

Université de Montréal

**Évaluation de la fidélité intra- et interobservateur pour l'évaluation du
vasospasme post-hémorragie sous-arachnoïdienne en
angiotomodensitométrie**

par Laurent Létourneau-Guillon

Département de radiologie, radio-oncologie et médecine nucléaire
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures et postdoctorales

en vue de l'obtention du grade de
Maîtrise en Sciences biomédicales, option recherche clinique

Août 2018

© Laurent Létourneau-Guillon, 2018

Résumé

Objectif: Revoir systématiquement la littérature et évaluer la fidélité intra- et inter-observateur de l'angiomodensitométrie (angioTDM) dans le dépistage ou le diagnostic du vasospasme cérébral (VC) après une hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA).

Méthodes: Les articles rapportant la fidélité de l'angioTDM jusqu'en mai 2018 ont été systématiquement recherchés et évalués. Onze évaluateurs ont évalué indépendamment 17 segments artériels chez 50 patients atteints de HSA pour la présence de vasospasme en utilisant une échelle de 4 catégories, subséquentement dichotomisée. Les lecteurs devaient juger de la présence ou non de vasospasme modéré à sévère (rétrécissement $\geq 50\%$) chez chaque patient; si les trouvailles justifiaient une augmentation du traitement médical; et / ou angiographie +/- angioplastie. Quatre évaluateurs ont réévalué les mêmes patients dans un ordre différent au moins 4 semaines plus tard.

Résultats: La revue systématique a révélé que la fidélité de l'angioTDM n'avait pas été rigoureusement évaluée auparavant. La fidélité intra-évaluateur a atteint un niveau substantiel ($k > 0.600$) chez 3/4 lecteurs pour la détection de vasospasme modéré-sévère, mais la fidélité inter-évaluateur est restée inférieure à ce seuil même lorsque les résultats ont été stratifiés selon la spécialité et l'expérience. La fidélité était également inférieure à ce seuil pour les recommandations de traitement médical et l'indication d'angiographie. La fidélité dans l'analyse par segment était substantielle seulement lorsque 1. la gradation était dichotomisée (présence ou absence d'un rétrécissement supérieur à 50%) 2. chez les lecteurs seniors et 3. pour les segments M1 bilatéralement. L'exclusion des cas où les segments artériels étaient masqués par des artefacts métalliques n'a pu permettre à des segments supplémentaires de franchir le seuil de 0.600.

Conclusion: l'angioTDM n'était pas suffisamment fidèle entre les observateurs pour soutenir son utilisation dans le diagnostic du vasospasme et dans la prise de décision clinique chez des patients atteints d'HSA.

Mots-clés : Maladies cérébrovasculaires, vasospasme cérébral, accident vasculaire cérébral, hémorragie sous-arachnoïdienne, angiographie par tomodensitométrie, angiographie par soustraction numérique.

Abstract

Objective: To review the literature on and assess the intra- and inter-observer reliability of computed tomography angiography (CTA) in the screening or diagnosis of cerebral vasospasm (CV) following subarachnoid hemorrhage (SAH).

Methods: Articles reporting the reliability of CTA up to May 2018 were systematically searched and evaluated. Eleven raters independently graded 17 arterial segments in each of 50 SAH patients for the presence of vasospasm using a 4-category scale. Furthermore, readers were asked: to judge the presence or absence of any moderate/severe vasospasm ($\geq 50\%$ narrowing); whether findings would justify augmentation of medical treatment; and/or DSA with/without angioplasty. Four raters reassessed the same patients in different order at least 4 weeks later.

Results: The systematic review revealed that the reliability of CTA had not previously been rigorously assessed. The intra-rater reliability reached a substantial level ($k > 0.600$) in 3/4 readers for the detection of moderate-severe vasospasm, but inter-rater reliability remained below substantial even when results were stratified according to specialty and experience. There was less than substantial agreement for imaging-based recommendations (medical management or indications to proceed with DSA/angioplasty). Dichotomized per segment results (presence or absence of $>50\%$ narrowing) allowed reaching substantial agreement only among senior readers evaluating M1 segments. Excluding cases in which segments were obscured by metal artifacts did not allow additional arterial segments to reach the threshold for substantial agreement.

Conclusion: CTA was not sufficiently repeatable among observers diagnosing CV to support a general use in guiding decisions in the clinical management of SAH patients.

Keywords : Cerebrovascular Disorders, Cerebral Vasospasm, Stroke, Subarachnoid Hemorrhage, Computed Tomography Angiography, Digital Subtraction Angiography.

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des appendices	viii
Liste des abréviations.....	ix
Remerciements.....	xi
Introduction.....	1
Chapitre 1. Vasospasme cérébral post-hémorragie sous-arachnoïdienne.....	3
1.1 Historique.....	3
1.2 Définition et épidémiologie	6
1.3 Pathophysiologie.....	7
1.4 Prédiction du vasospasme.....	11
1.5 Diagnostic du vasospasme	16
1.5.1 Dépistage et surveillance	16
1.5.2 Doppler transcrânien.....	17
1.5.3 Angiotomodensitométrie.....	19
1.5.4 IRM.....	20
1.5.5. Tomodensitométrie de perfusion	20
1.5.6 Autres modalités	26
1.5.7 Angiographie cérébrale.....	27
1.6 Ischémie cérébrale retardée.....	27
1.6.1 Pathophysiologie.....	27
1.6.2 Définition	31
1.6.3 Diagnostic différentiel	33
1.7 Prise en charge du vasospasme et ischémie cérébrale retardée	34
1.7.1 Prophylaxie	34
1.7.2 Vasospasme clinique (symptomatique).....	35
1.8 Conclusion	37
Chapitre 2. Test diagnostique : au-delà de l’exactitude.....	38

2.1 Introduction.....	38
2.2 Reproductibilité pour variable quantitative (continue).....	41
2.3 Reproductibilité pour variable qualitative (nominale ou ordinale).....	43
2.3.1 Échelle nominale (incluant dichotomique).....	43
2.3.2 Échelle ordinale.....	46
Chapitre 3. Méthodes.....	47
3.1 Introduction.....	47
3.2 Objectifs.....	47
3.3 Hypothèses.....	47
3.3 Estimation de la sévérité du vasospasme.....	48
3.3.1 Choix de l'échelle.....	48
3.3.2 Estimation du rétrécissement artériel.....	49
3.4 Patients.....	51
3.4.1 Calcul de taille d'échantillon.....	51
3.4.2 Sélection des patients.....	53
3.5 Observateurs.....	55
3.6 Collecte de données.....	56
3.7 Considérations éthiques.....	56
Chapitre 4. The reliability of CT-angiography in cerebral vasospasm: A systematic review of the literature and an intra- and inter-observer study.....	58
4.1 Auteurs, déclarations, affiliations et contributions.....	58
4.2 Manuscript.....	61
4.2.1 Abstract.....	61
4.2.2 Keywords.....	62
4.2.3 Abbreviation key.....	62
4.2.4 Introduction.....	62
4.2.5 Material and Methods.....	63
4.2.5.1 Systematic review.....	63
4.2.5.2 Agreement study.....	63
4.2.5.2.1 Patients.....	63
4.2.5.2.2 CTAs.....	64

4.2.5.2.3 Observers	64
4.2.5.2.4 Evaluations and categories.....	64
4.2.5.2.5 Data analysis	65
4.2.6 Results.....	66
4.2.6.1 Systematic review	66
4.2.6.2 Agreement study	70
4.2.7 Discussion	84
4.2.8 Conclusion	89
4.2.9 Acknowledgments.....	90
Chapitre 5. Fidélité intra- et interobservateur pour l'évaluation des segments artériels (échelle ordinale).....	91
5.1 Introduction.....	91
5.2 Objectifs.....	91
5.3 Méthodes.....	91
5.4 Résultats.....	92
5.5 Discussion.....	93
5.6 Conclusion	96
Conclusion	98
Bibliographie.....	101
Appendice 1. Formulaire de collecte des données.....	xiii
Appendice 2. Formulaire de consentement.....	xiv
Appendice 3. Approbation éthique	xv
Appendice 4. Stratégie de recherche pour la revue systématique.....	xvi
Appendice 5. Données de l'analyse par segments artériels	xvii
Appendice 6. Données de l'analyse par segments artériels sans artéfacts métalliques	xviii
Appendice 7. Permission de reproduction de la figure 1	xix

Liste des tableaux

Tableau I.	Échelles cliniques de sévérité de l'hémorragie sous-arachnoïdienne	12
Tableau II.	Gradation tomодensitométrique de l'hémorragie sous-arachnoïdienne.	14
Tableau III.	Facteurs de risque de vasospasme cérébral	15
Tableau IV.	Causes de détériorations neurologiques tardives post-HSA.....	17
Tableau V.	Méthodes statistiques pour l'analyse d'études de fiabilité et agrément.....	41
Tableau VI.	Interprétation des valeurs kappa.	45
Tableau VII.	Cerebral vasospasm grading scales.....	68
Tableau VIII.	CTA Reports of Interobserver Reliability for Cerebral Vasospasm	69
Tableau IX.	Demographics and clinical characteristics of the patients.....	71
Tableau X.	Inter-reader agreement for the 3 main questions	74
Tableau XI.	Answer proportions among readers stratified by experience and specialty	77
Tableau XII.	Intra-reader agreement for the 3 main questions	84
Tableau XIII.	Coefficients alpha de Krippendorff pour l'analyse des segments artériels	92

Liste des figures

Figure 1.	Cas clinique publié par Ecker et Riemenschneider en 1951	4
Figure 2.	Conception historique de l'ischémie cérébrale retardée	5
Figure 3.	Mécanismes d'autorégulation cérébrale	10
Figure 4.	Exemple de carte de perfusion.....	23
Figure 5.	Conception actuelle de l'ischémie cérébrale retardée.....	29
Figure 6.	Taille d'échantillon	53
Figure 7.	Flow diagram demonstrating the systematic review selection process.	67
Figure 8.	Flow diagram demonstrating the patients' selection process	70
Figure 9.	Inter-observer reliability coefficients.....	73
Figure 10.	Proportions of answers for each category of readers.....	76
Figure 11.	Inter-observer reliability coefficients (95% confidence intervals) for all observers for the 17 arterial segments.....	78
Figure 12.	Examples of maximal agreement and disagreement for the left M1 segment vasospasm grading.....	79
Figure 13.	Inter-observer reliability coefficients (95% confidence intervals) for all observers for the 4 bilateral arterial segments most frequently obscured by metal artifacts (after removal of individual segments masked by metal artifacts).....	82
Figure 14.	Intra-observer reliability coefficients for the main 3 questions (95% confidence intervals) among 4 observers	83
Figure 15.	Proportion de réponses parmi tous les observateurs pour le segment M1.....	94
Figure 16.	Proportion de réponses parmi tous les observateurs pour le tronc basilaire.....	95
Figure 17.	Angioplasties pour vasospasme au CHUM sans et avec angioTDM préalable ...	96

Liste des appendices

Appendice 1. Formulaire de collecte des données	xiii
Appendice 2. Formulaire de consentement.....	xiv
Appendice 3. Approbation éthique	xv
Appendice 4. Stratégie de recherche pour la revue systématique.....	xvi
Appendice 5. Données de l'analyse par segments artériels	xvii
Appendice 6. Données de l'analyse par segments artériels sans artéfacts métalliques	xviii
Appendice 7. Permission de reproduction de la figure 1	xix

Liste des abréviations

AIF :	<i>arterial input function</i>
angioTDM :	angiotomodensitométrie
ARM :	angiographie par résonance magnétique
ASN :	angiographie par soustraction numérique
CBF :	<i>cerebral blow flow</i> (débit sanguin cérébral)
CBV :	cerebral blow volume (volume sanguin cérébral)
CTA :	<i>computed tomography angiography</i>
CV :	<i>cerebral vasospasm</i>
DNR :	<i>diagnostic neuroradiologist</i>
HIP :	hémorragie intra-parenchymateuse
HIV :	hémorragie intra-ventriculaire
HSA :	hémorragie sous-arachnoïdienne
ICR :	ischémie cérébrale retardée
INR :	<i>interventional neuroradiologist</i>
IRM :	imagerie par résonance magnétique
LCR :	liquide céphalo-rachidien
MTT :	<i>mean transit time</i> (temps de transit moyen)
NRD :	neuroradiologie diagnostique
NRI :	neuroradiologie interventionnelle
RIS:	<i>radiological information system</i>
TDM :	tomodensitométrie
Tmax :	<i>time to maximum of the residue function</i> (temps au maximum de la fonction résiduelle)
TTP :	<i>time to peak</i> (temps au pic d'opacification)
VC :	vasospasme cérébral

À Clara, Gaspard et Romane

Remerciements

J'aimerais d'abord remercier Dr Jean Raymond, mon directeur de maîtrise. Merci pour le temps, la rigueur et les judicieux conseils ainsi que le rôle de mentor. Quoique j'ai encore beaucoup à apprendre, j'ai énormément appris de toi à travers ce projet.

J'aimerais ensuite remercier Behzad Farzin qui m'a aidé à toutes les étapes. Merci pour le travail considérable qu'a été la revue systématique.

Merci à Dr François Guilbert, codirecteur de Maîtrise, qui a pu percer la problématique d'anonymisation des examens ce qui facilitera grandement les projets à venir.

Merci à tous les coauteurs de l'article, la collecte de donnée a été un travail de longue haleine, mais ceci a permis d'avoir des données robustes. Merci également aux auteurs m'ayant aidé dans la correction du manuscrit. Behzad Farzin, François Guilbert, Tim Darsaut, Mark Kotowski, Ange Diouf, Daniel Roy, Alain Weill, Miguel Lemus, Céline Bard, Manon Bélaïr, David Landry, Lorena Nico, Anaïs Tellier, Roland Jabre, Jean Raymond. Merci spécial à Miguel Chagnon pour sa patience et explications.

Merci à mes collègues de la section neuroradiologie du département de radiologie du CHUM pour leur compréhension et leur support durant la période de ma maîtrise : Jean-Martin Baillargeon, Céline Bard, Manon Bélaïr, Pierre Bourgouin, François Guilbert, David Landry, Jean Raymond, Daniel Roy, Alain Weill.

Merci aux membres du comité d'évaluation de ce mémoire d'avoir accepté cette lourde tâche: An Tang, président-rapporteur et Charbel Mounayer, évaluateur externe.

Remerciements également aux deux autres membres potentiels ayant été volontaires comme évaluateurs : Gilles Soulez, qui m'a donné ma première chance en recherche il y a près de 15 ans, ainsi que Jai Shankar, collègue canadien très actif en recherche neurovasculaire.

Merci à mes parents, en particulier ma mère Claudette, mes beaux-parents, Pierre et Diane, ainsi que Maria pour leur précieux support tout au long de ce projet. Je n'aurai jamais pu effectuer ce travail sans vous. Merci enfin à ma conjointe, Marie-Paule, pour son support

indéfectible durant ces longues années à combiner travail temps plein, vie familiale et cette maîtrise.

Introduction

L'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) spontanée, plus souvent secondaire à une rupture d'un anévrisme intracrânien, est associée à une morbidité et mortalité élevée (1). Le taux de létalité est d'environ 50 % et un tiers des survivants nécessitent des soins de longue durée (2). Ce problème touche généralement une population relativement jeune entraînant un important fardeau sociétal(3). Les complications majeures auxquelles font face les survivants de l'hémorragie initiale sont le resaignement, l'hydrocéphalie aiguë et l'ischémie cérébrale retardée (ICR) qui est la complication la plus fréquente, survenant chez près de 50 % des patients (2). Le vasospasme des artères cérébrales intracrâniennes survenant dans les jours suivant une hémorragie sous-arachnoïdienne est considéré comme une cause de l'ischémie cérébrale retardée (4, 5). Afin de prévenir cette complication, les patients traités pour hémorragie sous-arachnoïdienne anévrismale bénéficient d'une surveillance continue pour identifier les signes précurseurs de vasospasme. Cette évaluation utilise plusieurs modalités incluant des évaluations cliniques sériees, le doppler transcrânien, l'angiotomodensitométrie (angioTDM) et l'angiographie conventionnelle. Ces dernières modalités d'imagerie sont particulièrement utiles chez les patients pour lesquels une évaluation clinique n'est pas possible en raison d'une sédation profonde ou une altération de l'état de conscience (6).

