C, Zhang F, Chen L, Ma X, Zhang N, Hao J. Factors associated with post-stroke depression and fatigue: lesion location and coping styles. *J Neurol*. 2016;263(2):269-276. doi:10.1007/s00415-015-7958-2
39. Choi-Kwon S, Ko M, Jun S-E, et al. Post-Stroke Fatigue May Be Associated with the Promoter Region of a Monoamine Oxidase A Gene Polymorphism. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2017;43(1-2):54-58. doi:10.1159/000450894
40. Falkenberg VR, Gurbaxani BM, Unger ER, Rajeevan MS. Functional genomics of serotonin receptor 2A (HTR2A): interaction of polymorphism, methylation, expression and disease association. *Neuromolecular Med*. 2011;13(1):66-76. doi:10.1007/s12017-010-8138-2
41. Hermann DM, Bassetti CL. Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke. *Neurology*. 2009;73(16):1313-1322. doi:10.1212/WNL.0b013e3181bd137c

42. Ponchel A, Bombois S, Bordet R, Hénon H. Factors Associated with Poststroke Fatigue: A Systematic Review. *Stroke Res Treat*. 2015;2015. doi:10.1155/2015/347920
43. Duncan F, Wu S, Mead GE. Frequency and natural history of fatigue after stroke: A systematic review of longitudinal studies. *J Psychosom Res*. 2012;73(1):18-27. doi:10.1016/j.jpsychores.2012.04.001
44. Appelros P. Prevalence and predictors of pain and fatigue after stroke: a population-based study. *Int J Rehabil Res Int Z Rehabil Rev Int Rech Readaptation*. 2006;29(4):329-333. doi:10.1097/MRR.0b013e328010c7b8
45. Carlsson GE, Möller A, Blomstrand C. Consequences of mild stroke in persons <75 years -- a 1-year follow-up. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2003;16(4):383-388. doi:10.1159/000072561
46. Choi-Kwon S, Han SW, Kwon SU, Kim JS. Poststroke Fatigue: Characteristics and Related Factors. *Cerebrovasc Dis*. 2005;19(2):84-90. doi:10.1159/000082784
47. Christensen D, Johnsen SP, Watt T, Harder I, Kirkevold M, Andersen G. Dimensions of post-stroke fatigue: a two-year follow-up study. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2008;26(2):134-141. doi:10.1159/000139660
48. Jaracz K, Mielcarek L, Kozubski W. Clinical and psychological correlates of poststroke fatigue. Preliminary results. *Neurol Neurochir Pol*. 2007;41(1):36-43.
49. Tang WK, Chen YK, Mok V, et al. Acute basal ganglia infarcts in poststroke fatigue: an MRI study. *J Neurol*. 2010;257(2):178-182. doi:10.1007/s00415-009-5284-2
50. Tang WK, Liang HJ, Chen YK, et al. Poststroke fatigue is associated with caudate infarcts. *J Neurol Sci*. 2013;324(1-2):131-135. doi:10.1016/j.jns.2012.10.022
51. Naess H, Nyland HI, Thomassen L, Aarseth J, Myhr K-M. Fatigue at long-term follow-up in young adults with cerebral infarction. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2005;20(4):245-250. doi:10.1159/000087706
52. Kuppuswamy A, Clark EV, Turner IF, Rothwell JC, Ward NS. Post-stroke fatigue: a deficit in corticomotor excitability? *Brain J Neurol*. 2015;138(Pt 1):136-148. doi:10.1093/brain/awu306
53. Kuppuswamy A, Clark EV, Sandhu KS, Rothwell JC, Ward NS. Post-stroke fatigue: a problem of altered corticomotor control? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(8):902-904. doi:10.1136/jnnp-2015-310431
54. Kaur C, Ling EA. Periventricular white matter damage in the hypoxic neonatal brain: role of microglial cells. *Prog Neurobiol*. 2009;87(4):264-280. doi:10.1016/j.pneurobio.2009.01.003
55. Yao L, Kan EM, Kaur C, et al. Notch-1 signaling regulates microglia activation via NF- κ B pathway after hypoxic exposure in vivo and in vitro. *PLoS One*. 2013;8(11):e78439. doi:10.1371/journal.pone.0078439
56. Yao L, Kan EM, Lu J, et al. Toll-like receptor 4 mediates microglial activation and production of inflammatory mediators in neonatal rat brain following hypoxia: role of TLR4 in hypoxic microglia. *J Neuroinflammation*. 2013;10:23. doi:10.1186/1742-2094-10-23

