



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Évaluation de l'impact des prodromes sur le pronostic des patients
ayant présenté une occlusion de tronc basilaire traitée par
thrombectomie mécanique**

Présentée et soutenue publiquement le 5 juin 2023 à 18 heures
Au Pôle Recherche
Par Thomas ACCETTONE

JURY

Président :

Madame la Professeure Charlotte CORDONNIER

Assesseurs :

Madame la Professeure Mercedes JOURDAIN

Madame la Docteure Anaïs HOCHART

Monsieur le Docteur Thomas PERSONNIC

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Laurent PUY

Travail du Service de Neurologie et Pathologie neuro-vasculaire

AVERTISSEMENT

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

ACP D : Artère Cérébrale Postérieure Droite
ACP G : Artère Cérébrale Postérieure Gauche
AIC : Accident Ischémique Cérébral
AICA : Anterior Inferior Cerebellar Artery (artère cérébelleuse antérieure et inférieure)
AIT : Accident Ischémique Transitoire / TIA : Transient Ischemic Attack
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
CT : Computed Tomographic
DWI : Diffusion-Weighted Imaging
FA : Fibrillation Atriale
FLAIR : Fluid Attenuation Inversion Recovery
IC : Intervalle de Confiance / CI : Confidence Interval
IQ : Interquartile
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique / MRI : Magnetic Resonance Imaging
IVT : Intravenous Thrombolysis
mRS : modified Rankin Scale
mTICI : modified Treatment In Cerebral Infarction
NIHSS : National Institutes of Health Stroke Scale
NRI : Neuroradiologie Interventionnelle
OR : Odds Ratio
OTB : Occlusion du Tronc Basilaire / BAO : Basilar Artery Occlusion
PC ASPECTS : Posterior Circulation Alberta Stroke Program Early CT Score
PICA : Posterior Inferior Cerebellar Artery (artère cérébelleuse postérieure et inférieure)
rt-PA : recombinant tissue-Plasminogen Activator (activateur tissulaire recombinant du plasminogène)
SCA : Superior Cerebellar Artery (artère cérébelleuse supérieure)
SD : Standard Deviation
TM : Thrombectomie Mécanique / MT : Mechanical Thrombectomy
TOAST : Trials of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
UNV : Unité Neuro-Vasculaire

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	3
LISTE DES ABREVIATIONS	3
TABLE DES MATIERES	4
RESUME	5
INTRODUCTION GENERALE	6
Accidents vasculaires cérébraux : Définition et épidémiologie	6
Vascularisation artérielle cérébrale et accidents ischémiques cérébraux	7
Prise en charge des AIC	8
Spécificités des AIC vertébrobasilaires et occlusions du tronc basilaire	9
Place de la thrombectomie dans les occlusions de tronc basilaire	11
Facteurs pronostiques dans les occlusions de tronc basilaire.....	15
Mode d'installation des symptômes dans les occlusions du tronc basilaire.....	16
OBJECTIF	18
ARTICLE	19
Abstract.....	20
Introduction	21
Methods	22
Results	26
Discussion.....	28
Conclusion	31
Tables and Figures.....	32
DISCUSSION GENERALE	36
CONCLUSION	41
REFERENCES	42
ANNEXE 1 – Score de Rankin modifié / modified Rankin Scale	46
ANNEXE 2 – Score mTICI	47
ANNEXE 3 - Score PC-ASPECT	48

RESUME

Titre : Évaluation de l'impact des prodromes sur le pronostic des patients ayant présenté une occlusion de tronc basilaire traitée par thrombectomie mécanique.

Contexte : Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) en lien avec une occlusion du tronc basilaire (OTB) sont particulièrement graves avec un taux de mortalité élevé, y compris chez les patients traités par thrombectomie mécanique. Prédire l'évolution clinique des patients victimes d'une OTB ainsi que la réponse au traitement de revascularisation est donc primordiale. Dans cette étude, nous proposons une approche originale basée sur un élément anamnestique simple : le mode d'installation des symptômes. L'objectif de ce travail était de vérifier l'hypothèse que les patients ayant des prodromes présentent une moins bonne évolution clinique après thrombectomie mécanique et d'en expliquer les raisons.

Méthode : Nous avons inclus de manière prospective tous les patients victimes d'une OTB traités par thrombectomie mécanique au CHU de Lille entre 2015 et 2021. Nous avons déterminé de façon rétrospective la présence ou non de prodromes (définis par la survenue d'un AIT ou d'une installation progressive des symptômes précédant une aggravation brutale). Nous avons également recueilli le type de prodrome et le délai entre le premier symptôme et le diagnostic d'OTB. Notre critère de jugement principal était l'évolution clinique favorable à 3 mois (définie par un score de Rankin modifié compris entre 0 et 2). Nous avons également étudié l'effet des prodromes sur la mortalité, la qualité de la revascularisation en fin de procédure et le risque de réocclusion à 24 heures.

Résultats : Parmi les 180 patients inclus, 63 (35%) ont présenté des prodromes précédant le diagnostic d'OTB. Le symptôme le plus souvent retrouvé était un vertige (44.4%), avec un délai médian jusqu'au diagnostic d'OTB de 12 heures (5.5-72). La cause de l'AVC chez les patients avec prodromes était le plus souvent athéromateuse. La présence de prodromes était indépendamment associée à un moins bon pronostic fonctionnel (mRS 0-2 : 20.6% vs 40.2%, odds ratio [OR] 0.39 ; intervalle de confiance [IC] à 95% 0.16-0.93 ; $p = 0.03$) et à un taux de mortalité plus élevé (57.1% vs 41%, OR 2.17 ; IC 1.02– 4.65 ; $p = 0.046$). Bien que le taux de recanalisation était comparable entre les deux groupes, la présence de prodromes était associée à un risque de réocclusion à 24 heure plus élevé (23.8% vs 5.6%, $p=0.002$).

Conclusion : Plus d'un tiers des patients avec une OTB et traités par thrombectomie mécanique présentent des prodromes. Leur présence diminue de 60% la probabilité d'avoir une évolution clinique favorable et double le risque de décès.

INTRODUCTION GENERALE

Accidents vasculaires cérébraux : Définition et épidémiologie

Les Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) se manifestent par la survenue brutale d'un déficit neurologique focal lié à une ischémie et/ou une mort neuronale en lien avec une atteinte vasculaire. Il existe plusieurs types d'AVC :

- Les ischémies cérébrales appelées accidents ischémiques cérébraux (AIC) dans 80% des cas.
- Les hémorragies cérébrales dans 20% des cas.
- Plus rarement dans 1 % des cas une thrombose veineuse cérébrale.

Avec 150 000 nouveaux cas par an en France, Les AVC représentent un enjeu de santé publique.¹ En effet il s'agit de :

- La première cause de handicap moteur acquis de l'adulte,
- La première cause de mortalité pour les femmes, la troisième pour les hommes,
- La deuxième cause de trouble cognitif majeur après la maladie d'Alzheimer.

Malgré les politiques d'information du public et la mise en place de mesure de prévention primaire sur le traitement des facteurs de risque vasculaires modifiables (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, tabagisme, syndrome d'apnée du sommeil), l'incidence des AVC continue d'augmenter de 5% environ chaque année (rapport HAS 2018). Le traitement des AVC constitue ainsi une priorité de santé publique.

Vascularisation artérielle cérébrale et accidents ischémiques cérébraux (AIC)

La vascularisation artérielle de l'encéphale est assurée par les artères constitutives du polygone de Willis (**image 1**). On peut distinguer deux systèmes qui interagissent via un réseau d'anastomoses : La circulation antérieure pour laquelle l'afflux sanguin provient des artères carotides internes, et la circulation postérieure assurée par le tronc basilaire naissant de la réunion des deux artères vertébrales.

Les AIC sont généralement en rapport avec une occlusion artérielle responsable d'une réduction aiguë du flux sanguin cérébral et d'une souffrance du parenchyme cérébral situé dans le territoire de l'artère occluse. Ils représentent la forme la plus fréquente d'AVC.

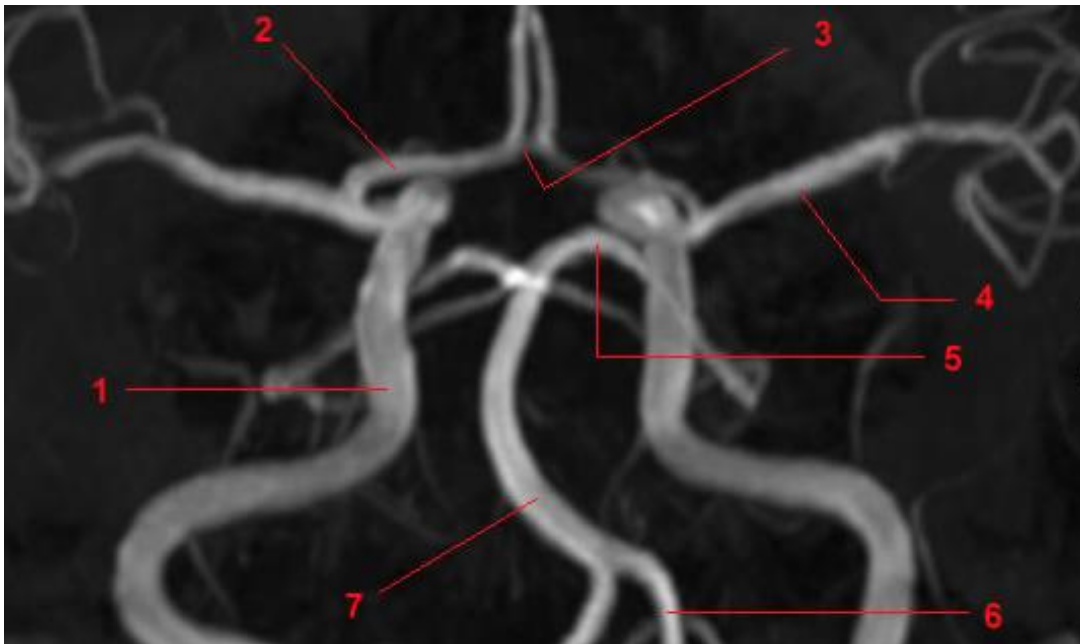


Figure 1. IRM cérébrale en séquence Time-Of-Flight (TOF) montrant les artères constitutives du polygone de Willis (disponible sur le site info-radiologie.ch) :

- 1, Artère carotide interne. 2, Artère cérébrale antérieure. 3, Artère communicante antérieure.
- 4, Artère cérébrale moyenne. 5, Artère cérébrale postérieure. 6, Artère vertébrale. 7, Tronc basilaire.