L'angioTDM remplace progressivement l'angiographie conventionnelle comme modalité diagnostique pour diverses pathologies artérielles intracrâniennes, incluant le vasospasme cérébral. L'utilisation de cette modalité pour le dépistage et le diagnostic du vasospasme a augmenté progressivement au CHUM et dans la majorité des centres spécialisés à travers le monde. Les études évaluant cette modalité pour le dépistage et le diagnostic du vasospasme se sont cependant surtout concentrées sur la valeur diagnostique (*accuracy*) par rapport à l'angiographie conventionnelle alors que l'évaluation de la fidélité intra- et interobservateur a été peu étudiée (5, 7-17). Cette qualité d'un test diagnostique a cependant une importance primordiale dans son application clinique (18).

L'évaluation de la fidélité intra- et inter- observateur de ce test diagnostique est le sujet principal de ce mémoire qui rapporte les résultats d'une étude transversale prospective évaluant des observateurs de niveaux de formation et spécialisation différents.

Le **chapitre 1** aborde le sujet du vasospasme cérébral. Ce chapitre présente une revue historique, la définition, l'épidémiologie, la pathophysiologie puis fait un survol des modalités diagnostiques. Une emphase particulière est également mise sur la distinction entre vasospasme cérébral et ischémie cérébrale retardée.

Le **chapitre 2** s'intéresse à l'évaluation de la fidélité d'un test diagnostique incluant un résumé des méthodes statistiques les plus courantes.

Le **chapitre 3** présente les objectifs ainsi que la méthodologie de l'étude et précise surtout certains éléments non inclus dans l'article.

Le **chapitre 4** est l'article principal du sujet de ce mémoire.

Le **chapitre 5** inclut une évaluation complémentaire de la fidélité intra- et interobservateur pour l'analyse par segments artériels.

Chapitre 1. Vasospasme cérébral post-hémorragie sous-arachnoïdienne

1.1 Historique

Hippocrate aurait fait une des premières descriptions de vasospasme post-HSA décrivant une condition où des céphalées subites touchant des personnes en santé étaient suivies du décès après une semaine (19). Il faut attendre l'invention de la ponction lombaire par Quinke en 1891 pour diagnostiquer l'hémorragie sous-arachnoïdienne puis du développement de l'angiographie cérébrale afin d'obtenir les outils permettant de corréler l'hémorragie anévrismale au vasospasme (19). Une des premières observations angiographiques provient de Ecker et Riemenschneider en 1951 (20) décrivant 6/29 patients souffrant de vasospasme associé à des anévrismes rompus non traités (figure 1) (20). Une correspondance anatomique entre la localisation de l'anévrisme et le vasospasme y était décrite de même qu'une période de 26 jours après laquelle le vasospasme n'était pas identifié. L'hypothèse générée par ces auteurs était qu'il s'agissait d'un mécanisme permettant de contenir le site de perforation anévrismale. Les auteurs ont même suggéré la possibilité que les ruptures anévrismales immédiatement fatales fussent secondaires à l'absence de vasospasme. Ils identifient toutefois également la possibilité que cette condition provoque des effets délétères incluant l'infarctissement cérébral.

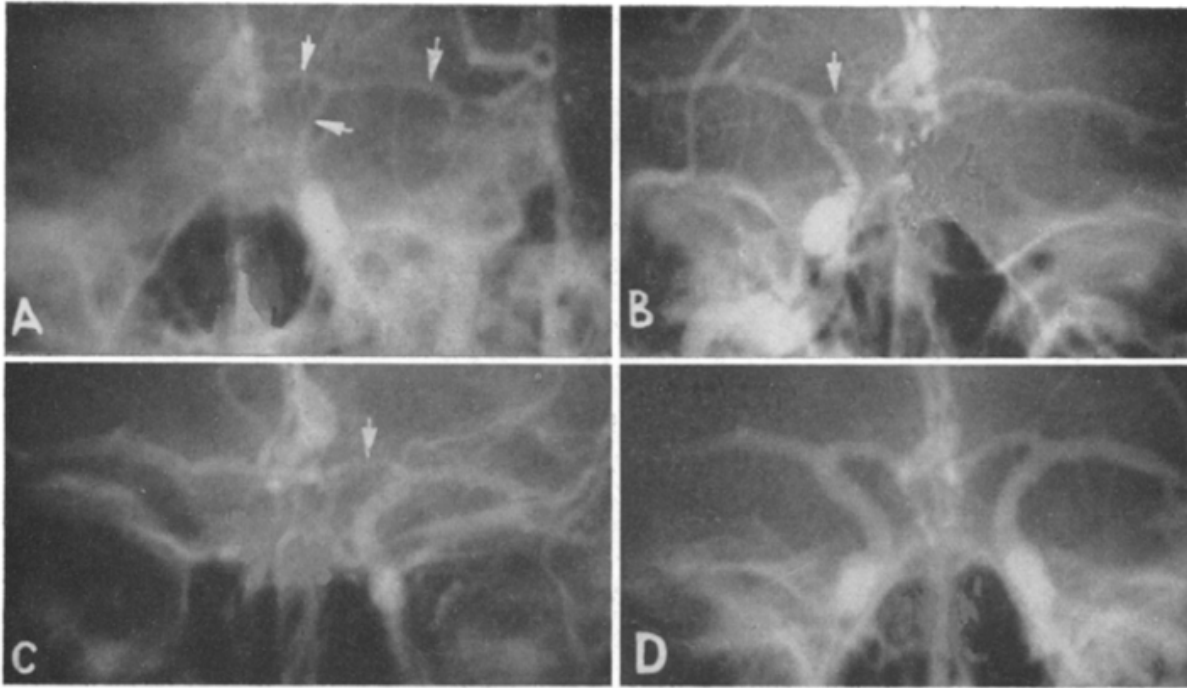


FIG. 2. *Case 2.* Aneurism of anterior communicating artery. Subarachnoid hemorrhage July 21, 1950 and Sept. 21, 1950. Chamberlain-Towne projection of arteriograms. (A) Left carotid injection; spasm at bifurcation of left internal carotid artery, July 28. (B) Right carotid injection; spasm at bifurcation of right internal carotid artery. (C) Left carotid injection; spasm of left anterior cerebral artery, September 29. Aneurism larger than in B. (D) Left carotid injection after intravenous injection of papaverine hydrochloride and inhalation of amyl nitrite, October 31. No spasm in anterior part of circle of Willis. Fundus of aneurism thrombosed. This was confirmed at postmortem examination. Arrows point to spastic vessels. Compare with Fig. 3.

Figure 1. Cas clinique publié par Ecker et Riemenschneider en 1951 (avec permission de Neurosurgery (20))

Ces constatations sont initialement reçues avec scepticisme (21) et ne changent pas la prise en charge de l'hémorragie sous-arachnoïdienne anévrismale pendant des décennies, le délai de traitement de l'anévrisme rompu pouvant atteindre jusqu'à 10 jours. Il s'agit pourtant de la période durant laquelle le vasospasme et le risque d'ischémie cérébrale retardée est maximal, risque aggravé par l'utilisation à cette époque de l'hypotension pré- et intraopératoire afin de minimiser la ré-rupture anévrismale (19, 22). Ceci contribuait à de mauvais résultats cliniques avec une proportion importante de patients souffrant de lésions ischémiques retardées (19).

C'est à la fin des années 70 que Fisher ainsi qu'un groupe japonais sont parmi les premiers à décrire le concept d'ischémie cérébrale retardée (19, 23, 24). On notera à ce moment l'existence d'une fenêtre temporelle pour la survenue du vasospasme et le fait que le vasospasme devait être sévère pour produire de l'ischémie. La conception initiale qui a perduré jusqu'à récemment était que l'HSA entraînait le vasospasme qui engendrait à son tour l'ischémie retardée (figure 2).

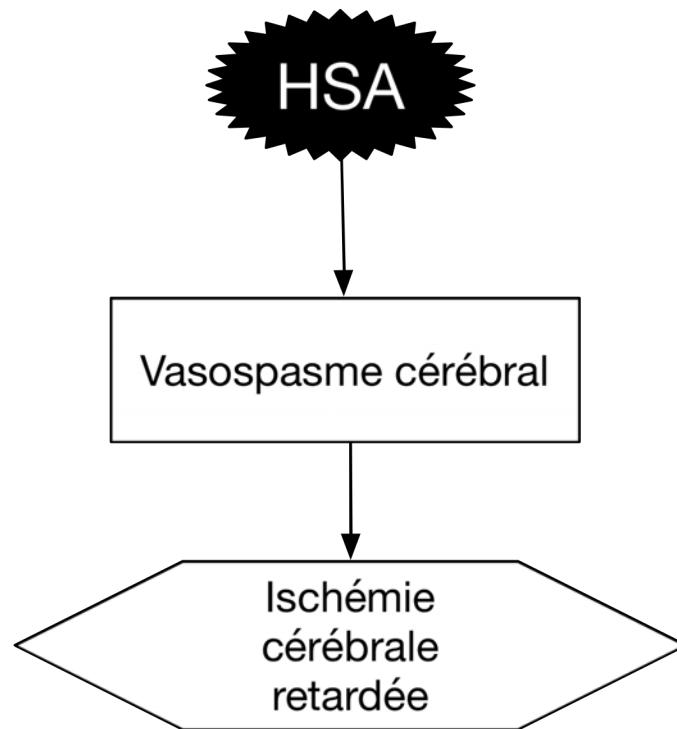


Figure 2. Conception historique de l'ischémie cérébrale retardée

Suite aux progrès dans la prise en charge, le risque combiné de mortalité et de déficit permanent secondaire au vasospasme a été réduit à moins de 10% (6). Cependant, le vasospasme cérébral et l'ischémie cérébrale retardée demeurent une des causes traitables principales de mauvais pronostic suivant une hémorragie sous-arachnoïdienne anévrismale (6).

1.2 Définition et épidémiologie

En imagerie vasculaire, le vasospasme *angiographique* est une réduction de diamètre segmentaire d'une artère ou artériole cérébrale intracrânienne (6, 25). Il débute dans les premiers jours suivants l'HSA atteignant une sévérité maximale à environ 1 semaine de l'ictus (9). Le vasospasme *clinique* (ou *symptomatique*) est la conséquence d'un rétrécissement artériel hémodynamiquement significatif causant des symptômes d'hypoperfusion cérébrale. Le degré d'hypoperfusion dépend de plusieurs facteurs incluant notamment du degré de sévérité du rétrécissement et du caractère focal vs diffus du vasospasme ainsi que de mécanismes de compensations tels le degré d'extraction d'oxygène et la collatéralisation (6, 26). Les symptômes varient de céphalée à l'altération de l'état de conscience, en passant par les déficits focaux selon la région fonctionnelle touchée (par exemple déficit moteur ou phasique). L'altération de l'état de conscience a plusieurs causes potentielles incluant l'hypoperfusion du tronc cérébral par une atteinte artérielle focale vertébro-basilaire, mais également une hypoperfusion bi-hémisphérique supratentorielle dans le cadre d'un vasospasme diffus (6, 27). Le vasospasme symptomatique ou clinique est moins fréquent que le vasospasme radiologique (28). Cependant, la présence d'un vasospasme angiographique modéré ou sévère a été identifiée comme un facteur prédictif de vasospasme symptomatique (27).

L'incidence du vasospasme angiographique varie selon les séries, notamment secondaire à la variabilité des définitions et modalité d'investigation, mais est estimée à 50-90% (6). Selon Findlay et al (9), un vasospasme modéré à sévère se développera au sein d'au moins un segment artériel dans environ deux tiers des patients, la moitié de ces derniers seront symptomatiques et la moitié des patients symptomatiques développeront un infarctus cérébral.

Finalement, il est important de ne pas généraliser le terme vasospasme. En effet, le vasospasme est souvent utilisé en pratique courante comme terme général indiquant une détérioration clinique voire des lésions ischémiques retardées en imagerie. Cependant, cette définition ne devrait pas être utilisée, puisqu'il apparaît maintenant probable que ces symptômes et trouvailles radiologiques sont le fruit d'une pathophysiologie plus complexe que la simple présence de

vasospasme (6, 26, 29). Ceci sera approfondi plus bas dans la section sur l'ischémie cérébrale retardée.

1.3 Pathophysiologie

La réduction de diamètre artériel est le résultat de contraction musculaire lisse au sein de la couche musculaire (6, 19). Le facteur principal à l'origine du vasospasme post-HSA semble être l'accumulation de produits de dégradation du sang dans l'espace sous-arachnoïdien et en particulier le rôle de l'oxyhémoglobine en contact avec le versant abluminal de l'artère susceptible de développer un vasospasme (30, 31). Cependant, il est probable que plusieurs voies moléculaires sont impliquées, ce qui pourrait d'ailleurs expliquer l'échec de la plupart des interventions pharmacologiques dans la prévention du vasospasme. L'ensemble des cascades moléculaires n'est d'ailleurs pas identifié à ce jour (6, 30).

On distingue une phase aiguë puis chronique au vasospasme cérébral. La phase aiguë est dépendante de la relâche extracellulaire de calcium secondaire à l'hémorragie sous-arachnoïdienne. Cette vasoconstriction peut potentiellement être renversée pharmacologiquement. La seconde consolide la constriction de la lumière, est indépendante du calcium, est plus réfractaire aux traitements pharmacologiques (notamment intra-artériels) et est associée à des dommages transmuraux des artères (6, 32), menant à des changements structurels pariétaux (33, 34). Ce dommage artériel entraînerait à son tour une diminution de l'oxyde nitrique, puissant vasodilatateur, perpétuant la contraction artérielle (6). Cette molécule et son antagoniste, l'endothéline, sont actuellement des cibles importantes dans la recherche sur le vasospasme (6, 31). Une prolifération de cellules musculaires lisses et fibroblastes semble également en jeu dans la modification structurelle de la paroi artérielle (33, 34). Cette altération semblerait notamment secondaire à la sécrétion par le thrombus de mitogènes vasculaires incluant le *platelet-derived vascular growth factors* (PDGF) (33). Ceci occasionne une prolifération cellulaire au sein de la média et de l'adventice (33). Des changements dégénératifs au sein de la paroi ont également été notés dans un modèle animal (35). Ces modifications

pariétales ont une influence non seulement sur le calibre artériel, mais également sur la compliance (33).

Quoique le vasospasme ne soit pas une forme d'artérite inflammatoire, l'inflammation semble également jouer un rôle important dans sa genèse, incluant notamment la contribution de radicaux libres (6, 30). L'inflammation induirait notamment une altération de la barrière hémocéphalique qui peut être démontrée par imagerie de perméabilité (décrite plus bas) (36-38). Ce mécanisme contribue également probablement aux changements structuraux de la paroi artérielle décrits ci-haut (6, 30).

Le degré de rétrécissement artériel est un facteur important dans l'ischémie cérébrale. La loi de Poiseuille indique que la résistance à travers une sténose est inversement proportionnelle au rayon de la lumière à la puissance quatre (vs une relation linéaire pour la longueur du segment sténotique) (39). Ainsi, le vasospasme est généralement gradé selon le degré de rétrécissement. Plusieurs échelles ont été employées par le passé (voir revue systématique dans l'article plus bas) sans rationnel quant aux différents seuils retenus pour définir un vasospasme sévère. Cependant, quelques études de physiologies tendent à identifier la valeur de 50 % comme seuil pour définir un vasospasme sévère. Cette valeur provient de simulations mathématiques (26) et d'observations cliniques (symptômes d'hypoperfusion, apparition d'infarctus, baisse de débit sanguin cérébral) (22, 40-43). Cependant, ce seuil ne serait possiblement pas assez spécifique pour la prédiction d'infarctus cérébraux probablement en raison du fait que plusieurs mécanismes compensatoires existent. Ceux-ci incluent la modulation du débit par l'autorégulation cérébrale (décrite plus bas), le degré de collatéralisation, la pression intracrânienne, la capacité à augmenter la pression de perfusion cérébrale en modulant la pression artérielle moyenne, ainsi que des modifications du métabolisme cérébral, telle l'augmentation de l'extraction d'oxygène (26, 30, 31). Lodi et al, lors de simulations mathématiques, ont montré que la diminution du débit sanguin cérébral secondaire à des rétrécissements de plus de 50-60% pouvait être compensée par l'augmentation hémodynamique, mais que le seuil de 70 % était celui où cette augmentation n'avait plus d'effet compensatoire (26). Finalement, le vasospasme peut prendre plusieurs formes, pouvant être uni- vs multifocal,

être présent sur un court vs long segment, ce qui peut modifier les conséquences hémodynamiques dans le territoire en aval, au-delà du degré de rétrécissement artériel (26).