57. Zeng L, Wang Y, Liu J, et al. Pro-inflammatory cytokine network in peripheral inflammation response to cerebral ischemia. *Neurosci Lett*. 2013;548:4-9. doi:10.1016/j.neulet.2013.04.037
58. Patejdl R, Penner IK, Noack TK, Zettl UK. Multiple sclerosis and fatigue: A review on the contribution of inflammation and immune-mediated neurodegeneration. *Autoimmun Rev*. 2016;15(3):210-220. doi:10.1016/j.autrev.2015.11.005
59. Heesen C, Nawrath L, Reich C, Bauer N, Schulz K-H, Gold SM. Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(1):34-39. doi:10.1136/jnnp.2005.065805
60. Herlofson K, Heijnen CJ, Lange J, et al. Inflammation and fatigue in early, untreated Parkinson's Disease. *Acta Neurol Scand*. 2018;138(5):394-399. doi:10.1111/ane.12977
61. Scalzo P, Kümmer A, Cardoso F, Teixeira AL. Serum levels of interleukin-6 are elevated in patients with Parkinson's disease and correlate with physical performance. *Neurosci Lett*. 2010;468(1):56-58. doi:10.1016/j.neulet.2009.10.062
62. Bower JE. Cancer-related fatigue: Links with inflammation in cancer patients and survivors. *Brain Behav Immun*. 2007;21(7):863-871. doi:10.1016/j.bbi.2007.03.013
63. McKechnie F, Lewis S, Mead G. A pilot observational study of the association between fatigue after stroke and C-reactive protein. *J R Coll Physicians Edinb*. 2010;40(1):9-12. doi:10.4997/JRCPE.2010.103
64. Ormstad H, Aass H, Amthor K-F, Lund-Sørensen N, Sandvik L. Serum cytokine and glucose levels as predictors of poststroke fatigue in acute ischemic stroke patients. *J Neurol*. 2012;258:670-676. doi:10.1007/s00415-011-5962-8
65. Noelle RJ, Nowak EC. Cellular sources and immune functions of interleukin-9. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(10). doi:10.1038/nri2848
66. Becker K, Kohen R, Lee R, et al. Poststroke fatigue: hints to a biological mechanism. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2015;24(3):618-621. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.10.008
67. Meldrum BS. Glutamate as a Neurotransmitter in the Brain: Review of Physiology and Pathology. *J Nutr*. 2000;130(4):1007S-1015S. doi:10.1093/jn/130.4.1007S
68. Morris G, Berk M, Galecki P, Walder K, Maes M. The Neuro-Immune Pathophysiology of Central and Peripheral Fatigue in Systemic Immune-Inflammatory and Neuro-Immune Diseases. *Mol Neurobiol*. 2015;53. doi:10.1007/s12035-015-9090-9
69. Ormstad H, Verkerk R, Amthor K-F, Sandvik L. Activation of the Kynurenine Pathway in the Acute Phase of Stroke and its Role in Fatigue and Depression Following Stroke. *J Mol Neurosci*. 2014;54(2):181-187. doi:10.1007/s12031-014-0272-0
70. Fernstrom JD. Role of precursor availability in control of monoamine biosynthesis in brain. *Physiol Rev*. 1983;63(2):484-546. doi:10.1152/physrev.1983.63.2.484
71. Schroecksnadel K, Fiegl M, Prassl K, Winkler C, Denz HA, Fuchs D. Diminished quality of life in patients with cancer correlates with tryptophan degradation. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2007;133(7):477-485. doi:10.1007/s00432-007-0191-3