Prise en charge des AIC

Les données de la littérature montrent qu'une restauration rapide du flux sanguin permet de préserver le parenchyme cérébral de dommages cérébraux irréversibles, afin de diminuer le handicap et la mortalité.² Sa prise en charge est donc d'une extrême urgence.

La filière de prise en charge des AIC repose actuellement sur plusieurs traitements ayant fait leur preuve dans des essais randomisés :

- La prise en charge en unité spécialisée neurovasculaire (UNV)³
- L'administration précoce d'aspirine en l'absence d'hémorragie cérébrale associée⁴
- La thrombolyse intraveineuse via l'injection de l'activateur tissulaire recombinant du plasminogène (rt-PA)⁵⁻⁷
- La thrombectomie mécanique (TM), qui est un geste de neuroradiologie interventionnelle (NRI) consistant à extraire un caillot d'une artère grâce à différentes techniques (**Figure 2**).⁸ Six essais thérapeutiques randomisés contrôlés multicentriques ont été publiés depuis 2015. Ces études portant sur la TM ont démontré son efficacité en termes d'évolution neurologique favorable pour les patients victimes d'un AIC en rapport avec une occlusion proximale en circulation antérieure (artère carotide interne, artère cérébrale moyenne).^{9,10} Deux nouveaux essais ont montré un bénéfice de la thrombectomie jusqu'à 24 heures en cas de mismatch clinico-radiologique ou purement radiologique, sur les données de l'imagerie de perfusion.^{11,12}

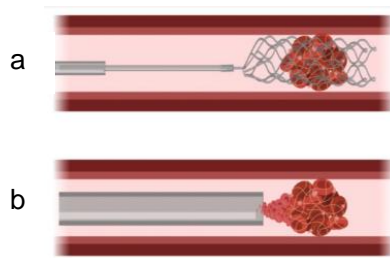


Figure 2. Principales techniques de thrombectomie mécanique. (a) Technique du stent retriever : un dispositif médical spécifique est déployé au niveau du thrombus et permet de capturer le caillot. (b) Technique de thrombo-aspiration : un cathéter est introduit dans la circulation au contact du thrombus afin de l'aspirer.¹³

Spécificités des AIC vertébrobasilaires et occlusions du tronc basilaire

Les AIC de circulation postérieure, également appelés AIC vertébrobasilaires, représentent environ 20 à 25% des ischémies cérébrales, avec une incidence annuelle de 18/100 000 habitants par an.¹⁴ Les occlusions de tronc basilaire (OTB) sont quant à elles relativement rares (environ 1% de tous les AVC) mais sont particulièrement graves car le taux de mortalité ou handicap sévère avoisine les 80% malgré les récentes avancées thérapeutiques.¹⁵

Le tronc basilaire via ses branches efférentes vascularise le tronc cérébral, les lobes occipitaux, les thalami et le cervelet (**Figure 3**). Ainsi, parmi les structures vascularisées par le tronc basilaire on trouve de petites structures jouant un rôle fonctionnel majeur (substance réticulée ascendante impliquée dans le système de l'éveil, nerfs crâniens, voies motrices et sensibles), si bien qu'une petite lésion peut être responsable d'un handicap fonctionnel majeur. Une atteinte du tronc cérébral se manifeste classiquement par un syndrome alterne, caractérisé par une atteinte d'un nerf crânien du côté de la lésion, et l'atteinte d'une voie longue, sensitive ou motrice, controlatérale à la lésion. Contrairement aux AIC de circulation antérieure, pour lesquels la survenue des symptômes est brutale et d'emblée maximale, on peut

constater chez certains patients victimes d'une OTB la survenue de prodromes. Il peut d'agir d'un accident ischémique transitoire (AIT) ou encore d'une installation progressive de symptômes neurologiques, en plusieurs temps, précédant une aggravation brutale menant au diagnostic d'OTB.¹⁵

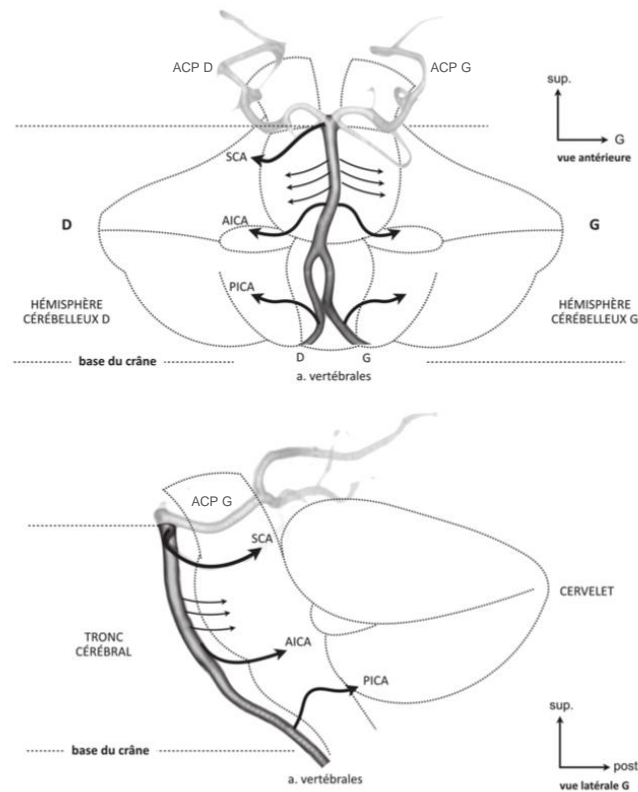


Figure 3 : Neuroanatomie descriptive © 2019, Elsevier Masson SAS. Les différentes branches efférentes de l'artère basilaire.

PICA : artère cérébelleuse postérieure et inférieure ; AICA : artère cérébelleuse antérieure et inférieure ; SCA : artère cérébelleuse supérieure ; ACP D : artère cérébrale postérieure droite ; ACP G : artère cérébrale postérieure gauche

Le diagnostic et la prise en charge des AIC vertébrobasilaires relèvent de l'urgence immédiate. Les mesures non spécifiques telles que l'hospitalisation en UNV et l'administration d'aspirine restent validés, de même que la thrombolyse intraveineuse, car les essais cliniques visant à évaluer ces traitements s'intéressaient

à tous les patients victimes d'un AIC y compris en circulation postérieure.¹⁵ En revanche, les patients présentant une OTB ont été exclus des essais concernant la TM. Malgré tout, en raison du taux élevé de mortalité, la TM est employée à travers le monde comme traitement de sauvetage depuis de nombreuses années. Cependant, le bénéfice de ce traitement n'est pas clairement établi puisqu'environ 35% des patients décèdent malgré un traitement de revascularisation.¹⁶

Place de la thrombectomie dans les occlusions de tronc basilaire

Thrombectomie mécanique et OTB : quelles sont les données observationnelles ?

Le critère de jugement principal utilisé pour les études évaluant la TM est le handicap fonctionnel des patients à distance de leur AIC, évalué généralement par le score de Rankin modifié (ANNEXE 1).

C'est en 2002 que se constitue la première cohorte internationale BASICS visant à évaluer les stratégies de prise en charge des occlusion de tronc basilaire : traitement antithrombotique, thrombolyse intraveineuse et traitement endovasculaire.¹⁷ 592 patients ont été inclus dans le registre entre 2002 et 2007, dont 288 (48.6%) avaient bénéficié d'une TM. Les résultats de cette étude sont publiés en 2009 et ne montraient pas de supériorité d'une stratégie par rapport à une autre mais suggéraient un effet non significatif en termes de survie et de pronostic fonctionnel en cas d'utilisation de matériel de dernière génération de TM (stent retriever).

Plus récemment l'étude observationnelle américaine BARONIS a inclus 3950 patients victimes d'une OTB entre 2015 et 2019, dont 1425 (36.1%) avaient bénéficié d'une TM (âge moyen 66.7 ans, score de NIHSS médian 22).¹⁸ Les résultats publiés en 2023 révèlent un taux de handicap significativement diminué chez les patients traités par TM (Odds-ratio 1.25, intervalle de confiance à 95% [1.07-1.46]). Un bénéfice était

également observé en termes de mortalité dans le sous-groupe de patients les plus graves (NIHSS initial >20). Cependant dans cette étude le handicap n'était pas évalué par le mRS comme dans la plupart des études mais par la capacité à rentrer au domicile sans nécessité de mettre en place des aides humaines.

Ces données issues d'études observationnelles suggèrent donc que la TM pourrait améliorer le pronostic vital et fonctionnel des patients mais des essais thérapeutiques étaient nécessaires pour confirmer ces résultats.

Thrombectomie mécanique et OTB : quelles sont les données issues des essais randomisés ?

Sur la base de ces données observationnelles, quatre essais randomisés prospectifs de phase 3 ont été menés depuis 2020 afin d'établir le bénéfice de la TM dans les OTB. La **table 1** résume les principales caractéristiques et les résultats de ces essais.^{19,20}

Les deux premiers essais, BEST et BASICS, sont négatifs.^{21,22} Ils n'ont pas permis de démontrer une supériorité de la TM mais ces études étaient limitées par un recrutement lent, menant à une modification des critères d'inclusion de BASICS au cours de l'étude (tous les patients victime d'une OTB étaient finalement inclus, y-compris des patients moins sévères avec un score de NIHSS <10, et ceux de plus de 85 ans). Un nombre important de patients éligibles ont été traités par TM en dehors du protocole (29% pour BASICS et 55% pour BEST) induisant un biais de sélection, et on note également un taux de cross over important (22% pour BEST, en partie responsable de l'arrêt précoce de cet essai).