L'autorégulation cérébrale est un mécanisme permettant de maintenir la pression de perfusion cérébrale en réponse à des variations de pressions de perfusion cérébrale (44) (figure 3). Cette compensation est habituellement secondaire à une vasodilatation distale compensatoire au rétrécissement artériel proximal. La médiation de ces changements de calibre demeure incertaine, mais des mécanismes neuronaux, myogéniques et métaboliques ont été identifiés (44). Ce mécanisme serait déficient dans un contexte d'hémorragie sous-arachnoïdienne, particulièrement chez les patients de grade clinique élevé (22), et ne permettrait pas toujours de compenser une vasoconstriction proximale (26, 40). Une situation similaire a été décrite dans le contexte de traumatismes crâniens sévères (26). Au-delà de l'autorégulation cérébrovasculaire, l'extraction d'oxygène peut également être modulée et augmente lorsque la capacité de vasodilatation compensatoire est dépassée (stade 2 de l'ischémie cérébrale selon Powers) (45).

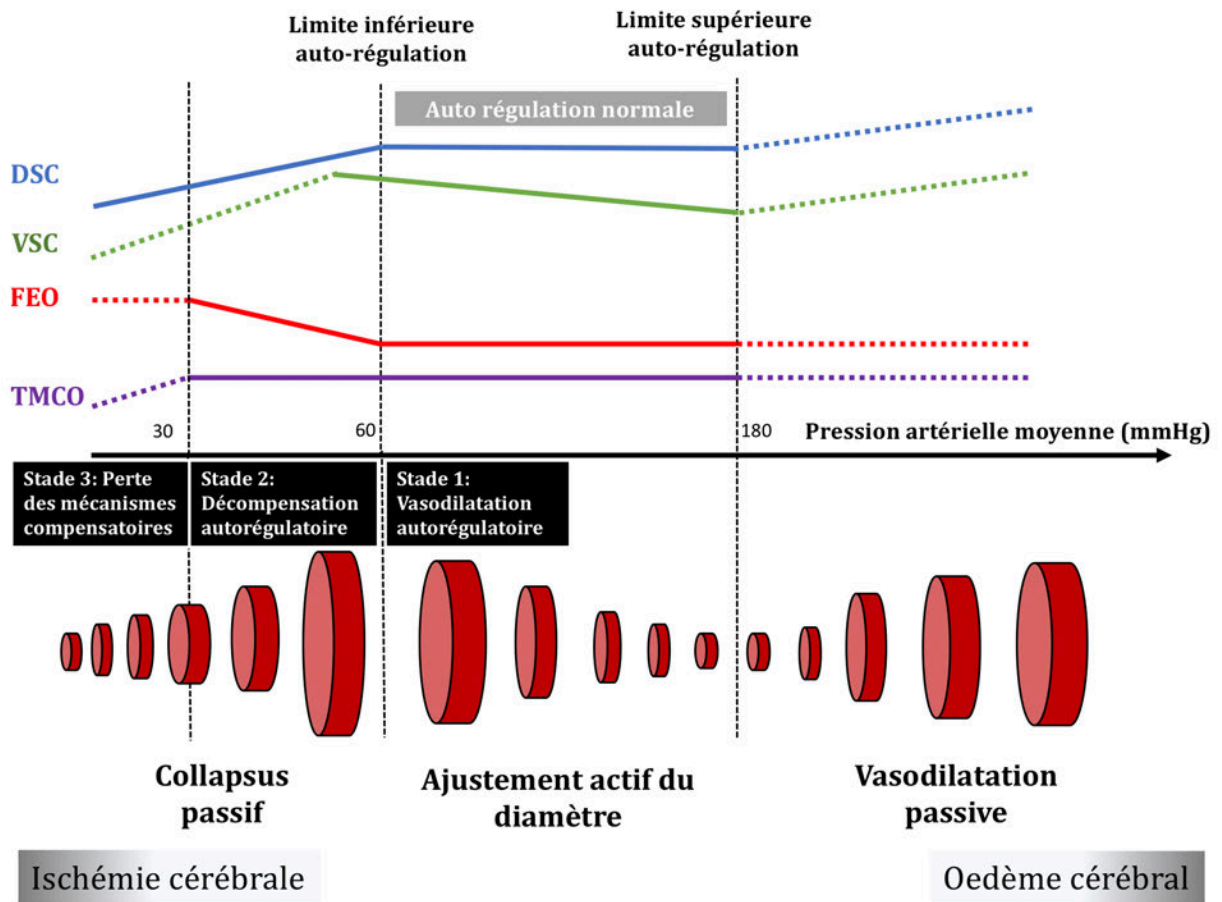


Figure 3. Mécanismes d'autorégulation cérébrale

Ces mécanismes permettent de maintenir un débit sanguin cérébral (DSC) relativement constant sur une large plage de valeur de pression artérielle moyenne. Le maintien du débit sanguin cérébral se fait par ajustement du calibre artériolaire. Lors d'une baisse de pression artérielle moyenne, le débit sanguin cérébral est maintenu par vasodilatation précapillaire (augmentation du volume sanguin cérébral (VSC)) (stade 1 de l'ischémie cérébrale). Avec une baisse supplémentaire de la pression artérielle moyenne, le débit sanguin cérébral diminue. Compte tenu d'un collapsus passif vasculaire, le volume sanguin cérébral diminue également. Une augmentation progressive de la fraction d'extraction en oxygène (FEO) permet de

maintenir le taux de métabolisme cérébral en oxygène (TMCO) (stade 2 de l'ischémie cérébrale). Avec une dépression supplémentaire de la pression artérielle moyenne, il y a perte de l'ensemble des mécanismes compensatoires, diminution de métabolisme et fonction neuronale pouvant mener à l'infarctus cérébral (stade 3 de l'ischémie cérébrale). Les lignes pointillées indiquent une extrapolation des données observées in vivo.(Adapté de Budohoski et al ainsi que Powers (41, 42)).

1.4 Prédiction du vasospasme

L'état neurologique à l'admission est un facteur pronostic important et est associé à la survenue du vasospasme (6, 46-48). La sévérité clinique de l'hémorragie sous-arachnoïdienne peut être gradée en utilisant l'échelle de classique de Hunt et Hess (49) ou une version plus récente : la WFNS (World Federation of Neurological Surgeons) (50) (tableau I).

Tableau I.Échelles cliniques de sévérité de l'hémorragie sous-arachnoïdienne

WFNS (50)		Hunt et Hess (49)	
Grade	Score de Glasgow	Déficit moteur	Description clinique
I/1	15	Absent	Asymptomatique ou céphalée minimale
II/2	13-14	Absent	Céphalée modérée à sévère, raideur de nuque
III/3	13-14	Présent	Somnolence, confusion, déficit focal minimal
IV/4	7-12	Présent ou absent	Coma léger, déficit focal, troubles végétatifs
V/5	3-6	Présent ou absent	Coma profond, moribond

La persistance de caillots sous-arachnoïdiens importants est le facteur de risque principal pour le vasospasme cérébral (6, 51-54). La localisation du vasospasme est également fréquemment anatomiquement corrélée au site de caillot dominant (51). Le volume initial d'hémorragie sous-arachnoïdienne est couramment gradé en utilisant deux échelles : le grade de Fisher ou le grade de Fisher modifié (tableau II). L'échelle de Fisher est le système initialement décrit (51), cependant la prédiction de l'incidence du vasospasme cérébral n'est pas progressive avec les grades, étant plus élevée pour le grade 3 (27, 55). Ceci est en partie secondaire au fait que la présence d'hémorragie intraventriculaire (HIV) ou intra parenchymateuse (HIP) indique d'emblée un grade 4 pour cette échelle sans considération pour le volume de l'hémorragie sous-arachnoïdienne. Pour cette raison une modification de l'échelle de Fisher a été proposée et permet d'obtenir un risque de vasospasme incrémental par catégories (27). Cette échelle

prend également en compte la valeur prédictive indépendante de l'hémorragie intraventriculaire (27).

La fidélité interobservateur pour la gradation tomodensitométrique de l'hémorragie sous-arachnoïdienne est loin d'être parfaite. Quelques études sur le sujet ont décrit des coefficients kappa de 0.50- 0.63 (56) (échelle de Fisher, kappa par paires d'observateurs), 0.45 et 0.59 (55) (échelles de Fisher et Fisher modifié respectivement, kappa global), 0.53 et 0.42 (échelle de Fisher et Fisher modifiée respectivement, kappa global) (57). D'autres échelles de gradation sont décrites, mais sont moins fréquemment utilisées (incluant les échelles de Claasen, Barrow Neurological Institute et Hijdra) (55, 57).

Tableau II. Gradation tomodensitométrique de l'hémorragie sous-arachnoïdienne.

	Échelle de Fisher (51)	Rapport de cote ajusté pour vasospasme (OR) (27)	Échelle de Fisher modifiée (27)	Rapport de cote ajusté pour vasospasme (OR) (27)
Grade 0	(Grade absent)	-	Absence d'HSA ou HIV	-
Grade 1	Absence d'HSA ou HSA focale mince Absence d'HIV	-	HSA mince sans HIV (focale ou diffuse)	-
Grade 2	HSA diffuse mince	1.26	HSA mince avec HIV (focale ou diffuse)	1.58
Grade 3	HSA focale ou diffuse épaisse	2.18	HSA épaisse sans HIV	1.59
Grade 4	HIV ou HIP peu importe présence ou absence d'HSA	1.71	HSA épaisse avec HIV	2.20

HSA mince : < 1 mm d'épaisseur; HSA épaisse : > 1 mm d'épaisseur; HIV : hémorragie intraventriculaire; HIP : hémorragie intraparenchymateuse.

D'autres facteurs prédictifs du vasospasme cérébral sont indiqués dans le tableau III. Ceci inclut une perte de conscience initiale, un mauvais état neurologique à l'admission, ainsi que certaines

comorbidités médicales (tabagisme, diabète, hypertension, prise de cocaïne) (6). Puisqu'un mécanisme potentiel expliquant le vasospasme cérébral est une activité sympathique augmentée pouvant également mener à des changements électrocardiographiques, une étude a démontré que la présence d'une tachycardie et une prolongation du QT étaient associées à la présence de vasospasme angiographique (58). Une étude a également identifié la présence d'un anévrisme cérébral antérieur distal (péricalleux) comme étant un facteur de risque important du vasospasme cérébral (59). Certains auteurs suggèrent qu'un traitement endovasculaire des anévrismes est associé à un risque plus faible de vasospasme comparativement à la ligature chirurgicale avec craniotomie quoique ceci demeure controversé (60-62).

Tableau III.Facteurs de risque de vasospasme cérébral

Facteurs de risque (adapté de Findlay et al. (6))
Jeune âge (<50 ans) (48, 63)
Mauvais état neurologique à l'admission (incluant une perte de conscience initiale) (53, 63)
Histoire d'hypertension
Histoire de diabète (48, 64)
Taille plus élevée de l'anévrisme rompu
Rupture d'un anévrisme carotidien ou cérébral antérieur (53)
Induction d'hypertension lors de la prise en charge
Fièvre
Diagnostic de vasospasme symptomatique
Prise de statine ou inhibiteur de recapture de sérotonine (63)

1.5 Diagnostic du vasospasme

1.5.1 Dépistage et surveillance

L'examen clinique régulier et attentif demeure le moyen le plus simple de détecter des changements ischémiques précoces. Ceux-ci se manifestent souvent de façon progressive et sont précédés par des céphalées ou des changements de comportements du patient. Initialement, des déficits subtils sont présents, mais peuvent progresser à des déficits francs qui dépendent du territoire impliqué (6). Cependant, dans le cas de patients avec sédation ou avec altération de l'état de conscience l'examen neurologique est plus difficile et des modalités additionnelles de dépistage sont nécessaires. De plus, selon une étude, environ 20 % des patients ayant souffert d'ischémie cérébrale retardée ont développé un infarctus cérébral tout en demeurant asymptomatique (65). À noter qu'il existe plusieurs diagnostics alternatifs quant à la détérioration neurologique retardée après l'hémorragie sous-arachnoïdienne. Ceux-ci peuvent être identifiés par tomodensitométrie cérébrale et/ou par le bilan paraclinique (tableau IV).

Tableau IV. Causes de détériorations neurologiques tardives post-HSA.

Étiologies (adapté de Findlay et al. (6))
Resaignement anévrisimal
Hydrocéphalie
Vasospasme cérébral/ischémie cérébrale retardée
Œdème +/- engagement cérébral (secondaire à un hématome, contusion ou infarctus)
Désordres métaboliques
Changements épileptiques
Modifications de nature post thérapeutique (rétraction, contusion, hématome, ischémie)
Surinfection (cérébrite, ventriculite, méningite).

1.5.2 Doppler transcrânien

Le doppler transcrânien est fréquemment utilisé comme méthode de dépistage du vasospasme cérébral notamment en raison de la facilité à réaliser cet examen au chevet de patients souvent dans un état critique. Cette méthode évalue indirectement le rétrécissement artériel basé sur l'élévation de la vitesse moyenne au sein d'un rétrécissement artériel, phénomène qui est conditionnel au maintien de l'autorégulation cérébrale (26). L'élévation des vitesses précède généralement le développement de symptômes dus à l'ischémie cérébrale retardée. Cette modalité a une recommandation de classe IIa avec niveau d'évidence B pour la surveillance du vasospasme cérébral dans les dernières lignes de conduite de *l'American Heart Association* (31). Elle était la méthode de surveillance du vasospasme cérébral la plus utilisée dans un sondage américain effectué en 2012, étant favorisée par un peu plus de deux tiers des répondants (66). Cependant, cet examen est généralement limité à l'évaluation de la circulation antérieure et en

particulier aux artères sylviennes. Le vasospasme est indirectement identifié par une augmentation de la vélocité au sein d'une artère, le seuil de 120 cm/seconde étant indicatif d'un vasospasme léger et 200 cm/seconde d'un grade sévère pour l'artère cérébrale moyenne. Puisque la pression artérielle peut également influencer la vélocité, en particulier dans un contexte d'augmentation hémodynamique, l'utilisation d'un ratio avec un segment extra-crânien est également suggérée (ratio de Lindegaard ≥ 3) (6, 67). Le doppler transcrânien a une meilleure valeur prédictive négative et positive pour le dépistage du vasospasme lorsque les vélocités sont normales ou très hautes (6).

Les résultats agrégés d'une méta-analyse ont démontré une sensibilité de 90% (intervalle de confiance à 95% : 77%–96%), spécificité 71% (51%–84%), valeur prédictive positive de 57% (95% CI 38%–71%), et valeur prédictive négative 92% (95% CI 83%–96%)(67). Il est à noter que la plupart des études sur cette modalité souffrent de l'absence d'issue clinique (morbimortalité, issue fonctionnelle) et de potentiels biais (67). À noter que plusieurs études sont limitées à l'artère cérébrale moyenne (68). Les désavantages de cette technique incluent la variabilité interopérateur et sa sensibilité aux mauvaises fenêtres acoustiques (69). Tel que discuté plus haut, le maintien de la perfusion cérébrale face à un rétrécissement artériel est complexe et l'évaluation doppler du flux n'est qu'une approximation des changements hémodynamiques intracrâniens rendant cette modalité susceptible à des pièges diagnostics (26). En effet, puisque l'autorégulation peut être déficiente dans un contexte d'HSA, l'augmentation normale de vélocité face à un rétrécissement artériel proximal peut ne pas être présente menant à une diminution de vélocité pouvant sous-estimer le degré de vasospasme et être faussement rassurante (39).

1.5.3 Angiotomodensitométrie

La méthode non invasive la plus couramment utilisée pour l'imagerie directe du vasospasme cérébral est l'angiotomodensitométrie. Elle était également utilisée chez près d'un quart des répondants dans un sondage comme modalité de surveillance du vasospasme cérébral (66). Certains auteurs l'utilisent même comme indicateur afin d'accélérer la sortie des patients des soins intensifs (70). Cette modalité souffre cependant des artéfacts métalliques de durcissement de faisceau engendrés par les ligatures chirurgicales et surtout par les spires de platine d'embolisation (6, 25). Une méta-analyse datant de 2010 a étudié la valeur diagnostique de cette modalité. Celle-ci a retenu 6/10 études après une recherche systématique, tous ces examens étaient comparés à l'angiographie par soustraction numérique comme modalité de référence. Les résultats agrégés démontraient une sensibilité de 80%, spécificité de 93%, rapport de vraisemblance positif (*positive likelihood ratio*) de 18.1 et négatif (*negative likelihood ratio*) de 0.2 (13). Une exactitude diagnostique de 98 +/- 2% a été calculée à partir de ces études. Cependant, les auteurs identifient des lacunes dans la méthodologie des articles incluant de faibles tailles d'échantillons (le nombre maximal de patients par étude était de 33) et des risques élevés de biais (71). En particulier, les études souffraient de potentiels biais de revues (observateurs non aveugles au test de référence) pouvant miner leur validité (13). À noter que seule une étude a évalué l'angioTDM dans la prédiction de l'ischémie cérébrale retardée, avec des valeurs de sensibilité et spécificité respectivement de 0.64 (intervalle de confiance à 95% : 0.45 à 0.80) et 0.50 (0.27 à 0.73). Dans cette étude la TDM de perfusion était supérieure à l'angioTDM pour cette issue.