72. Kurz K, Fiegl M, Holzner B, et al. Fatigue in Patients with Lung Cancer Is Related with Accelerated Tryptophan Breakdown. *PLoS ONE*. 2012;7(5). doi:10.1371/journal.pone.0036956
73. Yamamoto T, Azechi H, Board M. Essential Role of Excessive Tryptophan and its Neurometabolites in Fatigue. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 2012;39:40-47. doi:10.1017/S031716710001266X
74. Ormstad H, Verkerk R, Aass HCD, Amthor K-F, Sandvik L. Inflammation-induced catabolism of tryptophan and tyrosine in acute ischemic stroke. *J Mol Neurosci MN*. 2013;51(3):893-902. doi:10.1007/s12031-013-0097-2
75. Lagogianni C, Thomas S, Lincoln N. Examining the relationship between fatigue and cognition after stroke: A systematic review. *Neuropsychol Rehabil*. 2018;28(1):57-116. doi:10.1080/09602011.2015.1127820
76. Hubacher M, Calabrese P, Bassetti C, Carota A, Stöcklin M, Penner I-K. Assessment of post-stroke fatigue: the fatigue scale for motor and cognitive functions. *Eur Neurol*. 2012;67(6):377-384. doi:10.1159/000336736
77. Johansson B, Rönnbäck L. Mental Fatigue and Cognitive Impairment after an Almost Neurological Recovered Stroke. *ISRN Psychiatry*. 2012;2012. doi:10.5402/2012/686425
78. Radman N, Staub F, Aboulafia-Brakha T, Berney A, Bogousslavsky J, Annoni J-M. Poststroke fatigue following minor infarcts: a prospective study. *Neurology*. 2012;79(14):1422-1427. doi:10.1212/WNL.0b013e31826d5f3a
79. Pihlaja R, Uimonen J, Mustanoja S, Tatlisumak T, Poutiainen E. Post-stroke fatigue is associated with impaired processing speed and memory functions in first-ever stroke patients. *J Psychosom Res*. 2014;77(5):380-384. doi:10.1016/j.jpsychores.2014.08.011
80. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth Edition. American Psychiatric Association; 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596
81. Addington AM, Gallo JJ, Ford DE, Eaton WW. Epidemiology of unexplained fatigue and major depression in the community: the Baltimore ECA follow-up, 1981-1994. *Psychol Med*. 2001;31(6):1037-1044. doi:10.1017/s0033291701004214
82. Hackett ML, Köhler S, O'Brien JT, Mead GE. Neuropsychiatric outcomes of stroke. *Lancet Neurol*. 2014;13(5):525-534. doi:10.1016/S1474-4422(14)70016-X
83. Choi-Kwon S, Choi J, Kwon SU, Kang D-W, Kim JS. Fluoxetine Is Not Effective in the Treatment of Poststroke Fatigue: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(2-3):103-108. doi:10.1159/000097045
84. Ormstad H, Aass HCD, Amthor K-F, Lund-Sørensen N, Sandvik L. Serum Levels of Cytokines, Glucose, and Hemoglobin as Possible Predictors of Poststroke Depression, and Association With Poststroke Fatigue. *Int J Neurosci*. 2012;122(11):682-690. doi:10.3109/00207454.2012.709892
85. Dahl J, Andreassen OA, Verkerk R, et al. Ongoing episode of major depressive disorder is not associated with elevated plasma levels of kynurenine pathway markers. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;56:12-22. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.02.011