Plus récemment en 2022 les essais ATTENTION et BAOUCHE ont montré un bénéfice clair en termes de handicap et de mortalité chez les patients traités par TM.^{23,24} Ces essais présentaient néanmoins certaines limites, en effet relativement

peu de patients avaient bénéficié d'une thrombolyse intraveineuse et il s'agissait d'une population chinoise (population présentant une fréquence plus élevée d'athérome intracrânien) rendant difficile l'extrapolation aux autres groupes ethniques.

Par ailleurs dans ces essais, le pronostic des patients reste sombre : plus de la moitié ont un handicap résiduel important et plus d'un tiers des patients décèdent malgré la TM. Une meilleure compréhension des caractéristiques des patients tirant un meilleur bénéfice de la TM semble indispensable pour la pratique clinique afin de mieux peser ses indications, et pourrait également permettre de mieux sélectionner les patients pour les futurs essais.

Essai, année	BEST, 2020 ²¹		BASICS, 2021 ²²		ATTENTION, 2022 ²³		BAOCHE, 2022 ²⁴	
Pays	Chine		International		Chine		Chine	
Effectif total	131		300		340		217	
Critères d'inclusion	mRS 0-2 Pas de limite de NIHSS ni d'âge		Pas de limite de mRS NIHSS ≥10 Âge < 85 ans		mRS 0-2 NIHSS ≥10 Âge < 80 ans sauf si mRS 0		mRS 0-1 NIHSS ≥6 Âge < 80 ans	
Délai prise en charge	0-8h		0-6h		0-12h		6-24h	
Critère de jugement principal	mRS 0-3 à 3 mois		mRS 0-3 à 3 mois		mRS 0-3 à 3 mois		mRS 0-3 à 3 mois	
Caractéristiques	Thrombectomie	Traitement médical	Thrombectomie	Traitement médical	Thrombectomie	Traitement médical	Thrombectomie	Traitement médical
Age médian (IQ) / moyen (DS)	62 (50-74)	68 (57-74)	66.8 +/- 13.1	67.2 +/- 11.9	66 +/- 11.1	67.3 +/- 10.2	64.2 +/- 9.6	63.7 +/- 9.8
Sexe (hommes), %	72.7	80	64.9	65.8	65.9	71.9	72.7	73.8
Cause Athéromateuse, %	56.1	49.2	36.3	32.6	47.8	36.8	68.2	64.5
Cause cardio-embolique, %	21.2	26.2	34.9	18.2	20.4	22.8	10	6
NIHSS médian	32	26	21	22	24	24	20	19
Thrombolyse, %	27	32	79	80	31	34	14	22
HIC symptomatique, % *	8	0	4.5	0.7	5.3	0	5.9	1.1
Analyses multivariées								
Variables d'ajustement	Age et NIHSS initial		Thrombolyse, NIHSS initial, fibrillation atriale		Age, mRS avant l'AIC, délai de prise en charge, NIHSS initial		Age, NIHSS initial, délai de prise en charge	
mRS 0-3 à 3 mois, %	42	32	44.2	37.7	46	22.8	46.4	24.3
	OR 1.74 (IC à 95% 0.81–3.74)		RR 1.18 (IC à 95% 0.92–1.50)		RR 2.06 (IC à 95% 1.46–2.91)		OR 1.81 (IC à 95% 1.26–2.60)	
Mortalité à 3 mois, %	33	38	38.3	43.2	36.7	55.3	30.9	42.1
	OR 0.8 (IC à 95% 0.37–1.64)		RR 0.9 (IC à 95% 0.7–1.1)		RR 0.66 (IC à 95% 0.52–0.82)		RR 0.75 (IC à 95% 0.54–1.04)	

Table 1 : Comparaison des 4 essais randomisés portant sur la thrombectomie mécanique dans l'occlusion de tronc basilaire

BEST: Basilar Artery Occlusion Endovascular Intervention versus Standard Medical Treatment; BASICS: Basilar Artery International Cooperation Study; ATTENTION: Endovascular Treatment for Acute Basilar Artery Occlusion; BAOICHE: Basilar Artery Occlusion Chinese Endovascular; IQ: interquartile; DS: déviation standard; mRS: modified Rankin Scale; HIC: hémorragie intracérébrale

* Selon la Heidelberg bleeding classification ²⁵ pour BASICS ; selon la définition de l'étude Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring ²⁶ pour les autres essais.

Facteurs pronostiques dans les occlusions de tronc basilaire

Pour mieux prédire l'évolution des patients et la réponse au traitement, certaines études se sont intéressées aux facteurs pronostics après TM dans les OTB.^{16,27-31} Les principaux facteurs identifiés sont la sévérité clinique initiale (meilleur pronostic en cas NIHSS bas)²⁸, le degré de revascularisation à l'issue de la procédure de TM évaluée par le score TICI (ANNEXE 2)^{32,33} et le temps entre l'installation des symptômes et la procédure de revascularisation.³³ Une cause cardio-embolique a également été identifiée comme facteur de meilleure réponse à la TM par rapport aux AIC de cause athéromateuse.³⁴ L'étendue des lésions ischémiques est également liée au pronostic.³⁵ Elle est généralement estimée par le score PC-ASPECT (ANNEXE 3) qui a été mis au point pour quantifier l'étendue des lésions pour les AIC vertébrobasilaires. Un score PC-ASPECT élevé correspondant à un faible nombre de structures touchées.

Comme nous l'avons abordé précédemment, on constate différents modes d'installation des symptômes chez les patients victimes d'une OTB. En effet, certains patients présentent des symptômes d'installation brutale tel qu'on peut le voir classiquement pour les AIC de circulation antérieure, tandis que d'autres peuvent présenter des prodromes avant une aggravation neurologique brutale, menant au diagnostic d'OTB. Très peu de données existent afin de comparer ces deux populations, notamment concernant l'influence de ces prodromes sur le pronostic des patients après traitement par TM.

Mode d'installation des symptômes dans les occlusions du tronc basilaire

L'existence de prodromes chez les patients victimes d'une OTB est déjà rapportée dans une série de 18 cas autopsiques publiée en 1946 par Kubik et al.³⁶ Dans une étude observationnelle descriptive de 1990 menée par Ferbert et al, 85 patients ayant bénéficié d'une artériographie prouvant une OTB ont été inclus.³⁷ Plus de la moitié (n=66, 77.6%) des patients avaient des prodromes, le plus souvent dans les deux semaines précédant le diagnostic d'OTB. Les céphalées et les vertiges sont les symptômes les plus souvent retrouvés chez ces patients, mais d'autres symptômes sont également décrits : confusion, diplopie, hémianopsie latérale homonyme, déficit moteur ou sensitif, trouble de l'équilibre, dysarthrie. Chez les patients ayant des prodromes on observait le plus souvent une occlusion bilatérale des artères vertébrales ou de la partie proximale du tronc basilaire.

Dans le registre BASICS, on note la survenue d'un d'AIT avant l'OTB chez 111 des 592 patients (19%), et la survenue d'un AIC mineur chez 112 des 592 patients (19%).³⁸ Malheureusement, les auteurs n'étaient pas parvenus à obtenir le délai entre la survenue de l'AIT ou l'AIC prodromal et ainsi il était difficile de savoir s'il s'agissait bien de symptômes prodromaux d'une OTB. Le fait d'avoir présenté un AIC mineur était associé à un pronostic plus défavorable, mais il n'y avait pas de différence concernant les AIT prodromaux. Il s'agit à notre connaissance de la seule donnée analytique concernant les prodromes avant une OTB.

En résumé, malgré les preuves récentes d'efficacité de la TM dans les OTB, cette pathologie reste de mauvais pronostic. Il est donc nécessaire d'identifier des facteurs pronostiques afin de mieux cerner les patients qui vont tirer un bénéfice à ce traitement, à la fois pour mieux guider le clinicien dans sa prise en charge, mais aussi pour aider à améliorer le design de futurs essais randomisés. Aucune étude n'a évalué l'impact de la survenue de prodromes sur le pronostic fonctionnel après TM.

OBJECTIF

L'objectif principal de ce travail était de d'évaluer l'impact de la survenue de prodromes avant une OTB sur le pronostic fonctionnel des patients traités par TM.

Les objectifs secondaires étaient :

- a) D'évaluer l'impact de ces prodromes sur la mortalité, le succès de recanalisation en fin de procédure, la réocclusion à 24h.
- b) D'apporter une caractérisation de ces patients ayant des prodromes.

Vous trouverez dans la partie suivante la version manuscrite de l'article scientifique à paraître.

ARTICLE

Title: Impact of prodromal symptoms on the prognosis of patients with basilar artery occlusion treated with mechanical thrombectomy

Abstract

Background and Objectives: Despite optimal care (thrombolysis and mechanical thrombectomy [MT]), the prognosis of basilar artery occlusion (BAO) related strokes remains poor. Therefore, it is important to identify relevant predictors in this population. In this study, we investigated the influence of prodromal symptoms, an easily available clinical data, on functional and procedural outcome.

Methods: We included from the Lille reperfusion registry BAO patients treated with MT between 2015 and 2021. The presence of prodromal symptoms was defined by previous TIA or gradual progressive clinical worsening preceding secondary sudden clinical worsening. We collected the type of symptoms and the delay between the first symptom and the diagnosis of BAO. We compared the characteristics of patients with and without prodromal symptoms. We used multivariate logistic regression to test the independent association between the presence of prodromal symptoms and functional (mRS 0-2 and mortality), and procedural (successful recanalization and early reocclusion) outcomes.