Une revue systématique des échelles de gradation du vasospasme et de la fidélité interobservateur est décrite plus bas dans l'article.

1.5.4 IRM

L'angioIRM est moins utilisée dans ce contexte compte tenu de sa réalisation plus difficile dans un contexte de patients nécessitant des soins intensifs. Cependant, cette modalité permet également d'obtenir plusieurs informations supplémentaires telle la présence de complications ischémiques pouvant être occultes en tomodensitométrie (6, 72).

1.5.5. Tomodensitométrie de perfusion

La tomodensitométrie de perfusion est une technique qui suscite un intérêt grandissant dans l'évaluation du vasospasme cérébral (6, 70, 73). Cette modalité est généralement utilisée de façon concomitante et complémentaire à la TDM cérébrale sans contraste ainsi que l'angioTDM (74). L'étude de perfusion peut être réalisée après l'administration de contraste pour l'angioTDM sans risque pour la validité des paramètres obtenus (75). Cette séquence évite également la contamination veineuse sur l'angioTDM (75). La TDM de perfusion est réalisée à l'aide d'un bolus de contraste iodé, un délai d'environ 5-6 secondes, une acquisition continue du même volume aux 1.0-1.5 secondes sur une période d'environ 50-60 secondes permettant d'obtenir une courbe temps-densité afin de calculer des paramètres perfusionnels décrits plus bas. L'acquisition peut être étendue à 70-90 secondes, en espaçant l'intervalle d'acquisition après 45-50 secondes, dans un contexte de bas débit cardiaque ou sténose artérielle afin de ne pas tronquer la courbe de rehaussement, ce qui peut mener à une sous-estimation du volume sanguin cérébral (74). Le volume, concentration et débit d'injection de contraste sont importants. Généralement, il est recommandé d'utiliser un volume de 40-50 ml de contraste iodé avec une concentration entre 300 à 370 mg iode/ml, suivi d'un bolus de salin de 20-40 ml, à un débit de 4-7 ml/seconde et utilisant une aiguille de calibre 18-20 gauge au sein d'une veine antécubitale (76). Les valeurs de mAs varient entre 100 et 200 alors qu'il est recommandé de diminuer la valeur de kV à 80, réduisant ainsi la dose de radiation et permettant une atténuation plus optimale des photons à cette valeur se rapprochant du pic d'atténuation (*k edge*) de l'iode (76). Dans une étude, les doses effectives de radiation pour la composante perfusion variait entre

1.61 et 4.56 mSv selon les paramètres techniques et le nombre de détecteurs utilisés (64 vs 320) (77).

L'analyse des courbes temps-densité est basée sur le principe de premier passage après la sélection d'une valeur d'entrée et de sortie (*arterial input function (AIF)* et *venous output function (VOF)*). Historiquement, des erreurs de calcul survenaient lorsqu'une artère ipsilatérale à l'hémisphère atteint d'une pathologie sténo-occlusive était choisie en raison du retard d'arrivée et dû à la dispersion du contraste, mais ceci est maintenant corrigé par les algorithmes de déconvolution plus récents qui sont insensibles au délai d'arrivée, sauf dans le cas d'une région d'intérêt distale à une occlusion artérielle (76). Les paramètres les plus souvent obtenus sont le débit sanguin cérébral (*cerebral blood flow (CBF)*), volume sanguin cérébral (*cerebral blood volume (CBV)*), temps de transit moyen (*mean transit time (MTT)*), temps au pic d'opacification (*time to peak (TTP)*) ainsi que le temps au maximum de la fonction résiduelle (*Tmax*) (74, 78).

Deux grandes catégories de modèles mathématiques existent pour obtenir ces paramètres : les méthodes de déconvolution et les autres. Les modèles de déconvolution considèrent les variations physiologiques dans l'arrivée du contraste (délai d'opacification artérielle, débit d'injection variable, etc.). Parmi les méthodes de déconvolution disponibles, la *singular value deconvolution* serait la plus robuste (76) et est généralement intégrée dans les logiciels de post-traitements récents. Parmi les autres méthodes couramment utilisées, l'approche de pente maximale est souvent rencontrée, en particulier sur la plateforme Siemens. Celle-ci peut être considérée comme une simplification, incluant plusieurs prémisses (78), qui ont certains désavantages incluant la nécessité de débit d'injection plus élevé par rapport aux algorithmes de déconvolution ainsi qu'une sous-estimation potentielle du CBF (74).

Les cartes de perfusions servent à tenter de distinguer les zones ischémiques en les divisant en deux grandes catégories: la nécrose irréversible (infarctus) et la pénombre ischémique (à risque d'infarctus) (figure 4). La pénombre ischémique est un état de perte de fonction neuronale pouvant être restauré s'il y a une reconstitution rapide de perfusion cérébrale normale. Les cartes de MTT, CBF, TTP et Tmax sont généralement utilisées pour estimer la pénombre. Malgré son utilisation répandue, le Tmax est plus sensible que le TTP à la sélection

de l'AIF (79). La réduction de CBV est classiquement utilisée pour identifier le tissu déjà infarcté alors que le recrutement de collatérales leptoméningées, protégeant de l'infarctus, est associé à une élévation du CBV (74). Certains auteurs utilisent également le CBF pour identifier les zones d'infarctissement irréversibles (80). En pratique courante, l'interprétation des cartes est souvent qualitative quoique la quantification permet théoriquement une meilleure fidélité interobservateur et de s'affranchir du problème d'oligémie bénigne ne contribuant pas à des déficits fonctionnels et pouvant surestimer la pénombre (76). Cependant, il n'y a pas de commun accord sur les paramètres optimaux à utiliser quoique les récentes études sur le traitement de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu ont proposé des seuils quantitatifs stricts. Ces derniers sont basés sur la même plateforme logicielle commerciale (RAPID (iSchemaView, Golden, Colorado, États-Unis)) soit un Tmax > 6 secondes pour la pénombre (80, 81) et une réduction du débit sanguin relatif de 30 % par rapport au côté sain controlatéral pour l'infarctus (80). Ces valeurs n'ont pas été étudiées dans le vasospasme cérébral.

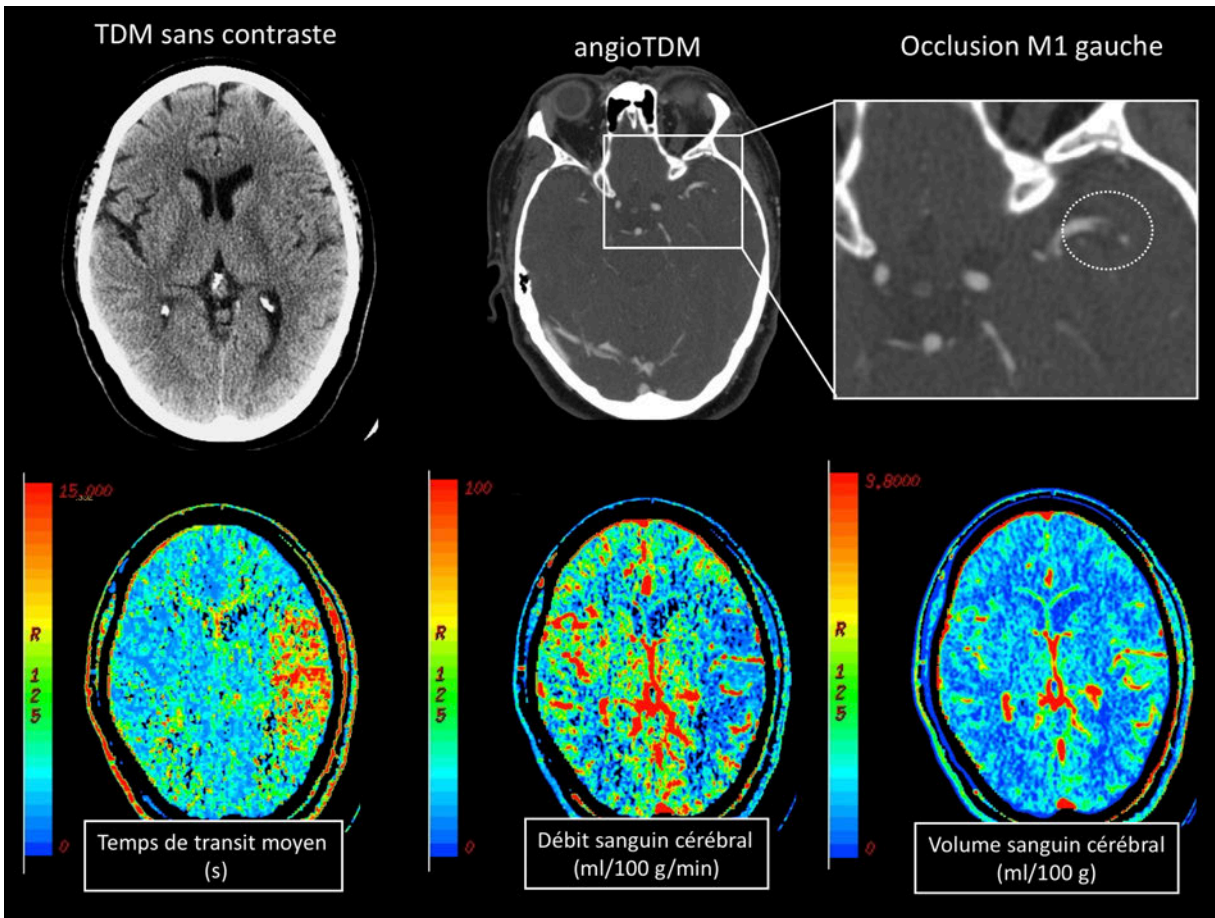


Figure 4. Exemple de carte de perfusion dans un contexte d'accident vasculaire cérébral aigu clinique par occlusion du segment M1 gauche de l'artère cérébrale moyenne gauche. Prolongation du temps de transit moyen couplé à une diminution du débit sanguin cérébral dans le territoire sylvien suggérant une pénombre avec recrutement compensatoire de collatérales leptoméningées démontré par une légère élévation du CBV. Ce patient a bénéficié de thrombolyse intraveineuse avec récupération clinique rapide. Une IRM avec séquence de diffusion réalisée 24 heures plus tard (non illustrée) a démontré l'absence d'infarctus cérébral dans le territoire sylvien gauche.

Dans le contexte de vasospasme cérébral, l'augmentation du temps de transit moyen et la réduction du débit sanguin cérébral seraient les paramètres les plus sensibles pour identifier le vasospasme et prédire l'apparition de lésions ischémiques retardées (82-85). Les paramètres seuils les plus optimaux selon la littérature pour la prédiction de vasospasme ou ischémie cérébrale retardée varient entre temps de transit moyen > 5.0 à 6.4 secondes et débit sanguin cérébral < 24 à 44.3 mL/100 g/min(82-84, 86). Il n'y a cependant pas de paramètre seuil accepté (73). À noter que la TDM de perfusion est insensible au vasospasme léger (10).

Les études d'exactitude diagnostique pour la TDM de perfusion sont plus difficilement réalisables par rapport à l'angiotomodensitométrie compte tenu de l'absence d'étalon d'or. En effet, l'angiographie par cathéter n'évalue que le spasme macrovasculaire alors que les cartes de perfusion évaluent à la fois le vasospasme macrovasculaire et l'atteinte microvasculaire (13, 87). Toutefois la plupart des études ont tout de même utilisé l'angiographie par cathéter comme standard de référence. Une méta-analyse faite au même moment que celle décrite ci-haut pour l'angiotomodensitométrie a inclus 3/10 articles retrouvés après une recherche systématique. Les résultats agrégés démontraient une sensibilité de 74%, spécificité de 93%, rapport de vraisemblance positif (*positive likelihood ratio*) de 19.3 et négatif (*negative likelihood ratio*) de 0.2 (13). L'exactitude diagnostique (*accuracy*) était calculée à 97 +/- 3%. Les mêmes potentiels de biais que pour l'angiotomodensitométrie ont été identifiés dans ces études.

Une étude plus récente incluant 96 patients a évalué la prédiction de l'ICR par TDM perfusion plutôt que d'utiliser la présence de vasospasme en angiographie conventionnelle. Dans cette étude la TDM perfusion, évaluée à la fois de façon qualitative et quantitative, a permis d'ajouter des données pronostiques, quoiqu'imparfaites. Par exemple, les valeurs de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative pour la prédiction de déficits neurologiques permanents étaient respectivement de 78%, 66%, 53% et 86% alors que pour la détection de nouveaux infarctus ces valeurs étaient de 88%, 59%, 32% et 96%. Il est important de noter que des déficits perfusionnels peuvent être présents sans que ceci n'évolue vers une atteinte fonctionnelle ou un infarctus (déficit perfusionnel sans conséquence dans 34 et 41% respectivement pour ces deux issues) ce qui peut limiter l'application de cette technologie dans la prise en charge courante (83). Les mêmes auteurs ont par la suite réalisé une nouvelle

méta-analyse en 2014 en ciblant l'ICR comme issue primaire. Quatre études, dont la précédente, ont pu faire partie de la méta-analyse. Les résultats agrégés de sensibilité et spécificité étaient respectivement de 0.84 (0.70– 0.95) et 0.77 (0.66 – 0.82) pour la détermination de l'ischémie cérébrale retardée (88). Il faut cependant encore une fois noter des risques de biais détectés par l'outil QUADAS ainsi que des définitions variables à la fois de l'ICR et des seuils pour considérer l'étude perfusionnelle comme anormale (88).

Les données sur la fidélité interobservateur sont plus rares, mais les valeurs rapportées sont plus élevées que pour l'angiotomodensitométrie, variant de 0.771 (87) à un agrément parfait dans une étude (10, 87). Cette meilleure concordance interobservateur par rapport à l'angioTDM a également été observée pour l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu (89).

La combinaison angioTDM/perfusion a été jugée plus rentable que le doppler transcrânien dans une étude coût-efficacité (90).

Quoiqu'à première vue attrayante, la tomodensitométrie de perfusion souffre de plusieurs limitations. Un désavantage de ce type d'étude est la dose de radiation supplémentaire en particulier lors d'examen répétés chez le même patient. Cependant, l'utilisation de techniques faibles doses semble fournir des informations suffisantes (87). Un autre désavantage important est la variabilité interappareil et interlogiciel limitant la validité externe des études uni centriques (91, 92). Une façon de limiter ce problème est l'utilisation de valeurs relatives (ratio avec le côté controlatéral) plutôt qu'absolues quoique cette approche est moins appropriée dans le cas de pathologies potentiellement multifocales et bilatérales, tel le vasospasme (82). La couverture cranio-caudale limitée peut également limiter le volume d'exploration. Un autre obstacle est la potentielle difficulté d'interprétation du débit sanguin cérébral sans information sur le métabolisme cérébral puisque l'extraction d'oxygène peut notamment compenser une baisse de perfusion cérébrale limitant ainsi l'impact fonctionnel (29). Compte tenu de l'acquisition sur plusieurs secondes, il s'agit d'une technique sensible aux artefacts de mouvements quoique des algorithmes existent pour atténuer ce problème (76). Finalement, des cas de discordance entre les anomalies perfusionnelles et les lésions ischémiques apparaissant au suivi ont été notés (30).

Aucune étude n'a évalué l'impact des décisions cliniques basées sur les résultats de TDM de perfusion ce qui limite son application en dehors d'études cliniques (73).

D'autres techniques d'imagerie de perfusion sont disponibles en médecine nucléaire incluant les techniques de SPECT (Single-photon emission CT) et PET (positron emission tomography), mais sont moins accessibles ou facilement réalisables chez des patients aux soins intensifs. La tomographie assistée par ordinateur au Xénon est également moins accessible.

1.5.6 Autres modalités

La spectroscopie proche infrarouge est une technique non invasive permettant de mesurer la saturation en oxygène tissulaire, permettant d'obtenir une mesure indirecte de la perfusion cérébrale (6). Certaines modalités invasives nécessitant l'insertion d'une sonde au sein du parenchyme cérébral permettent d'évaluer divers aspects du métabolisme, généralement de façon continue : la débitmétrie par thermodilution permet d'évaluer le débit sanguin cérébral, l'oxymétrie cérébrale directe évalue la pression partielle d'oxygène et la microdialyse la concentration extracellulaire de plusieurs métabolites (glutamate, lactate, etc.) (6). Toutes ces techniques n'échantillonnent qu'une région très limitée du parenchyme cérébral et pourraient être faussement négatives si la région étudiée n'est pas impliquée dans le vasospasme (6). Certains auteurs proposent l'utilisation de la TDM de perfusion pour guider le positionnement de ce type de sonde dans une région démontrant des anomalies perfusionnelles (93) quoiqu'il n'existe pas de données probantes supportant cette approche.