86. van Zomeren AH, Brouwer WH, Deelman BG. Attentional deficits: The riddles of selectivity, speed, and alertness. In: *Closed Head Injury. Psychological, Social and Family Consequences*. Oxford: Oxford University Press. N. Brooks; 1984:74-107.
87. Aarnes R, Stubberud J, Lerdal A. A literature review of factors associated with fatigue after stroke and a proposal for a framework for clinical utility. *Neuropsychol Rehabil*. Published online March 24, 2019:1-28. doi:10.1080/09602011.2019.1589530
88. Riese H. Mental Fatigue after Very Severe Closed Head Injury: Sustained Performance, Mental Effort, and Distress at Two Levels of Workload in a Driving Simulator. *Neuropsychol Rehabil*. 1999;9(2):189-205. doi:10.1080/713755600
89. McAllister TW, Sparling MB, Flashman LA, Guerin SJ, Mamourian AC, Saykin AJ. Differential working memory load effects after mild traumatic brain injury. *NeuroImage*. 2001;14(5):1004-1012. doi:10.1006/nimg.2001.0899
90. Lerdal A, Bakken LN, Kouwenhoven SE, et al. Poststroke Fatigue—A Review. *J Pain Symptom Manage*. 2009;38(6):928-949. doi:10.1016/j.jpainsymman.2009.04.028
91. Wu S, Mead G, Macleod M, Chalder T. Model of Understanding Fatigue After Stroke. *Stroke*. 2015;46(3):893-898. doi:10.1161/STROKEAHA.114.006647
92. Kuppaswamy A, Rothwell J, Ward N. A model of poststroke fatigue based on sensorimotor deficits: *Curr Opin Neurol*. 2015;28(6):582-586. doi:10.1097/WCO.0000000000000260
93. Zhou C, Qi C, Zhao J, et al. Interleukin-1 β inhibits voltage-gated sodium currents in a time- and dose-dependent manner in cortical neurons. *Neurochem Res*. 2011;36(6):1116-1123. doi:10.1007/s11064-011-0456-8
94. Ming Z, Sawicki G, Bekar LK. Acute systemic LPS-mediated inflammation induces lasting changes in mouse cortical neuromodulation and behavior. *Neurosci Lett*. 2015;590:96-100. doi:10.1016/j.neulet.2015.01.081
95. Wu S, Kutlubaev MA, Chun H-YY, et al. Interventions for post-stroke fatigue. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD007030. doi:10.1002/14651858.CD007030.pub3
96. Hsu C-Y, Vennelle M, Li H-Y, Engleman HM, Dennis MS, Douglas NJ. Sleep-disordered breathing after stroke: a randomised controlled trial of continuous positive airway pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(10):1143-1149. doi:10.1136/jnnp.2005.086686
97. Heckler CE, Garland SN, Peoples AR, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia, but not armodafinil, improves fatigue in cancer survivors with insomnia: a randomized placebo-controlled trial. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2016;24(5):2059-2066. doi:10.1007/s00520-015-2996-y
98. Castell BD, Kazantzis N, Moss-Morris RE. Cognitive Behavioral Therapy and Graded Exercise for Chronic Fatigue Syndrome: A Meta-Analysis. *Clin Psychol Sci Pract*. 2011;18(4):311-324. doi:10.1111/j.1468-2850.2011.01262.x
99. Goedendorp MM, Gielissen MFM, Peters MEWJ, Verhagen CAHHVM, Bleijenberg G. Moderators and long-term effectiveness of cognitive behaviour therapy for fatigue during cancer treatment. *Psychooncology*. 2012;21(8):877-885. doi:10.1002/pon.1981