Results: Among the 180 included patients, 63 (35%) had prodromal symptoms. The most frequent symptom was vertigo, with a median delay to secondary sudden worsening of 12.0 (5.5-72.0) hours. Large artery atherosclerosis was the predominant etiology in this population. The presence of prodromal symptoms was an independent predictor of worse 90-day functional outcome (mRS 0-2: 20.6% vs. 40.2%, odds ratio 0.39; 95% confidence interval 0.16-0.93; $p=0.03$) and 90-day mortality (57.1% vs. 41%, OR 2.17; 95% CI 1.02 – 4.65; $p=0.046$). Despite similar successful recanalization, the rate of early basilar artery reocclusion was higher in patients with prodromal symptoms (23.8% vs 5.6%, $p=0.002$).

Discussion: More than a third of BAO patients treated with MT had prodromal symptoms. This condition more than doubled the risk of 90-day poor functional outcome and mortality. In addition, those patients experienced more frequently early basilar artery reocclusion despite rather similar initial successful recanalization.

Introduction

Acute ischemic stroke due to basilar artery occlusion (BAO) is a rare but severe condition associated with a high rate of disability and mortality.^{14,15} During the past decade, the efficacy of mechanical thrombectomy (MT) in patients with BAO was unclear. Firstly, because these patients were excluded from most trials of MT for large-artery occlusion ischemic stroke.^{9–12} Secondly, because the two first trials dedicated to BAO were inconclusive.^{21,22} More recently, the Endovascular Treatment for Acute Basilar Artery Occlusion (ATTENTION) and the Basilar Artery Occlusion Chinese Endovascular (BAOCHE) trials showed a clear benefit of MT in reducing disability and mortality.^{23,24} However, in these trials, the prognosis of BAO remains poor: among treated patients, more than half had severe residual disabilities and one third died.

A better understanding of prognosis factors after MT would ultimately refine the identification of eligible patients with BAO.^{20,39} Among other predictors, the onset to treatment time is critical.³³ However, the exact onset of symptoms has often been an issue in this condition given a substantial proportion of patients don't have a sudden onset.¹⁵ Almost one third of patients with BAO have prodromal symptoms (transient ischemic attacks [TIA], or a gradual progressive worsening) preceding sudden worsening.^{17,37} The influence of prodromal symptoms on patients' prognosis after MT had never been investigated.

In a large prospective cohort of patients with BAO treated with MT, we aimed to test the hypothesis that the presence of prodromal symptoms, an easily available clinical data, is a key determinant of poor clinical and procedural outcome.

Methods

Ethics

The ethical committee (Comité de protection des personnes Nord-Ouest IV) classified the study as observational on March 9th, 2010, and the committee protecting patient's personal data approved the study by December 21, 2010 (n° 10.677). Anonymized data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on reasonable request.

Design, setting, population and treatments

Between January 1st, 2015, and December 31st, 2021, we retrospectively analyzed stroke patients included in the Lille reperfusion registry, which is an ongoing observational registry. Details of the study protocol have been previously reported.⁴⁰ For the purpose of this study, we included all consecutive adult patients (no upper age limit) admitted to the Lille University Hospital (Lille, France) with an ischemic stroke related to BAO and treated with MT. The presence of BAO was diagnosed on MRI or CT-scan angiography and confirmed during conventional arteriography.

Data assessments

Definition of prodromal symptoms

The presence of prodromal symptoms was defined by previous TIA or gradual progressive clinical worsening (> 1 hour) before first medical contact and preceding secondary sudden clinical worsening, starting point of the stroke alert. Arbitrarily, a TIA > 1 month was not considered as a prodromal symptom. To further characterize these patients, we collected the type of symptoms and the delay between the first symptom and the clinical worsening leading to the diagnosis of BAO.

In case of sudden onset of symptoms or early clinical worsening after the first medical contact those patients were classified “without prodromal symptoms”. Patients with wake-up stroke were considered without prodromal symptoms if they (or their relatives) did not report neurological symptoms in the previous days.

Clinical characteristics

We prospectively collected the following data: demographic characteristics (age, sex), main vascular risk factors (arterial hypertension, weight, diabetes mellitus, dyslipidemia, previous or current smoking, alcohol consumption), prior vascular events (TIA or stroke), previous or current atrial fibrillation, previous antithrombotic medication. We recorded the modified Rankin scale score (mRS) before stroke.⁴¹ The clinical severity was assessed using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) immediately before reperfusion treatment and 24 hours after treatment. Previous administration of intravenous thrombolysis (IVT) was recorded. The time to treatment reported in the current study referred to the time between MT and the onset of acute symptoms leading to the diagnosis of BAO or, if not known (“wake-up” stroke), the last time the patient was seen normal. The cause of ischemic stroke was determined at discharge according to TOAST criteria (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment).⁴²

Structural brain imaging, acquisition and interpretation

We used the posterior circulation Alberta Stroke Program Early CT Score (pc-ASPECTS) on DWI sequence or on CT-scan to estimate the extent of ischemic lesion.³⁵ To do so, the pc-ASPECTS was calculated on the first brain imaging by two trained examiners blinded to clinical, procedural, and radiological follow-up.

All patients underwent follow-up brain imaging (MRI or CT-scan angiography) 24 hours after treatment or earlier in case of clinical worsening. This follow-up imaging was used to evaluate permeability of basilar artery, and symptomatic intracranial hemorrhage (ECASS2 trial criteria).⁵

Arteriographic data

Endovascular procedure and analysis of cerebral angiographic images were performed by experienced interventional neuroradiologists blinded to clinical and radiological data. MT was started within 24 hours after presumed BAO onset (i.e. acute symptoms or sudden worsening). The site of occlusion was classified on pretreatment angiography and shared into proximal (from the vertebrobasilar junction to the origin of the anterior inferior cerebellar artery), middle (from the origin of the anterior inferior cerebellar artery to the origin of the superior cerebellar artery), and distal occlusion (distal to the origin of the superior cerebellar artery).⁴³ The type of device (aspiration and/or stent-retrievers) and the use of adjuvant therapeutics (angioplasty and/or stenting of basilar artery) were recorded. We reported the number of passes and the procedure duration. The degree of recanalization after MT was evaluated using the modified Thrombolysis in Cerebral Infarction scale (mTICI).⁴⁴ Successful recanalization was defined as mTICI score $\geq 2b$ and complete recanalization as a mTICI score of 3. At the end of the procedure, we recorded the presence or not of residual irregularities of basilar artery.

Outcome

The primary outcome was the percentage of patients who achieved a favorable 90-day outcome, defined as a modified Rankin Score (mRS) of 0 to 2, or equal to their

pre-stroke score if it was >2. Secondary outcomes included mortality and the success of recanalization at the end of the procedure. In addition, in the subgroup of patients with initial successful recanalization, we evaluated the rate of early basilar artery reocclusion 24 hours after MT.

Statistical analysis

Categorical variables were expressed as number (percentage). Quantitative variables were expressed as mean \pm standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) according to their distribution. Normality of distributions was assessed using histograms and Shapiro–Wilk test. Comparison of baseline characteristics between the 2 study groups (patients with and without prodromal symptoms) was performed using Student t test or Mann–Whitney U test according to the distribution of quantitative variables, and using χ^2 test or Fisher exact test for categorical variables. Effect of prodromal symptoms on the prognosis was assessed using a logistic regression model with and without adjustment on the following pre-specified confounders: clinical outcomes were adjusted for age, time to treatment, clinical severity, extent of ischemic lesion, previous IVT, and successful recanalization; the rates of successful and complete recanalization were adjusted for previous IVT, procedure duration, type of device used, and site of occlusion. Odds ratio (OR) with its 95% confidence interval (95% CI) was estimated as effect size for the group factor considering patients without prodromal symptoms as reference. All statistical analyses were performed using SAS software version 9.4. The threshold for statistical significance level was set to $p < 0.05$.

Results

Overall study population

During the study period, 2608 consecutive patients with a LAO-related ischemic stroke were treated with MT. Among them, 180 patients (6.9%) had BAO and were included.

The baseline characteristics of the overall study population are reported in Table 1. In brief, mean age was 65 years (SD 4.8), 20 patients (11%) had a pre-admission mRS > 2 and 68% were men, median-admission NIHSS score was 22 [IQR, 11 – 38].

Sixty-two patients (34.4%) received IVT prior to MT. Most patients (n=161/180; 89.4%) had an MRI as first-line imaging.

Among the 180 patients, 60 (33.3%) had a 90-day favorable functional outcome (mRS 0-2 or equal to their mRS prestroke if it was >2), and 84 (46.7%) died.

Regarding procedural outcome, 132 patients (73.3%) achieved a successful recanalization. Among them, 15 (11.4%) experienced an early basilar artery reocclusion. Thirteen of these patients (87%) died (Table 2).

Prodromal symptoms

Thirty-five percent of patients (n=63/180) had prodromal symptoms (Table 3). Among them, 14% (n=9/63) had a TIA. Most common reported symptom was vertigo (n=28/63; 44.4%), followed by vomiting (n=16/63; 25.4%) and associated headache (n=15/63; 23.8%). The median delay between the first prodromal symptom and the secondary sudden clinical worsening leading to the diagnosis of BAO was 12 (5.5-72) hours.

Profile of patients with prodromal symptoms

The baseline characteristics of patients with and without prodromal symptoms are reported in Table 1. Despite similar vascular risk factors, large-artery-atherosclerosis was more frequent in patients with prodromal symptoms (41.3% vs 24.8%, $p < 0.001$). These patients had more often a FLAIR-positive infarct (82.8% vs 51.5%, $p < 0.001$) and less frequently a previous administration of IVT (22.2% vs 41%, $p = 0.011$) than patients without prodromal symptoms. Of note, we observed a high rate of catheterism failure in this population (17.5% vs 6%, $p = 0.014$). Proximal occlusions were more frequent (50.9% vs 34.8%, $p = 0.01$). Irregularities of basilar artery at the end of the procedure were more often observed (57.4 vs 28.2%, $p < 0.001$).