1.5.7 Angiographie cérébrale

L'étalon d'or demeure l'angiographie cérébrale par soustraction numérique en raison de sa résolution spatiale et temporelle inégalée. Cependant compte tenu de la disponibilité de modalités moins invasives elle demeure généralement utilisée principalement chez les patients où une angioplastie est considérée, souvent en deuxième ligne d'une autre modalité de dépistage. Toutefois, les pratiques varient d'une institution à l'autre, incluant jusqu'à 25 % des centres utilisant de façon routinière l'angiographie cérébrale comme modalité primaire de dépistage (66, 94). Une étude a démontré que l'utilité de l'angiographie cérébrale chez des patients asymptomatiques était douteuse puisque malgré la détection de vasospasme angiographique, aucune instance d'ischémie cérébrale retardée n'a été rencontrée dans ce groupe (94). De plus, la seule complication thromboembolique cliniquement significative de cette série a été rencontrée chez un patient asymptomatique (94).

1.6 Ischémie cérébrale retardée

1.6.1 Pathophysiologie

Selon une revue récente du sujet, l'ischémie cérébrale retardée surviendrait dans 30-40% des hémorragies sous-arachnoïdiennes (30). La période à risque varie parmi les études, mais est généralement considérée comme débutant au jour 3 (95), étant à risque maximal autour des jours 4 à 12 (29) et s'étendant jusqu'à 21 jours post-ictus (44). Les lésions ischémiques survenant dans ce contexte ont deux patrons généraux : isolées et à proximité du site de rupture anévrysmale vs multifocales incluant une atteinte sous-corticale et fréquemment à distance du site de rupture (96). Quoique l'emphase jusqu'à ce point a été sur le vasospasme, présumant un rôle important dans la genèse de lésions ischémiques retardées, la conception actuelle est que ces dernières résultent d'une pathophysiologie beaucoup plus complexe. En effet, la dissociation parfois observée entre la survenue de lésions ischémiques et l'absence de corrélation anatomique avec le vasospasme ainsi que l'échec de plusieurs études visant le traitement du

vasospasme questionnent la simple relation de causalité entre vasospasme et ischémie cérébrale retardée (6, 19, 30).

La théorie actuelle pour expliquer une mauvaise évolution clinique suivant l'hémorragie sous-arachnoïdienne est une interaction complexe entre l'hémorragie initiale et ses effets sur le cerveau, suivie d'une atteinte neurologique retardée qui est probablement en partie secondaire au vasospasme cérébral. Cependant, l'étiologie de l'ischémie cérébrale retardée, auparavant principalement attribuée au vasospasme, est probablement beaucoup plus complexe et implique d'autres phénomènes brièvement décrits plus bas (19, 30) (figure 5).

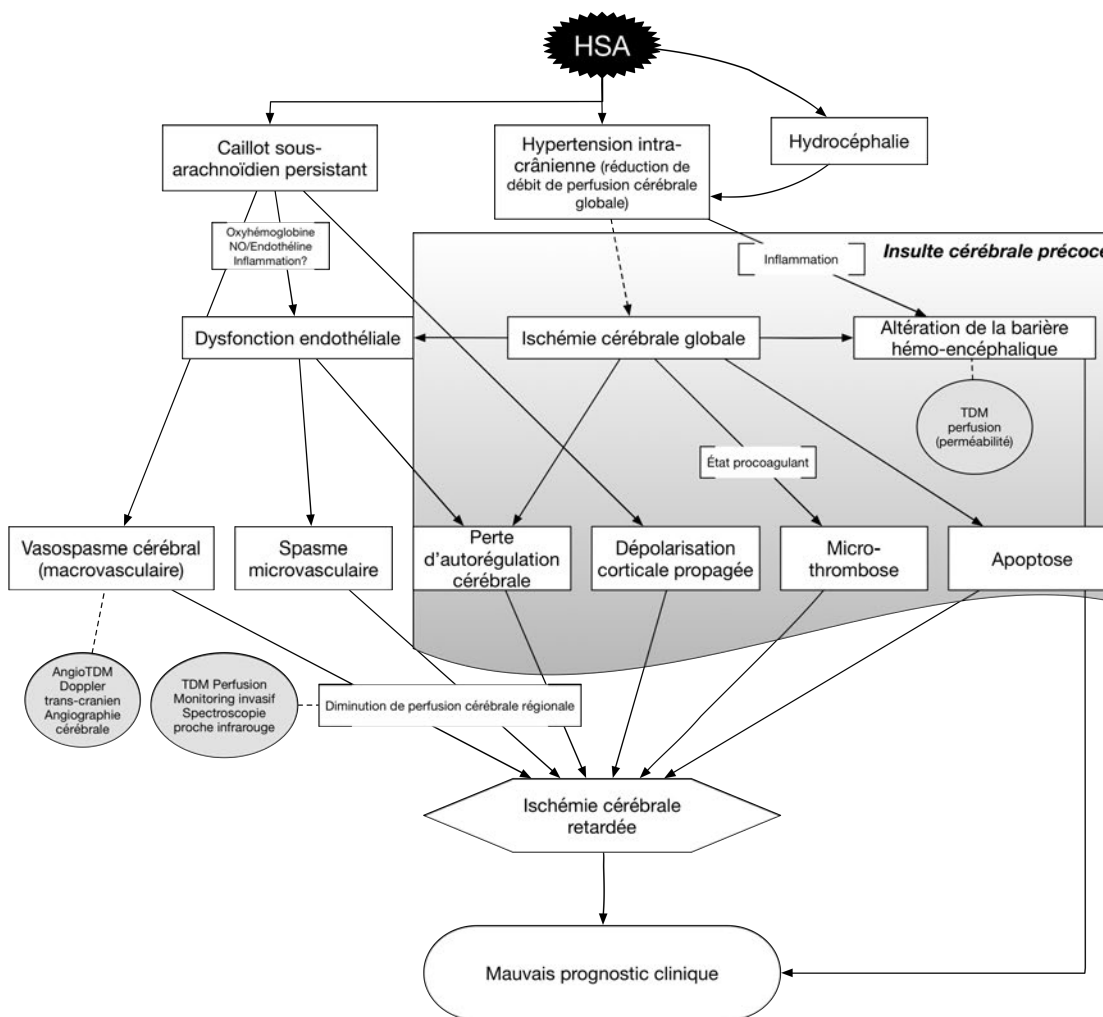


Figure 5. Conception actuelle de l'ischémie cérébrale retardée

Des données suggèrent qu'une insulte cérébrale précoce a lieu dans les premières 72 heures suivant l'ictus, période précédant l'apparition du vasospasme, connue pour les Anglo-saxons sous le terme de *early brain injury* (30). Ceci inclut notamment l'hypertension intracrânienne hyper aiguë suivant l'hémorragie initiale, pouvant dépasser la pression de perfusion cérébrale, menant ainsi à des changements ischémiques de sévérité et réversibilité variables pouvant conduire à l'œdème cérébral (30). Ceci peut se manifester cliniquement par l'altération de l'état de conscience ou une syncope inaugurale, ce phénomène corrèle d'ailleurs avec un mauvais

pronostic (mortalité et issue fonctionnelle) (97, 98). L'hydrocéphalie peut également contribuer à l'insulte cérébrale précoce en augmentant la pression intracrânienne (19, 30). L'ischémie cérébrale globale mène par la suite à une cascade de processus incluant l'apoptose et l'œdème cérébral pouvant mener à des lésions cérébrales retardées (30, 98). Puisque l'atteinte ischémique globale peut être rencontrée dans d'autres contextes que l'hémorragie sous-arachnoïdienne, d'autres facteurs sont probablement également en cause dans l'insulte cérébrale précoce telle la présence de sang dans les espaces sous-arachnoïdiens, rapportée comme étant toxique pour le parenchyme cérébral (98, 99).

Une application de la tomodensitométrie de perfusion est l'évaluation de la perméabilité de la barrière héméo-encéphalique résultant de l'insulte cérébrale précoce décrite ci-haut. Il s'agit d'une extension de l'acquisition standard décrite ci-haut en ajoutant des acquisitions aux 1-15 secondes sur 2-3 minutes supplémentaires permettant d'obtenir des paramètres quantitatifs de perméabilité (74). Le modèle mathématique le plus fréquemment utilisé est le modèle compartimental de Patlak, mais qui intègre des simplifications pouvant diminuer l'exactitude des paramètres obtenus (100). Un de ces paramètres est le *PS (permability surface area product)*, indiquant le flux unidirectionnel du produit de contraste du plasma vers l'espace interstitiel mesuré en ml/min/100 g de tissus (100). Le *PS* normal de l'iode, grosse molécule hydrophile ne croisant pas la barrière héméo-encéphalique, est nul (100). L'altération pathologique de la barrière héméo-encéphalique peut être quantifiée utilisant ce paramètre. À noter que les logiciels de post-traitement pour ce type d'acquisition ne sont pas disponibles chez tous les vendeurs de tomodensitométrie.

Puisque l'identification d'œdème cérébral peut être difficile par tomodensitométrie sans contraste (37), l'évaluation de la perméabilité de la barrière héméo-encéphalique par TDM de perfusion dans les premiers jours suivant l'ictus semble être une avenue intéressante pour l'identification de cette composante de l'insulte cérébrale précoce qui n'est pas actuellement étudiée en pratique clinique (36). Des petites séries chez des patients souffrant d'HSA et provenant du même centre suggèrent une valeur ajoutée de cette modalité dans la détection de l'œdème cérébral global (37), la prédiction de lésion ischémique retardée (38) et la prédiction d'une mauvaise issue clinique (36). Une autre étude n'a cependant pu confirmer ces résultats

(74). Il reste donc encore à démontrer la validité et fidélité de l'imagerie de perméabilité dans ce contexte avant que cette technique puisse intégrer la pratique courante.

D'autres phénomènes observés et pouvant également contribuer à l'ischémie cérébrale retardée incluent le spasme et la thrombose micro vasculaire de même que la dépolarisation corticale propagée (6, 30). La dépolarisation corticale propagée est un désordre de l'électrophysiologie neuronale. Celle-ci est rencontrée dans plusieurs pathologies cérébrales outre l'hémorragie sous-arachnoïdienne (migraines, épilepsie, traumatismes crâniens) et serait secondaire à une perturbation de l'environnement cellulaire neuronal à l'origine d'une excitotoxicité induite par le glutamate (101). Ceci entraîne une vague d'excitation neuronale se propageant à une vitesse d'environ 2-6 mm par minute et suivie d'une perte prolongée de fonction neuronale. Ces phénomènes provoquent du vasospasme microvasculaire pouvant aggraver l'insulte initiale et contribuer à l'ischémie, générant ainsi un cercle vicieux (19, 30, 101).

Un mécanisme pouvant également être impliqué dans la survenue de lésions ischémiques tardives est l'altération de profil des micro-ARN dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Les micro-ARN sont des courts segments non codants d'ARN impliqués dans la régulation post-transcriptionnelle de l'ARN messager. Ces derniers participent à la régulation de l'apoptose et sont présumés être activés par l'hémorragie sous-arachnoïdienne (102). Ils ont des cibles intracellulaires, mais sont transportés dans le milieu extracellulaire par des exosomes où ils peuvent être dosés dans le LCR. Une étude récente a démontré une modification de profils des micro-ARN chez des patients avec hémorragie sous-arachnoïdienne et ischémie cérébrale retardée suggérant leur rôle comme médiateur dans cette pathologie (102).

1.6.2 Définition

Un panel d'experts internationaux a établi une définition de l'ischémie cérébrale retardée pouvant être utilisée pour la recherche (29). L'emphase est mise sur une définition pragmatique

sans suggérer de pathophysiologie précise. Selon cette définition les critères de jugement auraient les deux composantes suivantes:

1. un infarctus cérébral identifié par imagerie (TDM ou IRM), ou prouvé par autopsie, après exclusion d'infarctus reliés à une procédure;
2. une détérioration clinique causée par l'ICR.

Parmi ces deux éléments, les auteurs préconisent l'utilisation de l'infarctus cérébral visualisé en TDM ou IRM comme critère de jugement primaire compte tenu de la meilleure fidélité interobservateur, la capacité à identifier ceci chez des patients inconscients, et du caractère plus objectif de cette trouvaille. Il est également à noter que des atteintes ischémiques peuvent être présentes sans symptômes (« ischémie silencieuse »), limitant la valeur de la composante clinique (65).

Compte tenu du diagnostic clinique complexe de la détérioration clinique secondaire à l'ICR, nécessitant l'exclusion de plusieurs diagnostics alternatifs, les auteurs présument que la fidélité interobservateur est probablement faible (29). Ainsi, le terme favorisé par les auteurs de « détérioration clinique causée par l'ICR » devrait être une issue secondaire. Ce dernier est défini comme étant la survenue d'un déficit neurologique focal ou une diminution d'au moins 2 points sur l'échelle de coma de Glasgow pour une durée minimale de 1 heure, à distance du traitement de l'anévrisme sans autres causes identifiées cliniquement, par imagerie ou tests de laboratoires (29).

Il est à noter que bien que le vasospasme peut être utilisé comme issue secondaire en recherche, il ne doit pas se substituer à l'ischémie cérébrale retardée (29) compte tenu de la relation imparfaite entre ces deux entités.

Témoignant de la complexité du sujet, Sanelli et al. proposent également une définition en trois niveaux mettant de l'avant la définition décrite ci-haut, mais intégrant de façon supplémentaire

en seconde et troisième importance le vasospasme, l'imagerie de perfusion et le monitoring invasif (95).

1.6.3 Diagnostic différentiel

Un diagnostic différentiel important est l'ischémie iatrogène post-procédurale (soit chirurgicale ou endovasculaire) en raison de la manipulation artérielle (30) et ceci nécessite une attention particulière à l'imagerie post-traitement initiale, idéalement effectuée entre 24-48 heures après la procédure (29). Une attention doit également être portée à ne pas confondre des hypodensités secondaires aux trajets d'anciens cathéters de dérivation ventriculaire ou la présence d'hématomes intraparenchymateux subaigus à chroniques (29).

1.7 Prise en charge du vasospasme et ischémie cérébrale retardée

1.7.1 Prophylaxie

Globalement, il y a eu une amélioration de la mortalité secondaire à l'HSA dans les deux dernières décennies (103). Ceci semble être relié notamment au traitement précoce des anévrismes rompus, le traitement diligent de l'hydrocéphalie et de l'ischémie cérébrale retardée principalement par la nimodipine (30, 31).

Tel que discuté ci-haut, la pathophysiologie du vasospasme implique probablement plusieurs cascades moléculaires. De plus, plusieurs stratégies pharmacologiques ont été testées par le passé, certaines ayant un effet sur le vasospasme cérébral, mais la plupart sans effet sur la survenue d'ischémie cérébrale retardée ou sur le pronostic global (30). Malgré le fait de plus en plus apparent que le vasospasme n'explique qu'une proportion de l'ischémie cérébrale retardée, une proportion significative (54%) des répondants au sondage cité plus haut institue tout de même un traitement basé simplement sur la découverte d'un vasospasme à l'imagerie (66).

La pierre angulaire de la prophylaxie du vasospasme demeure actuellement la nimodipine orale, et l'euvolémie (6, 31, 70). La nimodipine, un bloqueur de canaux calciques, a été approuvée en 1988 par le FDA américain après avoir conclu que ce médicament améliorait les complications ischémiques et le pronostic global malgré plusieurs études démontrant l'absence d'effet sur le vasospasme (19, 30, 31). Son mécanisme d'action demeure inconnu à ce jour. Une méta-analyse Cochrane a démontré son utilité (104).

Plusieurs efforts ont été récemment faits afin de cibler d'autres mécanismes induisant l'ICR et résultant de l'insulte cérébrale initiale décrite ci-haut. Plusieurs traitements médicaux ont démontré une efficacité à traiter le vasospasme, mais sans effet sur l'ischémie cérébrale retardée et sur le pronostic global (19, 30, 31). Un facteur confondant est le potentiel d'instabilité hémodynamique associée à ces traitements pouvant contribuer à des lésions ischémiques cérébrales (30). Un exemple est le Clazosentan, un bloqueur des récepteurs à

l'endothéline, qui a démontré dans des études randomisées son efficacité à réduire le vasospasme, mais sans altération significative des lésions ischémiques ni de la morbi-mortalité globale (105, 106). D'autres vasodilatateurs prometteurs dans le traitement du vasospasme cérébral post-HSA incluent le Fasudil, un inhibiteur RhoA/Rho kinase (ROCK) ainsi que le Cilostazol, un inhibiteur du phosphodiesterase 3 (30).