100. van den Akker LE, Beckerman H, Collette EH, Eijssen ICJM, Dekker J, de Groot V. Effectiveness of cognitive behavioral therapy for the treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res.* 2016;90:33-42. doi:10.1016/j.jpsychores.2016.09.002
101. van Kessel K, Moss-Morris R, Willoughby E, Chalder T, Johnson MH, Robinson E. A randomized controlled trial of cognitive behavior therapy for multiple sclerosis fatigue. *Psychosom Med.* 2008;70(2):205-213. doi:10.1097/PSY.0b013e3181643065
102. Zedlitz AMEE, Rietveld TCM, Geurts AC, Fasotti L. Cognitive and graded activity training can alleviate persistent fatigue after stroke: a randomized, controlled trial. *Stroke.* 2012;43(4):1046-1051. doi:10.1161/STROKEAHA.111.632117
103. Nguyen S, Wong D, McKay A, et al. Cognitive behavioural therapy for post-stroke fatigue and sleep disturbance: a pilot randomised controlled trial with blind assessment. *Neuropsychol Rehabil.* 2019;29(5):723-738. doi:10.1080/09602011.2017.1326945
104. Coughlin AM, Badura AS, Fleischer TD, Guck TP. Multidisciplinary treatment of chronic pain patients: its efficacy in changing patient locus of control. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000;81(6):739-740. doi:10.1016/s0003-9993(00)90103-5
105. Gerrard P, Malcolm R. Mechanisms of modafinil: A review of current research. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007;3(3):349-364.
106. Bivard A, Lillicrap T, Krishnamurthy V, et al. MIDAS (Modafinil in Debilitating Fatigue After Stroke): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial. *Stroke.* 2017;48(5):1293-1298. doi:10.1161/STROKEAHA.116.016293
107. Visser MM, Goodin P, Parsons MW, et al. Modafinil treatment modulates functional connectivity in stroke survivors with severe fatigue. *Sci Rep.* 2019;9. doi:10.1038/s41598-019-46149-0
108. Conio B, Martino M, Magioncalda P, et al. Opposite effects of dopamine and serotonin on resting-state networks: review and implications for psychiatric disorders. *Mol Psychiatry.* Published online April 5, 2019. doi:10.1038/s41380-019-0406-4
109. Clarke A, Barker-Collo SL, Feigin VL. Poststroke fatigue: does group education make a difference? A randomized pilot trial. *Top Stroke Rehabil.* 2012;19(1):32-39. doi:10.1310/tsr1901-32
110. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
111. Shi D, Chen X, Li Z. Diagnostic test accuracy of the Montreal Cognitive Assessment in the detection of post-stroke cognitive impairment under different stages and cutoffs: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2018;39(4):705-716. doi:10.1007/s10072-018-3254-0
112. Friston K, Ashburner J, Kiebel S, Nichols T, Penny W. *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images.* Academic Press; 2007.
113. *The Jamovi Project.*; 2020. <https://www.jamovi.org>

114. Finke C, Schlichting J, Papazoglou S, et al. Altered basal ganglia functional connectivity in multiple sclerosis patients with fatigue. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2015;21(7):925-934. doi:10.1177/1352458514555784
115. Calabrese M, Rinaldi F, Grossi P, et al. Basal ganglia and frontal/parietal cortical atrophy is associated with fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2010;16(10):1220-1228. doi:10.1177/1352458510376405
116. Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott J, et al. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology.* 1997;48(6):1566-1571. doi:10.1212/wnl.48.6.1566
117. DeLuca J, Genova HM, Hillary FG, Wylie G. Neural correlates of cognitive fatigue in multiple sclerosis using functional MRI. *J Neurol Sci.* 2008;270(1-2):28-39. doi:10.1016/j.jns.2008.01.018
118. Friedman JH, Brown RG, Comella C, et al. Fatigue in Parkinson's disease: a review. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2007;22(3):297-308. doi:10.1002/mds.21240
119. Dobryakova E, DeLuca J, Genova HM, Wylie GR. Neural correlates of cognitive fatigue: cortico-striatal circuitry and effort-reward imbalance. *J Int Neuropsychol Soc JINS.* 2013;19(8):849-853. doi:10.1017/S1355617713000684
120. Pardini M, Krueger F, Raymont V, Grafman J. Ventromedial prefrontal cortex modulates fatigue after penetrating traumatic brain injury. *Neurology.* 2010;74(9):749-754. doi:10.1212/WNL.0b013e3181d25b6b
121. Pardini M, Capello E, Krueger F, Mancardi G, Uccelli A. Reward responsiveness and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2013;19(2):233-240. doi:10.1177/1352458512451509
122. Boksem MAS, Meijman TF, Lorist MM. Mental fatigue, motivation and action monitoring. *Biol Psychol.* 2006;72(2):123-132. doi:10.1016/j.biopsycho.2005.08.007
123. Hopstaken JF, van der Linden D, Bakker AB, Kompier MAJ. A multifaceted investigation of the link between mental fatigue and task disengagement. *Psychophysiology.* 2015;52(3):305-315. doi:10.1111/psyp.12339
124. Bromberg-Martin ES, Matsumoto M, Hikosaka O. Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron.* 2010;68(5):815-834. doi:10.1016/j.neuron.2010.11.022
125. Olson IR, Plotzker A, Ezzyat Y. The Enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain J Neurol.* 2007;130(Pt 7):1718-1731. doi:10.1093/brain/awm052
126. Powell C, Schick U, Morden JP, et al. Fatigue during chemoradiotherapy for nasopharyngeal cancer and its relationship to radiation dose distribution in the brain. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2014;110(3):416-421. doi:10.1016/j.radonc.2013.06.042
127. Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci.* 2000;12(1):1-47. doi:10.1162/08989290051137585