Impact of prodromal symptoms on outcomes

Percentage breakdown of mRS score at 90 days after MT between patients with and without prodromal symptoms is shown in Figure 1. As shown in Table 2, the presence of prodromal symptoms was independently associated with worse 90-day functional outcome (20.6% vs 40.2%; adjusted OR 0.38 [0.16–0.93], $p = 0.033$) and 90-day all-cause mortality (57.1% vs. 41.0%; adjusted OR 2.17 [1.02–4.65], $p = 0.046$). The rate of successful recanalization was not significantly different between patients with or without prodromal symptoms (mTICI $\geq 2b$: 66.7% vs 76.9%; adjusted OR 0.84 [0.38 – 1.84], $p = 0.66$), although we observed a slight difference on complete recanalization (mTICI 3: 31.8% vs 49.6%, adjusted OR 0.58 [0.27 – 1.22], $p = 0.15$). Among patients with successful recanalization, the presence of prodromal symptoms increased the risk of early basilar artery reocclusion (23.8% vs 5.6%, unadjusted OR 5.95 [1.91-18.52], unadjusted $p = 0.002$). Finally, symptomatic hemorrhage occurred in

13 patients (7.6%), without difference between the two groups (5.1% vs 8.9%, $p=0.55$).

Discussion

In 180 consecutive BAO patients treated with MT, more than a third had prodromal symptoms. This condition more than doubled the risk of 90-day poor functional outcome and mortality. In addition, those patients experienced more frequently early basilar artery reocclusion despite rather similar initial successful recanalization.

Given the poor prognosis of BAO patients despite optimal care, the ability to predict outcome in this population is a key issue for clinicians. Age, vascular risk factors, initial clinical severity, time to treatment, occlusion site and extent of ischemic lesions have been previously identified as prognosis factors.^{16,27-33} Those predictors lack of specificity since they are also described in ischemic stroke of the anterior circulation. In our study, we investigated an easily available clinical data, specific to BAO related stroke: the presence of prodromal symptoms.

Thirty five percent of our patients had prodromal symptoms, which is consistent with the findings of the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS) registry: (n=223/592; 38%). Of note, this registry included all patients with BAO, treated or not with MT.¹⁷

In our registry of BAO patients treated with MT, the rate of favorable outcome was low (33%) and similar to those reported in the arm of patients treated with MT in the two recent RCTs (mRS 0-2: 33% and 39% in ATTENTION and BAOICHE trials

respectively).^{23,24} However, the rate of mortality was higher in our cohort (47% vs 37% and 31%). One can argue that we treated old patients and patients with previous disabilities.

In our study, the presence of prodromal symptoms was a key determinant of poor prognosis and several explanations might contribute to this finding. Firstly, the proportion of catheterism failure was high in this population, leaving 1 out of 5 patients without treatment. Secondly, the presence of prodromal symptoms has practical implication for operators: a long procedure duration with higher number of devices passes and need for adjuvant therapies (angioplasty and/or stenting) are expected. Therefore, we suggest that the interventional neuroradiology team should be previously informed. These risky procedures also contribute to the poorer prognosis of these patients.^{45,46} Despite similar initial successful recanalization, one out of four patients with prodromal symptoms had an early basilar artery reocclusion with a dramatic prognosis: 90% of them died. Although the low number of events hampered deepen statistical investigations, we hypothesize that the presence of basilar artery irregularities at the end of the procedure heightened the risk of reocclusion. In addition to a close monitoring, whether these patients might benefit from post-procedural anti-aggregation should be investigated in future studies. All these findings are consistent with the over-representation of large-artery atherosclerosis in patients with prodromal symptoms.^{47,48}

Our results put forward the prognosis value of prodromal symptoms in BAO patients treated with MT and encourage a stratification on this status when designing future RCT. However, several issues remain unsolved. Firstly, the vascular integrity of the

basilar artery at the time of prodromal symptoms is unknown (sub-occlusion or occlusion with initial effective collateral network). Secondly, the precise description of prodromal symptoms is lacking. It includes the type of symptoms. For instance, we did not consider isolated headache as a prodromal symptom. The time-window has also to be established. In our study, we arbitrarily fixed that symptoms occurring more than one month before BAO diagnosis were not considered as prodromal. Of note, 90% of prodromal symptoms occurred within the last 7 days. Further studies are warranted to better understanding the underlying mechanisms at play and to achieve a consensual definition of prodromal symptoms.

Our study had several limitations, including the inherent bias of the observational and monocentric study design. However, we believe that this limitation is balanced using data obtained from a well-conducted prospective stroke registry. Our study focused on patients treated with MT, so the proportion of patients with prodromal symptoms could be different in the general BAO population. We acknowledge a memory bias regarding events in the days prior to the diagnosis of BAO. We arbitrarily classified patients with inaugural coma and no available informant as “without prodromal symptoms”. Therefore, the proportion of patients with prodromal symptoms could have been underestimated. The strengths of our study were the large sample size, with few missing data, and no patient lost to follow-up. Our results on outcome were consistent with those reported in recent RCT. We included patients with various status on age, pre-stroke disability, clinical severity, extent of ischemic lesion and time to treatment which is suggesting a good external validity of our findings.

Conclusions

More than one third of BAO patients treated with MT had prodromal symptoms. More attention should be paid to this condition given the poor related functional outcome and increase risk of early basilar artery reocclusion.

Tables and Figures

Table 1. Baseline characteristics of the study population

Variable	All patients (n=180)	With prodromal symptoms(n=63)	Without prodromal symptoms (n=117)	p-value
Demographics – Vascular risk factors				
Age (years), mean (SD)	64.9 (4.8)	61.9 (14.2)	66.5 (14.9)	0.046
Male, n (%)	122 (67.78)	44 (69.8)	78 (66.7)	0.66
Hypertension, n (%)	126 (70)	41 (65.1)	85 (72.6)	0.29
Weight, mean (SD)	81.9 (19.6)	79.7 (19.5)	83.1 (19.6)	0.27
Diabetes, n (%)	39 (21.7)	13 (20.6)	26 (22.2)	0.81
Dyslipidemia, n (%)	66 (36.7)	17 (27.0)	49 (41.9)	0.048
Smoking, n (%)	75 (41.7)	32 (50.8)	43 (36.8)	0.068
Alcohol, n (%)	28 (15.6)	9 (14.3)	19 (16.2)	0.73
Atrial fibrillation, n (%)	53 (29.4)	8 (12.7)	45 (38.5)	<.001
Previous stroke or TIA, n (%)	44 (24.4)	23 (36.5)	21 (17.9)	0.006
Previous antiplatelet use, n (%)	47 (26.1)	11 (17.5)	36 (30.8)	0.053
Previous anticoagulant use, n (%)	30 (16.7)	6 (9.5)	24 (20.5)	0.059
Stroke Etiology				
Large-artery atherosclerosis, n (%)	55 (30.6)	26 (41.3)	29 (24.8)	
Cardioembolism, n (%)	60 (33.3)	9 (14.3)	51 (43.6)	
Other determined etiology, n (%)	12 (6.7)	5 (7.9)	7 (6.0)	
Undetermined etiology, n (%)	53 (29.4)	23 (36.5)	30 (25.6)	
Clinical data				
NIHSS pre-MT, median (IQR)	22.0 (11.0 ;38.0)	22.0 (12.0 ;38.0)	23.0 (11.0 ;38.0)	0.96
Wake-up stroke, n (%)	61 (33.89)	22 (34.9)	39 (33.3)	0.83
Radiological data				
FLAIR positive infarct*, n (%)	101 (62.7)	48 (82.8)	53 (51.5)	<.001
Pc-ASPECTS, median (IQR)	6.0 (5.0 ;8.0)	6.0 (5.0 ;7.0)	6.0 (5.0 ;8.0)	0.52
Procedural data				
Intravenous thrombolysis, n (%)	62 (34.4)	14 (22.2)	48 (41.0)	0.011
Time to treatment (min), median (IQR)	344 (245 ;615)	408 (277 ;648)	321 (238 ;520)	0.22
Catheterism failure, n (%)	18 (10)	11 (17.5)	7 (6.0)	0.014
Occlusion site, n (%)				0.011
Proximal	69 (40.1)	29 (50.9)	40 (34.8)	
Middle	40 (23.3)	16 (28.1)	24 (20.9)	
Distal	63 (36.6)	12 (21.1)	51 (44.3)	
Device type, n (%)				0.77
Aspiration	64 (39.75%)	19 (37.3%)	45 (40.9%)	
Stent retriever	21 (13.04%)	8 (15.7%)	13 (11.8%)	
Aspiration and stent retriever	76 (47.2%)	24 (47.1%)	52 (47.3%)	

Number of devices passes, median (IQR)	1.0 (1.0 ;2.0)	2.0 (1.0 ;3.0)	1.0 (1.0 ;2.0)	0.29
Adjuvant angioplasty and/or stenting, n (%)	16 (8.9)	11 (17.5)	5 (4.3)	0.007
Procedure duration (min), median (IQR)	31.0 (21.0 ;57.0)	40.0 (21.0 ;80.0)	29.0 (20.5 ;50.0)	0.04
presence of irregularities of basilar artery at the end of the procedure, n (%)	62 (37.8)	31 (57.4)	31 (28.2)	<.001

SD: standard deviation, IQR: interquartile Range, MT: Mechanical Thrombectomy, NIHSS: National Institutes of Head Stroke Scale, mTICI: modified Treatment in Cerebral Infarction, pc-ASPECTS: Posterior Circulation Alberta Stroke Program Early CT Score

* FLAIR positivity could be evaluated in the 161 patients with MRI as first-line imaging (89,4%)

Table 2 – Impact of prodromal symptoms on the prognosis of patients with basilar artery occlusion treated with mechanical thrombectomy