D'autres interventions pharmacologiques incluant l'aspirine, le magnésium et les statines n'ont pu démontrer d'effet sur les issues cliniques dans le contexte d'hémorragie sous-arachnoïdienne et d'ischémie cérébrale retardée (31, 70).

L'accélération de la dispersion de l'hémorragie dans les espaces sous-arachnoïdiens, soit par drainage lombaire ou injection intrathécale de fibrinolytique, a montré des résultats prometteurs, mais doit encore être confirmée par d'autres études compte tenu de failles méthodologiques dans les études à ce sujet (30, 107-109).

L'angioplastie prophylactique n'a pas été démontrée comme utile dans une étude randomisée (110).

1.7.2 Vasospasme clinique (symptomatique)

Face à des symptômes attribuables à l'ischémie cérébrale retardée, la première ligne de traitement du vasospasme est généralement l'augmentation hémodynamique afin d'améliorer la pression de perfusion cérébrale voire une diminution du rétrécissement artériel par un effet transluminal direct sur le vasospasme (31). Ce traitement n'a jamais fait l'objet d'une étude randomisée, mais la réponse clinique rapide habituellement observée en pratique a justifié son utilisation depuis des décennies. Cependant, une étude randomisée récente arrêtée prématurément questionne le bénéfice de cette approche et met en relief un risque non négligeable d'effets adverses sérieux (111). Historiquement le traitement était basé sur le triple

H (hémodilution, hypervolémie et hypertension) alors que l'euvolémie et l'hypertension sont maintenant les approches favorisées (6, 31).

L'angioplastie comme traitement du vasospasme cérébral a été décrite initialement par le russe Zubkov en 1983 (112). Le traitement endovasculaire est généralement réservé aux patients sans amélioration clinique rapide après l'augmentation hémodynamique et chez qui il n'y pas d'infarctus irréversible (6, 70). L'intervention consiste généralement à l'angioplastie au ballonnet des segments proximaux atteints et/ou l'injection intra-artérielle de vasodilatateur, cette dernière approche ayant comme désavantage une courte durée d'action et une efficacité limitée dans la phase plus chronique du vasospasme (31, 32). Au moins deux études suggèrent de traiter urgemment les patients souffrant de vasospasme clinique afin d'améliorer l'efficacité clinique (113, 114). L'angioplastie est efficace à renverser le vasospasme angiographique cependant la traduction clinique sous forme d'une amélioration de l'issue globale est moins certaine (115). Au moins une étude conteste la supériorité de cette procédure par rapport au traitement médical (32). Encore une fois, ceci contribue à questionner la relation entre le vasospasme et l'ischémie cérébrale retardée (19). Des séries rétrospectives plus récentes (116, 117) démontrent cependant de meilleurs résultats angiographiques et cliniques que les séries plus anciennes, mais ce type d'étude est sujet à un risque de biais plus élevé. Le risque de complication sévère incluant la rupture artérielle atteint jusqu'à 5 % (110) quoiqu'une série plus récente a démontré une fréquence moins élevée à 1 % (116).

Des modalités de traitement de dernière ligne en cas d'échec des traitements ci-haut incluent l'augmentation pharmacologique ou mécanique du débit cardiaque ainsi que l'administration intrathécale de vasodilatateurs (6, 70). Ces approches sont expérimentales sans données robustes quant à leur efficacité clinique (6).

1.8 Conclusion

Depuis les descriptions initiales du vasospasme cérébral, incluant les constatations de Ecker et Riemenschneider, les hypothèses pathophysiologiques ainsi que les approches thérapeutiques se sont succédé avec cependant peu d'efficacité clinique prouvée dans la prévention de l'ICR sauf pour la nimodipine. La causalité directe entre l'hémorragie sous-arachnoïdienne, le vasospasme et l'ischémie cérébrale retardée est remise en doute au profit d'une pathophysiologie multifactorielle et beaucoup plus complexe. Malgré ceci, l'emphase sur l'identification du vasospasme et son traitement demeure ancrée dans la pratique clinique courante jusqu'à ce jour.

Chapitre 2. Test diagnostique : au-delà de l'exactitude

2.1 Introduction

Les examens diagnostiques peuvent servir au diagnostic, dépistage ou évaluation thérapeutique (118). De façon générale, deux paramètres importants sont utilisés pour juger un test diagnostique : la validité et la précision. La validité réfère à l'absence d'erreur systématique (biais). La validité se divise en deux sous-types soit la validité interne (*accuracy*) qui renvoie à l'exactitude du test dans la population étudiée et la validité externe qui spécifie la généralisation du test à d'autres populations (118). La validité interne est typiquement évaluée par les paramètres de sensibilité et spécificité (118).

Un autre aspect de la performance des tests diagnostiques est la précision (118). À noter ici qu'il existe une certaine confusion dans les termes utilisés d'autant plus que la traduction française n'est pas toujours optimale. Le terme reproductibilité est souvent utilisé pour qualifier la précision d'un test diagnostique quoique certains auteurs préconisent d'autres termes tels fidélité, agrément et justesse (18, 118). Kottner et al font la distinction entre les termes fidélité (*reliability*) et agrément (*agreement*) (18). La fidélité est définie comme le ratio de la variabilité entre les sujets ou objets de l'étude par rapport à la variabilité de toutes les mesures de l'échantillon (18). La fidélité réfère donc à la capacité d'une mesure de différencier entre des sujets ou objets (18). L'agrément est le degré avec lequel les mesures (score, gradation) sont identiques (18). L'évaluation de l'agrément et fidélité est particulièrement importante lorsque la possibilité d'une variabilité des données dépend surtout de l'observateur plutôt que du sujet d'une étude (119). À noter que dans la majorité des articles scientifiques, les termes fidélités et agréments sont utilisés de façon interchangeable.

En 2011, Kottner et al (18) dénoncent la présence courante de plusieurs lacunes dans l'évaluation de la fidélité (*reliability*) et l'agrément (*agreement*) au sein de la littérature médicale actuelle. Le constat principal est que les données de fidélité et d'agrément intra- et interobservateur sont souvent incomplètes et inadéquates. Une ligne de conduite (*GRRAS* :

Guidelines for Reporting Reliability and Agreement Studies) relevant 15 problèmes courants est proposée comme canevas pour les études visant à étudier cet aspect des tests diagnostiques (18).

Il existe des circonstances où la vraie valeur d'un test n'est pas connue soit par absence d'étalon d'or ou le fait que ce dernier est difficile à réaliser, par exemple parce qu'il est invasif (120, 121). Dans une telle circonstance, il n'est pas possible d'obtenir des valeurs de validité interne (sensibilité et spécificité) pour chaque observateur. Il demeure cependant pertinent de quantifier la variabilité dans les mesures entre les observateurs. Cependant, l'agrément interobservateur ne doit pas être utilisé comme un substitut à une mesure de validité interne. Certaines approches ont été préconisées pour contrer l'absence d'étalon d'or, substituant ce dernier par un consensus d'experts (122).

Généralement, la variabilité entre deux mesures peut dépendre de l'observateur, du sujet, de l'examen lui-même et des conditions d'évaluation (118). Par exemple, dans le cas de l'évaluation du vasospasme par angioTDM, les sources potentielles de variabilité pouvant entrer en compte sont les suivantes (118, 123):

1. La variabilité intraobservateur lors de l'estimation visuelle du degré de sténose du calibre d'une artère;
2. La variabilité interobservateur;
3. La variabilité interétude due à la répétition de l'examen d'angioTDM (par exemple, variation dans la concentration d'iode intra-artérielle, dose de radiation et qualité d'image);
4. La variabilité interinstrument si les deux examens sont effectués sur des appareils tomodensitométriques différents;
5. La variabilité biologique en dehors de la pathologie pouvant potentiellement influencer le calibre des artères intracrâniennes (par exemple débit cardiaque, pression intracrânienne);

En pratique clinique, la variabilité intra- et interobservateur sont les paramètres les plus souvent mesurés. L'évaluation intraobservateur, aussi appelée test-retest, doit généralement être espacée dans le temps pour éviter l'effet d'apprentissage qui pourrait biaiser les résultats si la deuxième

observation est trop rapprochée par rapport à la première (123, 124). L'évaluation interobservateur doit être effectuée de façon indépendante, sans communication entre les observateurs ni accès au test de référence (18, 124).

Plusieurs méthodes statistiques existent pour évaluer la fiabilité et l'agrément (tableau V) (18, 119). Celles-ci dépendent du type de variable (nominale, ordinale, continue), de la technique d'échantillonnage (aléatoire, consécutive ou de convenance) et du traitement de l'erreur systématique et aléatoire (18, 119).

Tableau V. Méthodes statistiques pour l'analyse d'études de fiabilité et agrément
(adapté de Kottner et al (18))

Type de variables	Fidélité (<i>reliability</i>)	Agrément (<i>agreement</i>)
Nominale	Statistiques kappa	Proportion d'agrément Proportion d'agrément spécifique
Ordinale	Corrélation intraclass (<i>ranked intraclass correlation</i>) Matrice de coefficients de kappa Kappa pondéré (<i>weighted kappa</i>)	Proportion d'agrément Proportion d'agrément spécifique
Continue	Coefficient de corrélation intraclass (<i>intraclass correlation coefficient (ICC)</i>)	Proportion d'agrément (intervalle) Proportion d'agrément spécifique (intervalle) Erreur type de la mesure Coefficient de variation Méthode de Bland-Altman

2.2 Reproductibilité pour variable quantitative (continue)

Pendant longtemps, la régression linéaire a été utilisée pour estimer la variabilité intra- et interobservateur en calculant le coefficient de corrélation de Pearson et testant l'hypothèse nulle d'absence de relation linéaire. Cependant ce test a pour but d'évaluer la force d'association linéaire entre deux variables continues et non pas l'association entre deux mesures de la même variable (par le même observateur ou par des observateurs différents). Dans ce dernier scénario,

cette dernière situation tend de façon inhérente à démontrer une forte association linéaire (123, 125) et ne permet pas l'évaluation concrète de la variabilité qui est plutôt représentée par le degré de dispersion autour de la ligne d'égalité avec pente =1 et ordonnée à l'origine =0 (125).

Devant ce problème, Bland et Altman ont proposé une nouvelle approche en 1986 et qui demeure la plus utilisée à ce jour (125). Cet article figure toujours comme l'article le plus cité du journal Lancet avec près de 30 000 citations lors de la rédaction de ce manuscrit. En résumé, cette méthode compare la dispersion des différences entre deux observations autour de la moyenne des deux observations, présupposant qu'il n'y a pas de standard de référence. Un graphique typique démontre la différence en pourcentage entre les deux observations en ordonnée et la moyenne des observations en abscisse, un nuage de point autour d'une droite horizontale continue démontrant l'absence de différence et 2 lignes pointillées parallèles à cette dernière démontrant les *limites de l'agrément*. Selon Bland et Altman, compte tenu de la nature généralement aléatoire de la variabilité, la distribution de la différence entre les mesures est le plus souvent normale (123). Ainsi, on peut supposer que 95 % des différences sont placées dans un intervalle de 1.96 déviation standard appelé *limites de l'agrément*. Ces limites sont aussi appelées coefficient de répétabilité ou plus petite différence détectable. Une différence observée devra être plus grande que le coefficient de répétabilité pour être considérée réelle et non pas le fruit de la variabilité intra- ou interobservateur. Les résultats de l'analyse de Bland-Altman incluent également le biais, qui est la moyenne des différences, cette valeur pouvant être 0 lors d'une erreur purement aléatoire ou positive/négative en présence d'un biais, soit une erreur systématique.

À noter que lors d'une étude interobservateur où l'évaluation intraobservateur est également réalisée, il est généralement admis que la première série d'observations doit être utilisée plutôt qu'une moyenne des deux observations puisque cette dernière approche augmenterait la précision de la mesure, sous-estimerait la variabilité interobservateur et ne serait pas représentative de la pratique clinique courante où une seule mesure est généralement effectuée (123).

Certaines limitations sont décrites avec la méthode de Bland-Altman. La méthode est limitée à l'évaluation d'une paire d'observateurs à la fois, elle devient prohibitive lorsque le nombre

d'observateurs augmente (119). Certaines assumptions de cette méthode ne sont pas toujours rencontrées en pratique. En effet, il y a une possibilité que les différences entre les observations ne suivent pas une loi normale s'il y a une interaction entre le sujet et l'observateur. De plus, on présume que la moyenne des observations est un substitut à la vraie valeur ce qui n'est pas toujours le cas (par exemple s'il y a beaucoup de variation entre les observations) (119).

Gwet (119) propose plutôt d'utiliser la méthode de Bland-Altman comme une technique exploratoire dans l'analyse préliminaire des données et suggère l'utilisation du coefficient de corrélation intraclasse. La description de cette technique statistique comparant la variation entre les sujets et les observateurs, basée sur l'analyse de variance (ANOVA), dont plusieurs variantes existent, est au-delà des visées de ce mémoire. À noter finalement que la catégorisation d'une variable continue n'est pas souhaitée ce qui diminue la puissance statistique (18).

Contrairement à l'évaluation de variables qualitatives, qui seront décrites plus bas, les techniques statistiques ne corrigent pas pour la possibilité d'agrément par la chance puisqu'il est peu probable que deux mesures soient exactement égales en utilisant une échelle de réponse continue.

2.3 Reproductibilité pour variable qualitative (nominale ou ordinale)

2.3.1 Échelle nominale (incluant dichotomique)

La méthode la plus simple est d'évaluer avec un tableau de contingence (2 x 2) la paire de concordances entre les observateurs ce qui permet de produire le pourcentage total d'agrément. Cependant, cette valeur est rarement utilisée étant donné qu'elle ne permet pas de spécifier la concordance entre les observations positives et négatives. L'utilisation du pourcentage d'agrément spécifique pour les observations soit positive ou négative est plus instructive (123, 126).

Le pourcentage d'agrément ne prend cependant pas en compte la possibilité d'agrément dû au hasard quoique certains auteurs préconisent cette méthode dans le cas d'observations faciles à

classifier (127). En 1960, Cohen propose une correction pour l'agrément par la chance nommée coefficient kappa (128). Il s'agit de soustraire l'agrément attendu par la chance (p_a) de l'agrément total (p_0), le tout divisé par l'agrément maximal vrai attendu ($1-p_a$). Cette dernière valeur peut être obtenue en calculant le produit des totaux marginaux relatifs pour chaque cellule des paires concordantes du tableau de contingence et en additionnant ces dernières (123, 128).

$$k = \frac{p_0 - p_a}{1 - p_a}$$

Le coefficient varie entre -1 et 1, quoique les valeurs négatives sont difficilement interprétables et non utilisées en pratique (il s'agit d'un agrément pire qu'attendu pour la chance). Zéro (0) dénote l'absence totale d'accord interobservateur et 1 un accord inter observateur parfait. Le coefficient kappa est un index omnibus et renseigne sur l'agrément total (123, 126). Landis et Koch ont proposé en 1977 une classification arbitraire, mais fréquemment utilisée pour interpréter le coefficient kappa (tableau VI).

Tableau VI. Interprétation des valeurs kappa.

Kappa	Agrément en dehors de celui attendu par la chance (selon Landis et Koch (129))
< 0.00	Pauvre (<i>Poor</i>)
0.00-0.20	Léger (<i>Slight</i>)
0.21-0.40	Acceptable (<i>Fair</i>)
0.41-0.60	Modéré (<i>Moderate</i>)
0.61-0.80	Substantiel (<i>Substantial</i>)
0.81-1.00	Presque parfait (<i>Almost perfect</i>)

Cette échelle est cependant discutable et Kottner et al (18) propose plutôt d'établir *a priori* une valeur seuil appropriée pour le contexte clinique afin notamment de calculer la taille d'échantillon et interpréter les tests statistiques dans une étude d'agrément. D'autres approches existent. Par exemple, Fleiss suggère des catégories simplifiées incluant une de 0.4-0.75 (agrément intermédiaire à bon) et > 0.75 (excellent agrément) (130). Krippendorff suggère que la valeur minimale acceptable pour son coefficient alpha est de 0.677 (131). Les étalons décrits ci-haut sont souvent utilisés pour des coefficients autres que kappa même si initialement ils ont été conçus pour ces derniers (119).

Gwet illustre également le fait que l'erreur sur l'estimation d'une mesure de fidélité inter-observateur dépend non seulement du nombre de sujets, mais aussi du nombre de catégories et observateurs (l'erreur diminue avec l'augmentation du nombre de sujet, catégorie et observateur) (119). Il propose d'utiliser plutôt une méthode probabilistique d'étalonnage (119). Cette méthode permet notamment de pénaliser des études mal conçues avec une marge d'erreur trop grande, empêchant une surestimation d'un coefficient de fidélité simplement basé sur l'erreur statistique (119).