128. Chen SHA, Desmond JE. Temporal dynamics of cerebro-cerebellar network recruitment during a cognitive task. *Neuropsychologia*. 2005;43(9):1227-1237. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.12.015
129. Nieuwenhuys R. The insular cortex: a review. *Prog Brain Res*. 2012;195:123-163. doi:10.1016/B978-0-444-53860-4.00007-6
130. Harrison NA, Brydon L, Walker C, et al. Neural Origins of Human Sickness in Interoceptive Responses to Inflammation. *Biol Psychiatry*. 2009;66(5):415-422. doi:10.1016/j.biopsych.2009.03.007
131. McMorris T, Barwood M, Corbett J. Central fatigue theory and endurance exercise: Toward an interoceptive model. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;93:93-107. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.03.024
132. Penner IK, Raselli C, Stöcklin M, Opwis K, Kappos L, Calabrese P. The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2009;15(12):1509-1517. doi:10.1177/1352458509348519
133. Maaijwee NAMM, Arntz RM, Rutten-Jacobs LCA, et al. Post-stroke fatigue and its association with poor functional outcome after stroke in young adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(10):1120-1126. doi:10.1136/jnnp-2014-308784

Université
de Strasbourg



DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :
- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : OUVRARD Prénom : Éric

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

A Strasbourg, le 10 avril 2020

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RÉSUMÉ

Introduction

La fatigue post-AVC (FP-AVC) est une complication fréquente qui est associée à une moins bonne récupération fonctionnelle des patients à moyen terme et à une augmentation de la mortalité à long terme. Des pistes thérapeutiques sont actuellement explorées mais il est nécessaire de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à la FP-AVC pour les améliorer. L'objectif principal de notre travail était de rechercher une éventuelle corrélation entre l'intensité de la FP-AVC et les anomalies perfusionnelles cérébrales évaluées par tomoscintigraphie couplée à la tomodensitométrie.

Matériel et méthode

Les patients étaient recrutés durant leur hospitalisation initiale en unité neurovasculaire. Puis, 3, 6 et 12 mois après l'AVC (M3, M6 et M12), chaque patient réalisait une scintigraphie de perfusion cérébrale et l'intensité de la FP-AVC était mesurée grâce à la Fatigue Assessment Scale (FAS), un score élevé signifiant un haut niveau de fatigue. Les indices de corrélations entre la FAS et l'intensité de fixation du traceur de perfusion en tout point du cerveau observée en scintigraphie ont été calculés en utilisant SPM.

Résultats

28 patients ont été inclus, pour un total de 60 examens (26 à M3, 19 à M6 et 15 à M12). Nous avons retrouvé une corrélation négative entre le score FAS et l'intensité de perfusion des noyaux gris centraux, du pôle temporal, de l'insula et de l'hémisphère cérébelleux ipsilatéraux ainsi que du cortex préfrontal méstral controlatéral à l'AVC. L'analyse visuelle qualitative des données retrouve pour certains patients des hypofixations de ces régions bien qu'elles soient épargnées par l'AVC.

Conclusion

L'hypoperfusion des noyaux gris centraux, du pôle temporal, de l'insula et de l'hémisphère cérébelleux ipsilatéraux ainsi que du cortex préfrontal méstral controlatéral à l'AVC semble impliquée dans le développement de la FP-AVC. Ces hypoperfusions sont pour certaines directement liées à l'AVC mais pour d'autres possiblement liées à un diaschisis.

Rubrique de classement : médecine nucléaire

Mots-clés : accident vasculaire cérébral, fatigue post-AVC, scintigraphie cérébrale

Président : Professeur Izzie Jacques NAMER

Asseseurs : Professeur Stéphane KREMER, Professeur Valérie WOLFF, Professeur Alessio IMPERIALE, Docteur Caroline BUND

Adresse de l'auteur : M. Éric OUVRARD, 20 A rue des Balayeurs, 67000 Strasbourg