Outcomes	All patients	With prodromal symptoms	Without prodromal symptoms	Unadjusted OR (95% CI)	Unadjusted p-value	Adjusted OR (95% CI)	Adjusted p-value
Clinical Outcome							
90-day favorable outcome	60 (33.3)	13 (20.6)	47 (40.2)	0.39 (0.19-0.79)	0.009	0.38 (0.16-0.93)	0.033*
90-day all-cause mortality	84 (46.7)	36 (57.1)	48 (41.0)	1.92 (1.03 - 3.56)	0.040	2.17 (1.02 – 4.65)	0.046*
Procedural Outcome							
Final mTICI ≥ 2B	132 (73.3)	42 (66.7)	90 (76.9)	0.60 (0.31 – 1.18)	0.140	0.84 (0.38 – 1.84)	0.664\$
Final mTICI = 3	78 (45.9)	20 (31.8)	58 (49.6)	0.47 (0.25 – 0.90)	0.022	0.58 (0.27 – 1.22)	0.151\$
Reocclusion at 24 hours	15 (11.4)	10 (23.8)	5 (5.6)	5.95 (1.91 – 18.52)	0.002	-	-

* Adjusted for age, time to treatment, PC-ASPECT, NIHSS before MT, successful recanalization (mTICI≥2B), IVT before MT

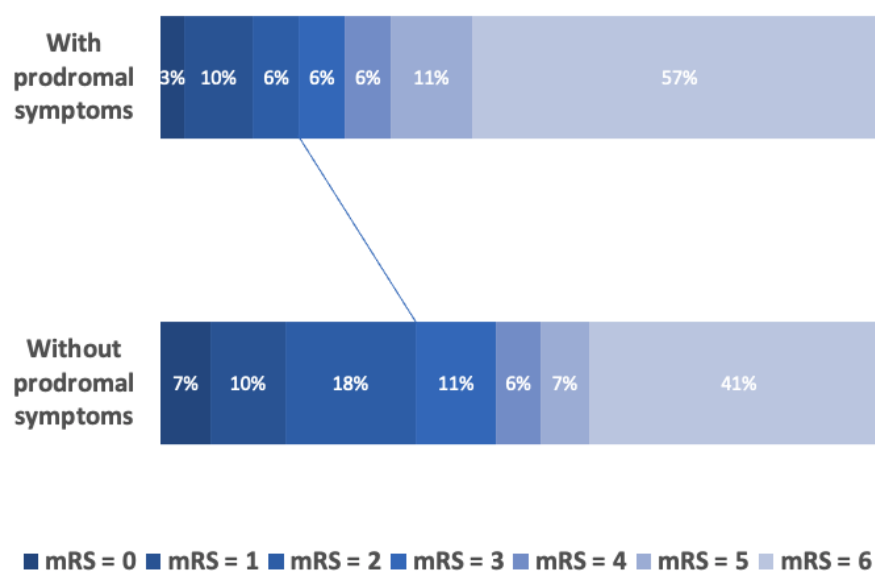
\$ adjusted for IVT before MT, procedure duration, type of device used, site of occlusion

mTICI: modified Treatment in Cerebral Infarction, MT: Mechanical Thrombectomy, IVT: Intravenous Thrombolysis

Table 3 – Description of patients with prodromal symptoms

Characteristics	Patients with prodromal symptoms (N=63)
Delay between prodromal symptoms and secondary sudden worsening, median (IQR)	12.0 (5.5-72.0)
Previous transient ischemic attack, n (%)	9 (14.3)
First symptoms	
Vertigo or dizziness, n (%)	28 (44.4)
Vomiting or nausea, n (%)	16 (25.4)
Dysarthria, n (%)	9 (14.3)
Loss of consciousness, n (%)	9 (14.3)
Motor symptoms, n (%)	7 (11.1)
Sensitive symptoms, n (%)	5 (7.9)
Diplopia, n (%)	4 (6.3)
Other visual symptoms, n (%)	3 (4.8)
Associated Headache, n (%)	15 (23.8)

Figure 1. Percentage breakdown of 90-day mRS score.



mRS scores range from 0 (no disability) to 6 (death). Solid line indicates the gap between the proportion of mRS [0-2] between patients with and without prodromal symptoms. mRS: modified Rankin Scale

DISCUSSION GENERALE

Principaux résultats

Dans cette étude, la présence de prodromes diminuait de 60% la probabilité d'avoir une évolution clinique favorable et doublait le risque de décès. Elle était associée également à un risque plus important de réocclusion précoce en cas de succès de revascularisation initiale.

Confrontation de nos données à celles de la littérature

Parmi les 180 patients ayant présenté une OTB traitée par TM au CHU de Lille entre 2015 et 2021, plus d'un tiers ont présenté des prodromes avant l'aggravation clinique menant au diagnostic d'OTB. Cette proportion est comparable à celle du registre BASICS (n=223/592, 38%), qui incluait des patients victimes d'une OTB traités ou non par TM.¹⁷

Dans cette étude, nous observons que malgré la TM, le taux de handicap reste élevé puisque seulement 33% des patients avaient un mRS à 3 mois compris entre 0 et 2. Cette donnée est comparable aux évolutions constatées dans les bras TM des deux derniers essais randomisés (mRS 0-2 : 33% et 39% respectivement dans ATTENTION et BAOUCHE).^{23,24} Néanmoins les taux de mortalité semblaient plus élevés (50% vs 37% et 31%), mais nous avons inclus des patients plus âgés avec parfois un handicap préalable à l'OTB, ce qui peut contribuer à ces différences d'évolution en termes de mortalité.

Les taux de handicap et de mortalité restant élevés malgré la TM, il semble important de mieux comprendre quels patients tireront meilleur bénéfice de ce traitement.³⁹

Comme nous l'avons détaillé dans l'introduction, de nombreux facteurs prédictifs ont

été décrits dans la littérature, tels que l'âge, la sévérité clinique initiale, le degré de recanalisation, le temps entre l'installation des symptômes et la procédure de revascularisation, l'étendue des lésions.^{16,27-33} Ces facteurs manquent de spécificité car ils ont également été décrits pour les AIC de circulation antérieure, c'est pourquoi nous avons étudié une donnée anamnestique facilement accessible et spécifique des OTB : la présence de prodromes.

Les prodromes augmentent le risque de handicap et de mortalité après TM

Dans notre étude, la présence de prodromes doublait le risque de présenter une évolution défavorable. Plusieurs explications peuvent contribuer à cette différence de pronostic. Premièrement on observe un grand nombre d'échecs de cathétérisme chez ces patients, laissant un patient sur cinq sans traitement.

D'autre part chez ces patients la durée de procédure de TM est plus longue, avec un nombre de passages plus important et une tendance à l'utilisation de traitements adjuvants (angioplastie ou stenting), ce qui est connu pour être associé à un moins bon pronostic.^{46,49} Ainsi, Le fait d'informer l'équipe de NRI de la présence de prodromes pourrait les aider à anticiper une procédure plus compliquée.^{45,46}

Malgré un taux de recanalisation initiale comparable entre les deux groupes, un quart des patients avec prodromes présentait une réocclusion précoce. Cette complication était particulièrement grave car 90% d'entre eux décédaient dans les suites de leur OTB. De plus, nous avons observé des irrégularités du tronc basilaire en fin de procédure chez près de 60% des patients avec prodromes, soit deux fois plus que chez les patients sans prodromes.

Toutes ces constatations sont cohérentes avec la surreprésentation de causes athéromateuses chez ces patients.^{47,48} Ainsi, le mode d'installation pourrait être

également un élément prédictif de l'étiologie de l'AIC chez les patients présentant une OTB.

Implications et perspectives

Le prodrome le plus fréquemment retrouvé chez nos patients était un vertige. Cela confirme la nécessité de faire la distinction entre un vertige d'origine périphérique et un vertige d'origine centrale, notamment avec le score HINTS (Head Impulse – Nystagmus – Test of Skew) qui est un score facilement réalisable en pratique clinique, avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité.⁵⁰ Par ailleurs depuis peu au CHU de Lille nous avons mis en place une filière de prise en charge ambulatoire des AIT. Ainsi, la mise en évidence d'anomalies du tronc basilaire en imagerie chez ces patients permettrait d'identifier les patients à haut niveau de risque, chez qui une surveillance étroite en UNV semble plus adaptée qu'une prise en charge ambulatoire.

Notre étude pourrait avoir des implications pour les essais cliniques à venir. En effet, jusqu'alors dans les essais thérapeutiques, l'heure de début était celle de l'aggravation menant au diagnostic d'OTB.³⁹ Les résultats de notre étude encouragent une stratification sur la présence de prodromes dans les futurs essais randomisés.

Plusieurs questions restent en suspens et d'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents et pour parvenir à une définition consensuelle de la phase prodromale des OTB. Premièrement, l'intégrité vasculaire de l'artère basilaire au moment des prodromes n'est pas connue : existe-il une sub-occlusion ou alors une occlusion avec un réseau collatéral initialement mais temporairement efficace ? Deuxièmement, la description précise des symptômes

survenant au cours de de cette phase prodromale fait défaut. Par exemple, nous n'avons pas considéré les céphalées isolées comme un prodrome, car ce symptôme ne semble pas spécifique. La fenêtre temporelle doit également être définie. Dans notre étude, nous avons arbitrairement fixé que les symptômes survenant plus d'un mois avant le diagnostic d'OTB n'étaient pas considérés comme des prodromes. Néanmoins dans la majorité des cas les prodromes étaient survenus dans les 7 jours précédant l'OTB. Ainsi, dans les études à venir nous suggérons de limiter la prise en compte des prodromes aux symptômes survenant dans la semaine avant l'OTB.

Limites et forces de l'étude

Notre étude avait certaines limites incluant les biais inhérents aux études observationnelles monocentriques. Cependant, nous pensons que ces limites sont atténuées par l'utilisation d'un registre prospectif bien tenu. Notre étude s'est concentrée sur les patients traités par TM, de sorte que la proportion de patients présentant des prodromes pourrait être différente dans la population générale des OTB. Par ailleurs, il pourrait exister un biais de mémorisation concernant les événements survenus dans les jours précédant le diagnostic d'OTB. De plus, chez les patients présentant un coma inaugural et n'ayant pas d'infirmier disponible, nous avons arbitrairement considéré qu'ils n'avaient pas eu de prodromes, ce qui peut avoir sous-estimé la proportion de patients ayant des prodromes.