Une limitation importante du coefficient kappa, similaire au problème rencontré avec les valeurs prédictives dans l'évaluation de la validité interne, est sa dépendance par rapport à la prévalence d'une pathologie (120). Feinstein et Cicchetti décrivent deux principaux paradoxes. Le premier et le plus connu est le résultat d'un déséquilibre entre les totaux marginaux soit verticalement

ou horizontalement, ceci diminuera la valeur de kappa malgré une concordance totale élevée. Le second paradoxe provient d'une asymétrie dans le déséquilibre des totaux marginaux, la présence d'une asymétrie augmentant le coefficient kappa. Ces paradoxes peuvent limiter la comparaison d'études portant sur l'agrément interobservateur lorsque la pathologie a des prévalences différentes entre les études. Pour cette raison, une étude d'agrément utilisant le coefficient kappa devrait mentionner la prévalence de la pathologie (18, 122). Cicchetti et Feinstein suggèrent aussi de spécifier les valeurs d'agrément spécifiques (positif et négatif), ce qui est supporté par d'autres auteurs (122, 126). Cette interprétation est cependant disputée par Krippendorff qui estime plutôt que ces paradoxes sont principalement le résultat d'information insuffisante sur le phénomène à étudier au sein d'un échantillon en raison d'une faible variance (132).

2.3.2 Échelle ordinale

Dans un contexte à deux observateurs et plusieurs catégories, plus le nombre de catégories augmente, plus la valeur kappa aura tendance à diminuer en raison d'une plus haute probabilité de désaccord (122). Cependant, si une échelle ordinale est utilisée l'importance du désagrément peut être pondérée minimisant l'impact sur le coefficient kappa. Puisque la pondération peut être subjective et varier d'une étude à l'autre (pondération linéaire, quadratique, etc.), on recommande une technique standardisée pour la pondération des cellules du tableau de contingence (122).

Le kappa de Cohen ne s'applique qu'à une paire d'observateurs. Dans un contexte d'observateurs supérieurs à 2, le kappa de Fleiss est la méthode la plus utilisée (122), mais il existe plusieurs autres approches incluant les coefficients de Krippendorff, Gwet, Light, Conger dont la description dépasse les visées de ce mémoire (119, 133).

Chapitre 3. Méthodes

3.1 Introduction

Ce chapitre introduit le projet de recherche de ce mémoire. Il inclut des éléments supplémentaires à la méthodologie détaillée dans le chapitre 4 (article).

3.2 Objectifs

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la fidélité intra- et interobservateur pour l'identification de vasospasme modéré-sévère (rétrécissement artériel $\geq 50\%$) chez des sujets atteints d'hémorragie sous-arachnoïdienne spontanée.

Objectifs secondaires :

1. Étudier la fidélité intra- et interobservateur pour la recommandation d'augmentation de traitement médical basée sur les trouvailles à l'angiotomodensitométrie.
2. Étudier la fidélité intra- et interobservateur pour la recommandation d'angiographie cérébrale avec potentiel d'angioplastie basée sur les trouvailles à l'angiotomodensitométrie.
3. Étudier la fidélité intra- et interobservateur pour la gradation du vasospasme segment par segment (sur une échelle ordinale à 4 catégories) ainsi que l'identification de vasospasme modéré-sévère (dichotomisation de l'échelle ordinale avec un seuil de rétrécissement artériel de 50%) en angiotomodensitométrie.

3.3 Hypothèses

1. La fidélité intra- et interobservateur pour l'identification de vasospasme modéré-sévère (rétrécissement artériel $\geq 50\%$) en angiotomodensitométrie sera substantielle ($k > 0.6$) pour l'identification de vasospasme modéré-sévère pour l'ensemble des observateurs.

2. La fidélité intra- et interobservateur pour les recommandations de traitement basées sur les trouvailles à l'angiotomodensitométrie (augmentation de traitement médical et angiographie cérébrale avec potentiel d'angioplastie) sera substantielle ($k > 0.6$) pour l'ensemble des observateurs.

3. La fidélité intra- et inter-observateur pour la gradation du vasospasme segment par segment (sur une échelle ordinale à 4 catégories) ainsi que l'identification de vasospasme modéré-sévère (après dichotomisation de l'échelle précédente) en angiotomodensitométrie sera substantielle ($k > 0.6$).

3.3 Estimation de la sévérité du vasospasme

3.3.1 Choix de l'échelle

La revue systématique incluse dans le chapitre 4 (article) résume les différentes échelles historiquement utilisées pour définir la sévérité du vasospasme cérébral. Les valeurs seuils utilisées pour définir les catégories incluent : 25%, 30%, 50%, 60%, 75% et 99% (7, 9, 10, 15, 25, 134-142). Les bases pathophysiologiques pour décider des valeurs seuils ne sont pas données. Cependant, la valeur de réduction de diamètre de 50 % de diamètre est celle la plus fréquemment utilisée pour indiquer un effet hémodynamique, ce qui est corrélée à une diminution de perfusion cérébrale dans quelques études (30, 40, 42, 138, 143). Afin d'incorporer ce seuil, permettre l'utilisation d'une échelle similaire à celle utilisée dans une étude de concordance inter-observateur en angioTDM (10) et après consensus interdisciplinaire local, l'échelle suivante a été choisie :

1. Aucun vasospasme : absence de rétrécissement artériel
2. Vasospasme léger : rétrécissement artériel de 1-49 %
3. Vasospasme modéré : rétrécissement artériel de 50-74%
4. Vasospasme sévère : rétrécissement artériel $\geq 75\%$

Cette échelle de gradation sera utilisée pour l'évaluation segment par segment. Une sous-analyse est prévue en dichotomisant les catégories en aucun-léger vasospasme (rétrécissement 0-49%) vs vasospasme modéré-sévère (rétrécissement 50-100%).

Pour l'évaluation globale du vasospasme par patient (première question parmi les trois questions principales de l'article), l'utilisation de l'échelle dichotomisée décrite ci-haut a été choisie, soit la présence d'un rétrécissement modéré-sévère ($\geq 50\%$) sur au moins un segment artériel par patient.

Toutes les estimations seront faites en utilisant l'angiotomodensitométrie comme modalité d'évaluation.

3.3.2 Estimation du rétrécissement artériel

Dans la vaste majorité des études, l'estimation du diamètre de sténose est faite en utilisation la réduction du diamètre. La majorité des études utilisent une estimation visuelle (eyeballing), d'autres études mesurent manuellement le rétrécissement. Puisqu'en pratique courante la majorité des radiologues de notre institution utilisent une estimation visuelle et qu'il s'agit de la technique la plus fréquemment utilisée dans la littérature, cette dernière a été choisie.

Différents référentiels ont été utilisés dans les études précédentes, mais deux sont plus fréquemment rencontrés :

1. Estimation du rétrécissement par rapport au calibre du même segment sur l'imagerie d'admission, généralement sans vasospasme puisque effectuée précocement après l'ictus (7, 9, 10, 138). Cette approche permet notamment d'éviter les pièges associés à des segments hypoplasiques normaux pouvant imiter un vasospasme.

2. Estimation par rapport à un segment adjacent d'aspect normal (15, 25, 134, 140), utilisant par exemple la technique proposée par l'étude WASID (*Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease*) faisant le ratio du diamètre le plus réduit au site de sténose avec comme dénominateur, par ordre décroissant de préférence 1. le diamètre du segment artériel proximal normal, 2. le diamètre du segment distal normal et 3. l'artère nourricière (144). Cette méthode est limitée par la possibilité d'une atteinte diffuse du segment artériel (26).

À noter finalement que certaines études ne précisent pas la référence pour l'estimation de sténose (135, 136).

La figure 6 résume l'échelle de gradation du vasospasme en 4 catégories, de la dichotomisation de cette échelle et du référentiel utilisé pour estimer la réduction de diamètre artériel.

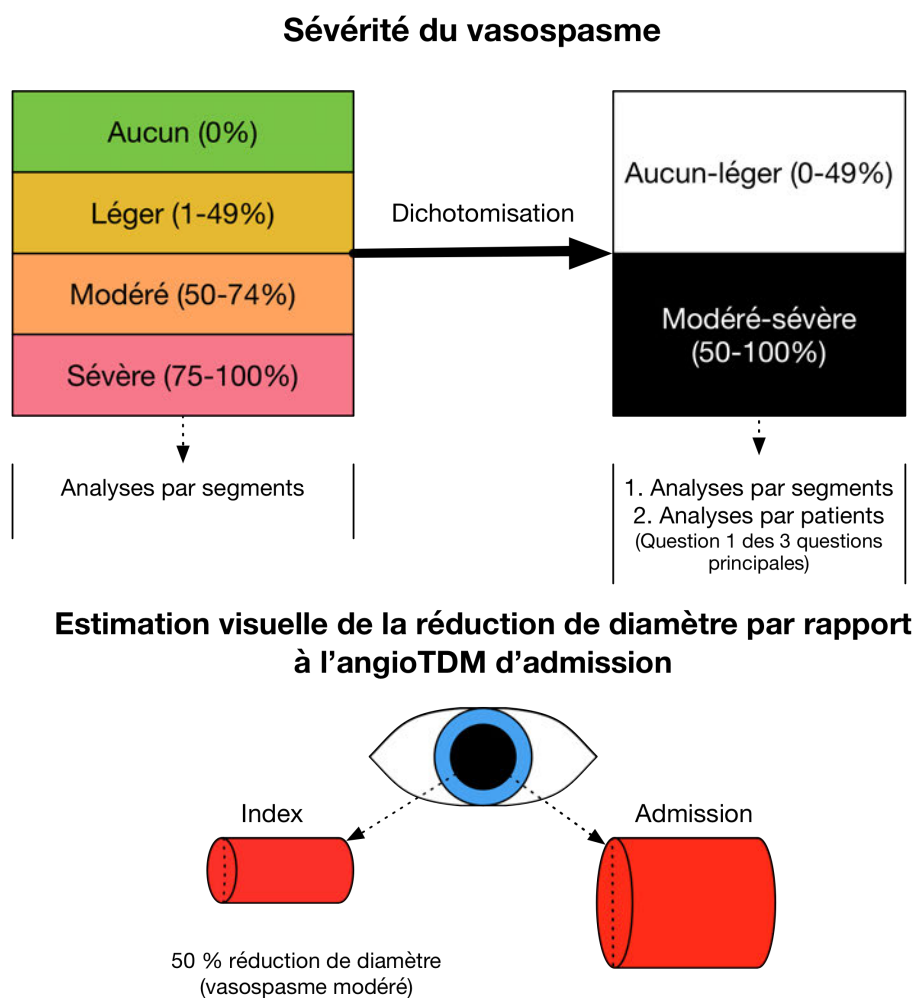


Figure 6. Résumé de l'échelle de gradation du vasospasme et du référentiel

3.4 Patients

3.4.1 Calcul de taille d'échantillon

Peu de littérature et d'outils existent sur le calcul de puissance pour établir un échantillon pour une étude de variabilité interobservateur à plus de deux observateurs (18). Un package du programme R appelé *kappaSize* par Rotondi et al (145) permet cependant d'estimer une taille d'échantillon dans ce contexte avec un maximum de 6 observateurs.

L'étude actuelle a 4 catégories ordinales pour le degré de vasospasme pour 17 segments artériels ainsi que 2 catégories pour les 3 questions d'intégration clinique.

Pour la question principale de présence de vasospasme modéré-sévère au sein d'au moins un segment artériel, en supposant une proportion de réponses de 50% parmi les observateurs, un agrément cible de 0.8 avec un intervalle de confiance s'étendant de 0.65 à 0.95 et 6 observateurs, la taille d'échantillon calculée était de 41 patients.

La taille d'échantillon pour l'évaluation à quatre catégories du vasospasme segment-par-segment a également été explorée. En supposant que les degrés de sévérité de vasospasme sont relativement équilibrés par le tri initial des dossiers radiologiques (voir article), il est possible de calculer différents scénarios afin d'estimer le nombre d'observations nécessaires selon certaines conditions (figure 6):

- Nombre d'observateurs : scénario entre 2 et 6
- Seuil de valeur kappa : scénarios faisant varier kappa de 0.600 (substantiel) et 0.800 (presque parfait)(129).
- Intervalle de confiance : scénarios selon des bornes supérieures et inférieures d'intervalle de confiance variant de 0.100 à 0.200 de chaque côté de la valeur seuil kappa.
- Alpha = 0.05.

Un exemple de code et résultat pour le logiciel R est donné plus bas : seuil de kappa 0.6, intervalle de confiance de 0.600 à 0.700, proportions de 0.250 pour chaque catégorie de

vasospasme, 5 observateurs et alpha de 0.05. Un minimum de soixante-quatre sujets est nécessaire pour une telle étude.

CI4Cats(kappa0=0.6, kappaL=0.5, kappaU=0.7, props=c(0.25, 0.25, 0.25, 0.25),raters=5, alpha=0.05);

A minimum of 64 subjects are required for this study of interobserver agreement.

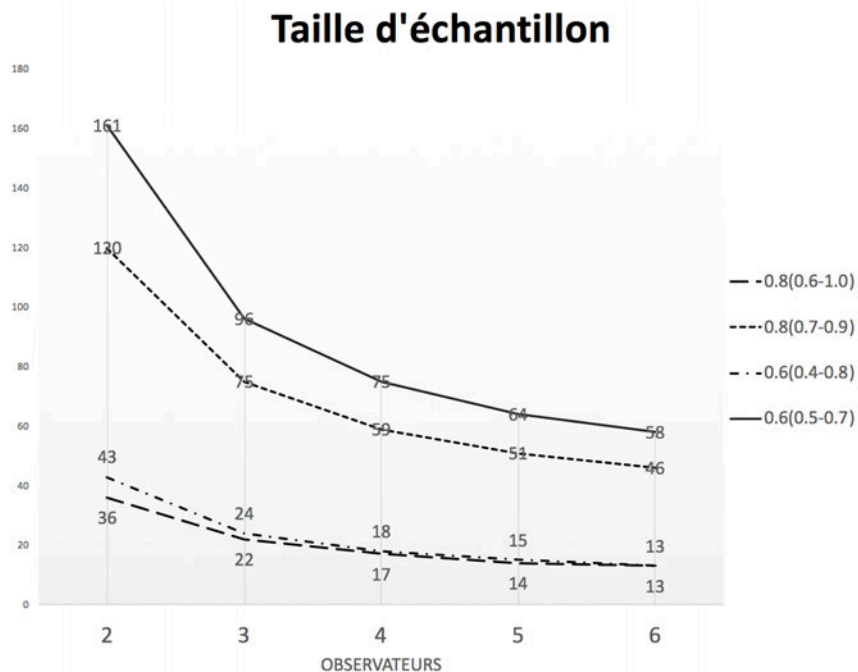


Figure 7. Taille d'échantillon (nombre minimal de dossiers radiologiques) selon différents scénarios de valeurs cibles de kappa et de précision sur l'estimé

En prenant en compte les contraintes liées à la capacité des lecteurs à évaluer un grand nombre d'examen, la possibilité de non-complément des évaluations, et la possibilité que des observateurs ne complètent pas l'étude, il a été choisi d'opter pour un minimum de 6 lecteurs et 50 dossiers radiologiques permettant d'obtenir un intervalle de confiance relativement étroit.

3.4.2 Sélection des patients

Le PACS (*picture archiving and communication system*) du département de radiologie du CHUM a été utilisé pour identifier des dossiers radiologiques correspondants aux critères d'inclusion suivants :

1. Admission au CHUM-Hôpital Notre-Dame pour hémorragie sous-arachnoïdienne secondaire à une rupture anévrysmale.

2. Angiotomodensitométrie cérébrale disponible au sein du PACS du CHUM au moment de l'admission (à la recherche de la source de l'hémorragie sous-arachnoïdienne)
3. Réalisation d'au moins un examen d'angioTDM pour l'évaluation de vasospasme intracrânien durant les 21 jours suivant l'ictus
4. Âge entre 18 et 85 ans
5. Période observée de janvier 2005 à mai 2017

Puisque nous ne disposons pas de registre de tous les patients avec hémorragie sous-arachnoïdienne admis au CHUM, la première sélection des patients a été faite via la base de données des patients ayant participé à ISAT-2, une étude randomisée sur le traitement des anévrismes rompus, permettant d'identifier 38 patients correspondants aux critères de recherche. Une seconde recherche a été faite au sein du PACS pour compléter l'échantillon en utilisant la combinaison d'étage de l'hôpital (soins intensifs ou soins intermédiaires neurochirurgicaux) et la description de l'examen (angioscan cérébral). Tous les patients consécutifs ont été utilisés pour constituer cette banque d'examen.