Les points forts de cette étude sont la taille importante de l'échantillon, l'absence de données manquantes et de perdus-de-vue. Nos données sur l'évolution clinique étaient comparables avec celles rapportées dans les essais cliniques randomisés récents. Enfin, nous avons inclus des patients dont l'âge, le handicap préalable, la

sévérité clinique, l'étendue des lésions ischémiques et le délai de traitement étaient variés, ce qui laisse supposer une bonne validité externe de nos résultats.

CONCLUSION

Plus d'un tiers des patients présentent des prodromes avant leur occlusion de tronc basilaire, ce qui multiplie par deux le risque de handicap fonctionnel et de décès à 3 mois. La procédure de thrombectomie semble plus difficile chez ces patients, avec plus d'échecs de cathétérisme et un risque plus élevé de réocclusion précoce. Cette donnée anamnestique facilement accessible dès l'admission est un bon indicateur du pronostic global de ces patients. Nous suggérons donc de rechercher plus systématiquement les prodromes à la phase initiale des OTB.

REFERENCES

1. Lecoffre C, de Peretti C, Gabet A, et al. National Trends in Patients Hospitalized for Stroke and Stroke Mortality in France, 2008 to 2014. *Stroke*. 2017;48(11):2939-2945. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017640
2. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *The Lancet*. 2004;363(9411):768-774. doi:10.1016/S0140-6736(04)15692-4
3. Langhorne P, Fearon P, Ronning OM, et al. Stroke unit care benefits patients with intracerebral hemorrhage: systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44(11):3044-3049. doi:10.1161/STROKEAHA.113.001564
4. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke : A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke*. 2000;31(6):1240-1249. doi:10.1161/01.str.31.6.1240
5. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274(13):1017-1025.
6. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317-1329. doi:10.1056/NEJMoa0804656
7. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581-1587. doi:10.1056/NEJM199512143332401
8. Ganesh A, Goyal M. Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Recent Insights and Future Directions. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(9):59. doi:10.1007/s11910-018-0869-8
9. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723-1731. doi:10.1016/S0140-6736(16)00163-X
10. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(11):1138-1147. doi:10.1016/S1474-4422(16)30177-6
11. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11-21. doi:10.1056/NEJMoa1706442
12. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708-718. doi:10.1056/NEJMoa1713973
13. Huang JC, Bhaskar SMM. Clot Morphology in Acute Ischemic Stroke Decision Making. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(20):12373.

doi:10.3390/ijms232012373

14. Sparaco M, Ciolli L, Zini A. Posterior circulation ischaemic stroke—a review part I: anatomy, aetiology and clinical presentations. *Neurol Sci.* 2019;40(10):1995-2006. doi:10.1007/s10072-019-03977-2
15. Mattle HP, Arnold M, Lindsberg PJ, Schonewille WJ, Schroth G. Basilar artery occlusion. *The Lancet Neurology.* 2011;10(11):1002-1014. doi:10.1016/S1474-4422(11)70229-0
16. Singer OC, Berkefeld J, Nolte CH, et al. Mechanical recanalization in basilar artery occlusion: The ENDOSTROKE study: Recanalization in BA Occlusion. *Ann Neurol.* 2015;77(3):415-424. doi:10.1002/ana.24336
17. Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, et al. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *The Lancet Neurology.* 2009;8(8):724-730. doi:10.1016/S1474-4422(09)70173-5
18. Dicipinigaitis AJ, Dick-Godfrey R, Gellerson O, et al. Real-World Outcomes of Endovascular Thrombectomy for Basilar Artery Occlusion: Results of the BARONIS Study. *Annals of Neurology.* n/a(n/a). doi:10.1002/ana.26640
19. Malik A, Drumm B, D'Anna L, et al. Mechanical thrombectomy in acute basilar artery stroke: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Neurol.* 2022;22(1):415. doi:10.1186/s12883-022-02953-2
20. Alemseged F, Nguyen TN, Coutts SB, Cordonnier C, Schonewille WJ, Campbell BCV. Endovascular thrombectomy for basilar artery occlusion: translating research findings into clinical practice. *The Lancet Neurology.* Published online February 2023:S1474442222004835. doi:10.1016/S1474-4422(22)00483-5
21. Liu X, Dai Q, Ye R, et al. Endovascular treatment versus standard medical treatment for vertebrobasilar artery occlusion (BEST): an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Neurology.* 2020;19(2):115-122. doi:10.1016/S1474-4422(19)30395-3
22. Langezaal LCM, van der Hoeven EJ RJ, Mont'Alverne FJA, et al. Endovascular Therapy for Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion. *N Engl J Med.* 2021;384(20):1910-1920. doi:10.1056/NEJMoa2030297
23. Tao C, Nogueira RG, Zhu Y, et al. Trial of Endovascular Treatment of Acute Basilar-Artery Occlusion. *N Engl J Med.* 2022;387(15):1361-1372. doi:10.1056/NEJMoa2206317
24. Jovin TG, Li C, Wu L, et al. Trial of Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion. *N Engl J Med.* 2022;387(15):1373-1384. doi:10.1056/NEJMoa2207576
25. von Kummer R, Broderick JP, Campbell BCV, et al. The Heidelberg Bleeding Classification. *Stroke.* 2015;46(10):2981-2986. doi:10.1161/STROKEAHA.115.010049
26. Lorenzano S, Ahmed N, Rosselli A, et al. Safe implementation of thrombolysis in stroke-monitoring study in Italy. *European Journal of Neurology.* 2010;17(1):163-167. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02700.x

27. Yoon W, Kim SK, Heo TW, Baek BH, Lee YY, Kang HK. Predictors of Good Outcome After Stent-Retriever Thrombectomy in Acute Basilar Artery Occlusion. *Stroke*. 2015;46(10):2972-2975. doi:10.1161/STROKEAHA.115.010840
28. Bousslama M, Haussen DC, Aghaebrahim A, et al. Predictors of Good Outcome After Endovascular Therapy for Vertebrobasilar Occlusion Stroke. *Stroke*. 2017;48(12):3252-3257. doi:10.1161/STROKEAHA.117.018270
29. Gory B, Mazighi M, Labreuche J, et al. Predictors for Mortality after Mechanical Thrombectomy of Acute Basilar Artery Occlusion. *CED*. 2018;45(1-2):61-67. doi:10.1159/000486690
30. Greving JP, Schonewille WJ, Wijman C a. C, Michel P, Kappelle LJ, Algra A. Predicting outcome after acute basilar artery occlusion based on admission characteristics. *Neurology*. 2012;78(14):1058-1063. doi:10.1212/WNL.0b013e31824e8f40
31. Strbian D, Sairanen T, Silvennoinen H, Salonen O, Kaste M, Lindsberg PJ. Thrombolysis of basilar artery occlusion: Impact of baseline ischemia and time. *Annals of Neurology*. 2013;73(6):688-694. doi:10.1002/ana.23904
32. Kumar G, Shahripour RB, Alexandrov AV. Recanalization of acute basilar artery occlusion improves outcomes: a meta-analysis. *J NeuroIntervent Surg*. 2015;7(12):868-874. doi:10.1136/neurintsurg-2014-011418
33. Mokin M, Sonig A, Sivakanthan S, et al. Clinical and Procedural Predictors of Outcomes From the Endovascular Treatment of Posterior Circulation Strokes. *Stroke*. 2016;47(3):782-788. doi:10.1161/STROKEAHA.115.011598
34. Pirson FAV (Anne), Boodt N, Brouwer J, et al. Etiology of Large Vessel Occlusion Posterior Circulation Stroke: Results of the MR CLEAN Registry. *Stroke*. 2022;53(8):2468-2477. doi:10.1161/STROKEAHA.121.038054
35. Tei H, Uchiyama S, Usui T, Ohara K. Posterior circulation ASPECTS on diffusion-weighted MRI can be a powerful marker for predicting functional outcome. *J Neurol*. 2010;257(5):767-773. doi:10.1007/s00415-009-5406-x
36. Kubik CS, Adams RD. Occlusion of the basilar artery; a clinical and pathological study. *Brain*. 1946;69(2):73-121. doi:10.1093/brain/69.2.73
37. Ferbert A, Brückmann H, Drummen R. Clinical features of proven basilar artery occlusion. *Stroke*. 1990;21(8):1135-1142. doi:10.1161/01.STR.21.8.1135
38. Conforto AB, de Freitas GR, Schonewille WJ, et al. Prodromal Transient Ischemic Attack or Minor Stroke and Outcome in Basilar Artery Occlusion. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2015;24(9):2117-2121. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.05.020
39. Puetz V, Lutsep HL, Nguyen TN. Endovascular Therapy for Basilar Artery Occlusion: Among the First to Conceptualize, Last to Prove. *Stroke*. Published online January 23, 2023;STROKEAHA.122.041645. doi:10.1161/STROKEAHA.122.041645
40. Ferrigno M, Bricout N, Leys D, et al. Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator. *Stroke*. 2018;49(6):1377-1385. doi:10.1161/STROKEAHA.118.020490

41. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5):604-607. doi:10.1161/01.STR.19.5.604
42. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41. doi:10.1161/01.STR.24.1.35
43. Archer CR, Horenstein S. Basilar artery occlusion: clinical and radiological correlation. *Stroke*. 1977;8(3):383-390. doi:10.1161/01.str.8.3.383
44. Tomsick T, Broderick J, Carrozella J, et al. Revascularization results in the Interventional Management of Stroke II trial. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(3):582-587. doi:10.3174/ajnr.A0843
45. Gory B, Mazighi M, Blanc R, et al. Mechanical thrombectomy in basilar artery occlusion: influence of reperfusion on clinical outcome and impact of the first-line strategy (ADAPT vs stent retriever). *Journal of Neurosurgery*. 2018;129(6):1482-1491. doi:10.3171/2017.7.JNS171043
46. Zhao C, Hu T, Kong W, et al. First-pass effect in patients with acute basilar artery occlusions undergoing stent retriever thrombectomy. *Journal of Neurosurgery*. 2022;1(aop):1-8. doi:10.3171/2022.5.JNS22751
47. Mutke MA, Potreck A, Schmitt N, et al. Exact Basilar Artery Occlusion Location Indicates Stroke Etiology and Recanalization Success in Patients Eligible for Endovascular Stroke Treatment. *Clin Neuroradiol*. Published online December 2, 2022. doi:10.1007/s00062-022-01236-0
48. Dhoisne M, Puy L, Bretzner M, et al. Early reocclusion after successful mechanical thrombectomy for large artery occlusion-related stroke. *Int J Stroke*. Published online January 6, 2023:17474930221148894. doi:10.1177/17474930221148894
49. Gory B, Mazighi M, Blanc R, et al. Mechanical thrombectomy in basilar artery occlusion: influence of reperfusion on clinical outcome and impact of the first-line strategy (ADAPT vs stent retriever). *Journal of Neurosurgery*. 2018;129(6):1482-1491. doi:10.3171/2017.7.JNS171043
50. Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, Hsieh YH, Newman-Toker DE. HINTS to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: three-step bedside oculomotor examination more sensitive than early MRI diffusion-weighted imaging. *Stroke*. 2009;40(11):3504-3510. doi:10.1161/STROKEAHA.109.551234
51. Dromerick AW, Edwards DF, Diringner MN. Sensitivity to changes in disability after stroke: A comparison of four scales useful in clinical trials. *JRRD*. 2003;40(1):1. doi:10.1682/JRRD.2003.01.0001
52. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, et al. Recommendations on Angiographic Revascularization Grading Standards for Acute Ischemic Stroke: A Consensus Statement. *Stroke*. 2013;44(9):2650-2663. doi:10.1161/STROKEAHA.113.001972

ANNEXE 1 – Score de Rankin modifié/ modified Rankin

Scale ⁵¹

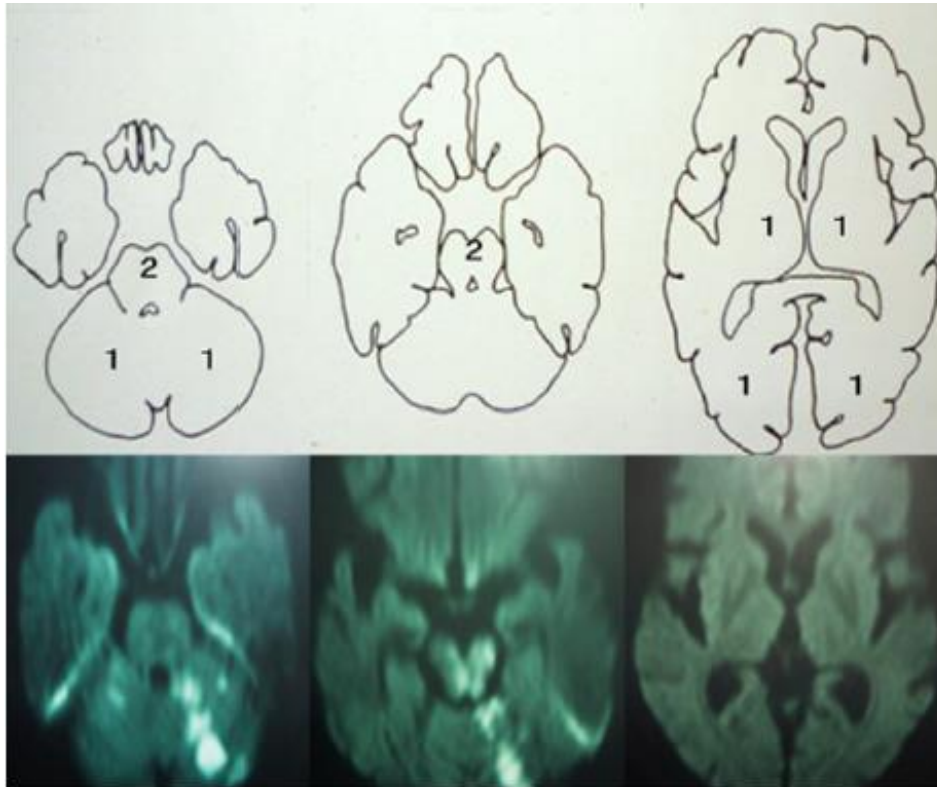
Niveau de Rankin	Description
0	Aucun symptôme
1	Aucune incapacité significative en dépit des symptômes; capable d'effectuer toutes les tâches et activités habituelles.
2	Handicap léger : incapable d'effectuer toutes les activités antérieures, mais capable de s'occuper de ses propres affaires sans assistance.
3	Handicap modéré : nécessitant de l'aide, mais capable de marcher sans assistance*.
4	Handicap modérément sévère : incapable de marcher sans assistance et incapable de s'occuper de ses propres besoins corporels sans assistance.
5	Handicap sévère : alité, incontinent et nécessitant de l'attention et des soins infirmiers constants.

ANNEXE 2 – Score mTICI ⁵²

Table 2. Modified Treatment in Cerebral Ischemia Scale (**Table view**)

mTICI Grades	Definitions
Grade 0	No perfusion
Grade 1	Antegrade reperfusion past the initial occlusion, but limited distal branch filling with little or slow distal reperfusion
Grade 2a	Antegrade reperfusion of less than half of the occluded target artery previously ischemic territory (eg, in 1 major division of the MCA and its territory)
Grade 2b	Antegrade reperfusion of more than half of the previously occluded target artery ischemic territory (eg, in 2 major divisions of the MCA and their territories)
Grade 3	Complete antegrade reperfusion of the previously occluded target artery ischemic territory, with absence of visualized occlusion in all distal branches

ANNEXE 3 - Score PC-ASPECT ³⁵



Score sur 10 points : à partir d'un score initial de 10, retirer 1 point pour chaque lésion visible en hypersignal B1000 dans le thalamus droit et gauche, le cervelet droit et gauche, l'ACP droite et gauche, 2 points pour chaque lésion mésencéphalique ou pontique. Un score PC-ASPECT à 10 indique l'absence de lésion visible dans les territoires vascularisés par le tronc basilaire. Un score PC-ASPECT à 0 indique des lésions dans chaque territoire. Les images du bas représentent l'IRM d'une patiente de 75 ans admise pour dysarthrie, ophtalmoplégie internucléaire, déficit facial et ataxie. Son NIHSS initial était à 9 et son PC-ASPECT à 6.

AUTEUR : Nom : ACCETONE

Prénom : Thomas

Date de soutenance : 5 juin 2023

Titre de la thèse : Évaluation de l'impact des prodromes sur le pronostic des patients ayant présenté une occlusion de tronc basilaire traitée par thrombectomie mécanique

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : *Neurologie*

DES + FST/option : *Neurologie*

Mots-clés : Occlusion du tronc basilaire, thrombectomie mécanique, prodromes

Résumé

Contexte : Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) en lien avec une occlusion du tronc basilaire (OTB) sont particulièrement graves avec un taux de mortalité élevé, y compris chez les patients traités par thrombectomie mécanique. Prédire l'évolution clinique des patients victimes d'une OTB ainsi que la réponse au traitement de revascularisation est donc primordiale. Dans cette étude, nous proposons une approche originale basée sur un élément anamnestique simple : le mode d'installation des symptômes. L'objectif de ce travail était de vérifier l'hypothèse que les patients ayant des prodromes présentent une moins bonne évolution clinique après thrombectomie mécanique et d'en expliquer les raisons.

Méthode : Nous avons inclus de manière prospective tous les patients victimes d'une OTB traités par thrombectomie mécanique au CHU de Lille entre 2015 et 2021. Nous avons déterminé de façon rétrospective la présence ou non de prodromes (définis par la survenue d'un AIT ou d'une installation progressive des symptômes précédant une aggravation brutale). Nous avons également recueilli le type de prodrome et le délai entre le premier symptôme et le diagnostic d'OTB. Notre critère de jugement principal était l'évolution clinique favorable à 3 mois (définie par un score de Rankin modifié compris entre 0 et 2). Nous avons également étudié l'effet des prodromes sur la mortalité, la qualité de la revascularisation en fin de procédure et le risque de réocclusion à 24 heures.

Résultats : Parmi les 180 patients inclus, 63 (35%) ont présenté des prodromes précédant le diagnostic d'OTB. Le symptôme le plus souvent retrouvé était un vertige (44.4%), avec un délai médian jusqu'au diagnostic d'OTB de 12 heures (5.5-72). La cause de l'AVC chez les patients avec prodromes était le plus souvent athéromateuse. La présence de prodromes était indépendamment associée à un moins bon pronostic fonctionnel (mRS 0-2 : 20.6% vs 40.2%, odds ratio [OR] 0.39 ; intervalle de confiance [IC] à 95% 0.16-0.93 ; $p = 0.03$) et à un taux de mortalité plus élevé (57.1% vs 41%, OR 2.17 ; IC 1.02- 4.65 ; $p = 0.046$). Bien que le taux de recanalisation était comparable entre les deux groupes, la présence de prodromes était associée à un risque de réocclusion à 24 heures plus élevé (23.8% vs 5.6%, $p=0.002$).

Conclusion : Plus d'un tiers des patients avec une OTB et traités par thrombectomie mécanique présentent des prodromes. Leur présence diminue de 60% la probabilité d'avoir une évolution clinique favorable et double le risque de décès.

Composition du Jury :

Président : Madame la Professeure Charlotte CORDONNIER

Assesseurs : Madame la Professeure Mercedes JOURDAIN, Madame la Docteure Anaïs HOCHART, Monsieur le Docteur Thomas PERSONNIC

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Laurent PUY