Les critères d'exclusion sont les suivants :

1. Examen jugé non diagnostique pour les raisons suivantes
 - a. Mauvaise opacification artérielle
 - b. Artéfacts cinétiques (mouvements du patient)
 - c. Obscuration de la majorité du compartiment intracrânien (exemple : par clips chirurgicaux, matériel d'embolisation endovasculaire).
 - d. Contamination veineuse trop importante, définie comme une opacification veineuse égale ou plus dense que l'opacification artérielle.

Les dossiers radiologiques non diagnostiques ont été exclus. Par contre, les examens démontrant des artéfacts en relation avec le traitement (durcissement de faisceau par ligature chirurgicale ou spires de traitement endovasculaire) n'ont pas été exclus afin de ne pas sous-estimer la variabilité inter observateur potentielle associé à ce problème fréquemment rencontré en pratique courante (123).

Afin d'obtenir un spectre étendu de sévérité, un filtre des dossiers radiologiques a été effectué et un total de 55 dossiers radiologiques de patients différents ont été retenus pour l'étude. Cinq de ces dossiers ont servi à une première phase d'évaluation par un sous-groupe d'observateur afin de tester le formulaire de recueil des données. Ces dossiers ont été dé-identifiés puis retransmis sur le système d'archivage PACS avec des numéros fictifs afin que l'identité des patients soit protégée (voir détails plus bas) et limiter de potentiels biais parmi les observateurs.

3.5 Observateurs

L'objectif initial était d'obtenir un spectre de spécialité et de niveau de formation au sein de l'échantillon d'observateurs. Une présentation orale a été faite lors de la réunion conjointe de pathologie neurovasculaire où assistent des neuroradiologues, neurochirurgiens et neurologues vasculaires. De plus des intensivistes avec intérêt en neurovasculaire ont été approché cependant ces derniers ont décliné l'invitation à participer à l'étude ne se jugeant pas suffisamment expert dans l'interprétation des angioTDM. Une invitation à participer à cette étude a par la suite été envoyée à 16 observateurs potentiels : 3 neurochirurgiens, 2 neurologues vasculaires, 3 neuroradiologues interventionnels, 2 fellows en neuroradiologie interventionnelle 3 neuroradiologues diagnostiques, 2 résidents en radiologie diagnostique, 1 résident en neurochirurgie (effectuant un stage en neuroradiologie). Cependant, principalement en raison de manque de disponibilité de station PACS hors département de radiologie, seulement 11 observateurs ont pu compléter l'étude (aucun neurologue vasculaire ou neurochirurgien n'ont finalement participé).

3.6 Collecte de données

La collecte de données a été réalisée à l'aide d'un document PDF interactif permettant de colliger électroniquement les réponses (appendice 1). Les questions sont détaillées dans le chapitre 4.

3.7 Considérations éthiques

Protection de l'identité des patients contribuant à la base de données d'angioTDM

Les examens d'angiotomodensitométrie ont été par la suite anonymisés et stockés sous un numéro fictif (ne correspondant pas au vrai numéro de dossier du patient) au sein du serveur PACS clinique pour la durée de l'étude. Seulement ces dossiers étaient disponibles aux observateurs qui devaient utiliser leur nom d'utilisateur et mot de passe PACS pour accéder à ces dossiers radiologiques anonymisés.

La clé d'identification a été conservée par le chercheur principal au sein d'un document Excel protégé par un mot de passe. Une seule copie de ce fichier a été conservée sur une clé USB cryptée et dont le mot de passe n'est connu que par le chercheur principal.

Protection de l'identité des observateurs analysant les angioTDM

Les observateurs ont signé un formulaire de consentement avant de participer à cette étude (appendice 2). Les observateurs ont été identifiés par un code numérique afin de protéger leur confidentialité. Les noms, prénoms et coordonnées des observateurs ainsi que la clé d'identification ont été conservés dans un dossier Excel protégé par mot de passe, sur une clé USB cryptée. Seul le chercheur principal avait accès à ces données anonymisées aux fins de compilation et analyse des résultats. Les données seront conservées 5 ans après la fin de l'étude par le chercheur responsable.

L'approbation du comité d'éthique est disponible dans l'appendice 3.

Chapitre 4. The reliability of CT-angiography in cerebral vasospasm: A systematic review of the literature and an intra- and inter-observer study

4.1 Auteurs, déclarations, affiliations et contributions

Cet article sera soumis à la revue *American Journal of Neuroradiology*.

Laurent Letourneau-Guillon¹, Behzad Farzin¹, Francois Guilbert¹, Tim Darsaut³, Mark Kotowski¹, Miguel Chagnon⁴, Ange Diouf¹, Daniel Roy¹, Alain Weill¹, Miguel Lemus¹, Celine Bard¹, Manon Belair¹, David Landry¹, Lorena Nico¹, Anais Tellier¹, Roland Jabre², Jean Raymond¹

Affiliations:

1: Radiology department, Centre Hospitalier de l'Université de Montreal (CHUM), Centre de Recherche du CHUM (CRCHUM), Université de Montreal, Montreal, Quebec, Canada

2 : Neurosurgery division, Surgery department, Centre Hospitalier de l'Université de Montreal (CHUM), Université de Montreal, Montreal, Quebec, Canada

Abbreviation key

3: Department of Surgery, Division of Neurosurgery, University of Alberta Hospital, Edmonton, Alberta, Canada

4: Statistical consultation services (SCS), Department of Mathematics and Statistics, University de Montreal, Canada,

Radiology department, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Centre de Recherche du CHUM (CRCHUM), Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

CHUM - Pavillon D

1051, rue Sanguinet, porte D03.5481

Montréal (Québec) H2X 0C1

Téléphone : 514 890-8450

Télécopieur : 514 412-7489

Corresponding author:

Laurent Letourneau-Guillon: laurent.letourneau-guillon.chum@ssss.gouv.qc.ca

Laurent Letourneau-Guillon attests that each author has contributed to minimally all 4 areas: "conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data", "drafting the article or revising it critically for important intellectual content", "final approval of the version to be published", "agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved".

Author contributions:

L.Letourneau-Guillon: ethics approval, literature search, study design, data collection, data analysis, figures, manuscript writing and editing.

B. Farzin: literature search, study design, systematic review, data interpretation, manuscript writing.

F. Guilbert: study design, data anonymization, data interpretation, manuscript writing.

T. Darsaut: study design, data interpretation, manuscript writing.

M. Kotowski : study design, data interpretation, manuscript writing.
M. Chagnon : data analysis and interpretation, manuscript writing.
A. Diouf : data acquisition, data analysis, manuscript writing.
D. Roy : data acquisition, data interpretation, manuscript writing.
A. Weill : data acquisition, data interpretation, manuscript writing.
M. Lemus : data acquisition, data interpretation, manuscript writing.
A. Tellier : data acquisition, data interpretation, manuscript writing.
R. Jabre : data acquisition, data interpretation, manuscript writing.
L. Nico : data acquisition, data interpretation, manuscript writing.
C. Bard : data acquisition, data interpretation, manuscript writing.
M. Belair : data acquisition, data interpretation, manuscript writing.
D. Landry : data acquisition, data interpretation, manuscript writing.
J. Raymond : mentorship, literature search, study design, data analysis, data interpretation, manuscript writing and editing.

4.2 Manuscript

4.2.1 Abstract

Objective: To review the literature on and assess the intra- and inter-observer reliability of computed tomography angiography (CTA) in the screening or diagnosis of cerebral vasospasm (CV) following subarachnoid hemorrhage (SAH).

Methods: Articles reporting the reliability of CTA up to May 2018 were systematically searched and evaluated. Eleven raters independently graded 17 arterial segments in each of 50 SAH patients for the presence of vasospasm using a 4-category scale. Furthermore, readers were asked: to judge the presence or absence of any moderate/severe vasospasm ($\geq 50\%$ narrowing); whether findings would justify augmentation of medical treatment; and/or DSA with/without angioplasty. Four raters reassessed the same patients in different order at least 4 weeks later.

Results: The systematic review revealed that the reliability of CTA had not previously been rigorously assessed. The intra-rater reliability reached a substantial level ($k > 0.600$) in 3/4 readers for the detection of moderate-severe vasospasm, but inter-rater reliability remained below substantial even when results were stratified according to specialty and experience. There was less than substantial agreement for imaging-based recommendations (medical management or indications to proceed with DSA/angioplasty). Dichotomized per segment results (presence or absence of $>50\%$ narrowing) allowed reaching substantial agreement only among senior readers evaluating M1 segments. Excluding cases in which segments were obscured by metal artifacts did not allow additional arterial segments to reach the threshold for substantial agreement.

Conclusion: CTA was not sufficiently repeatable among observers diagnosing CV to support a general use in guiding decisions in the clinical management of SAH patients.

4.2.2 Keywords

Keywords : Cerebrovascular Disorders, Cerebral Vasospasm, Stroke, Subarachnoid Hemorrhage, Computed Tomography Angiography, Digital Subtraction Angiography.

4.2.3 Abbreviation key

CV: Cerebral vasospasm

DNR: Diagnostic neuroradiologist

INR: Interventional neuroradiologist

4.2.4 Introduction

Cerebral vasospasm (CV) is one of the main causes of delayed cerebral ischemia, a complication of SAH from aneurysmal rupture (6, 19, 30). Various imaging modalities are commonly used, particularly in comatose or deeply sedated patients, to detect and manage CV with medical and/or endovascular interventions to prevent poor outcomes (6, 70). Computed tomography angiography (CTA), previously shown to be accurate in the detection and grading of CV when compared to digital subtraction angiography (DSA), is increasingly used in this context (6), but its reliability has not rigorously been established (7, 10, 13, 25).

We aimed to systematically review the literature on CTA in reliably diagnosing CV after SAH and to assess if readers agreed in diagnosing CV and in making treatment recommendations based on CTA findings in our institution.

4.2.5 Material and Methods

4.2.5.1 Systematic review

We reviewed all classification systems used to quantify the degree of CV with DSA and/or CTA and all reports on intra/inter-observer agreement of CV with CTA. A detailed protocol for the search strategy was designed and implemented according to the Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) statement (146). The electronic search was performed using EMBASE, CINAHL, EBM, COCHRANE and MEDLINE databases with no starting date specification, including publications in English and French up to May 3rd, 2018. The search strategy is available in appendix 4. One author (BF) tested the search strategy. The data were reviewed in detail by two authors with 5 and 7 years of experience (BF; LLG). Discrepancies were resolved by consensus.

4.2.5.2 Agreement study

The present agreement study follows the Guidelines for Reporting Reliability and Agreement Studies (GRRAS) (18). The authors' institutional review board waived informed consent to access the patients' clinical and radiological data. Written informed consent was obtained from all raters.

4.2.5.2.1 Patients

Previous publications on CTA supported substantial agreement ($k > 0.600$) in evaluating each patient, as well as for the segment by segment grading of CV using a 4-category scale, and in making CTA-based treatment recommendations (7, 10, 25). Balancing pragmatic factors (such as the willingness of the observers to complete the evaluations) and applying the method of Donner (147), we opted for a study of 50 patients (using the *KappaSize* package (145) in R v3.4.4 (148)).

One author (LLG) retrieved all consecutive patients who presented at the authors' institution with non-peri mesencephalic SAH (149) between January 2005 and May 2017 inclusively and for whom 2 CTAs were available: one on admission, the other 2-21 days later. The cases were chosen to include the full spectrum of vasospasm severity, balancing the number of patients with no or mild versus moderate-severe vasospasm (according to the official report) to minimize paradoxes of kappa's statistics (120, 126, 133). All radiological studies were anonymized. The observers did not have access to clinical information or to other studies (e.g. DSAs, head CT scans). The order of cases was permuted for the intra-rater study to minimize recall bias. The clinical information on the original imaging requisition, time delay between the initial CTA and the one performed to evaluate CV, demographic (age, sex) and clinical characteristics (Hunt and Hess scale (49), hydrocephalus, ventricular drainage, craniectomy, anatomical location of the vascular lesion causing the SAH, type of treatment of the vascular lesion) were recorded. One author (LLG) retrospectively graded each admission non-contrast head CT for SAH using the modified Fisher scale (27).

4.2.5.2.2 CTAs

All CTAs were performed on a 64-section Siemens Somatom Sensation scanner (Siemens, Erlangen, Germany), using 60 ml injections of Iohexol (350 mg iodine per millimetre), followed by a 30 ml saline bolus, at 5 ml/s. Scanning parameters were 120-kV tube voltage, 250 mAs, pitch of 0.600, section thickness of 0.600 with 0.400 mm intervals, from C2 to vertex, matrix 512 x 512, FOV 30-32 cm. Minimal reformations were: (section thickness/increments): 1/1 mm axial, 3/1 mm coronal and sagittal as well as 30/3 mm axial MIPs.

4.2.5.2.3 Observers

Sixteen clinicians from various training levels and specialties involved in managing CV (radiology, neurology, neurosurgery) from the same institution (CHUM) were asked to participate in the study. Raters were divided between junior (residents and fellows) and senior (staff radiologists) and among the latter between diagnostic and interventional neuroradiologists.

4.2.5.2.4 Evaluations and categories

An interactive portfolio was created to collect the data electronically. The imaging evaluation was performed on PACS systems (Impax 6.6.1.3525, Agfa, Mortsels, Belgium) using medical displays (Coronis Fusion MDCC-4330, Barco, Kortrijk, Belgium) routinely used in clinical work. There were no time constraints and the evaluation could be performed in multiple sessions. All the aforementioned reformations were available to the readers. The second readings (intra-observer agreement) were performed at least 4 weeks later. Observers were asked to grade vasospasm for 17 arterial segments on a 4-category scale (none; mild (<50%); moderate (50-74%) and severe ($\geq 75\%$ narrowing) as compared to the initial CTA (10, 136). The observers were informed that categories would be dichotomized (0-49% vs. $\geq 50\%$) at the time of analyses. Arterial segments were predefined as proximal (intracranial internal carotid arteries, A1, M1 and P1 segments, basilar and vertebral arteries) or distal (A2-3, M2-3, P2-3 segments), as in prior reports (7). Observers were asked to make the best possible assessment even in the presence of artefacts. They were asked three additional (main) questions (yes/no): 1) Was there moderate-severe vasospasm at any location? 2) Presuming a corresponding deficit, would they recommend a change in medical management? 3) Would they recommend DSA with angioplasty when appropriate?

4.2.5.2.5 Data analysis

Descriptive statistics were computed. The proportion of answers to the main 3 dichotomous questions was calculated according to the reader's experience and speciality and compared using the Fisher test (proportion of answers between senior vs. junior readers and between interventional vs. diagnostic neuroradiology subspecialists). Inter-observer reliability statistics were computed using Stata/IC version 14.2 (StataCorp, Texas, USA) in consultation with a statistician (MC). For the 3 questions with nominal (yes/no) answers unweighted Cohen's kappa coefficients were calculated. For the ordinal grading of arterial segments on the 4-point scales, we purposefully did not add weighting to the calculation given our intention to subsequently dichotomize the results into two categories. Cohen's and Fleiss kappa reliability coefficients were calculated for two (intra) observers and multiple (inter) observer analyses respectively, using 1000 bootstrap samples (bias corrected) to obtain 95% interval confidences. Kappa

statistics coefficients were interpreted using Landis and Koch guidelines (129) using kappa \geq 0.6 to indicate substantial agreement. Alpha of 0.05 was used to indicate statistical significance.

Subanalyses included stratification of results according to experience and specialty. The 4-category system was dichotomized (none-mild vs. moderate-severe) in the per segment analysis. Finally, a diagnostic neuroradiologist with 7 years of experience (LLG), not involved in the reliability study, identified all arterial segments judged uninterpretable because of metal artifacts to perform exploratory analyses of the inter-observer agreement for an evaluation of vasospasm in arterial segments not degraded by artifacts.

4.2.6 Results

4.2.6.1 Systematic review

A total of 5761 titles were reviewed; 2780 abstracts were examined and 304 full text articles were read in detail, leaving 14 articles for the systematic review (figure 7). The 14 studies used 8 different classification systems (with 3 to 5 categories) and various arbitrary cut off points (Table VII). These were all diagnostic accuracy studies, but 3 were found to assess inter-observer agreement on cerebral vasospasm using CT angiography. Results are summarized in table VIII. There were 2 raters in 2 and 3 raters in one study. No intra-observer agreement assessment was performed. The paucity of data and the heterogeneity of methods and endpoints precluded a meta-analysis. Raters were blinded to other raters' results. In one study blinding of the raters to DSA results was not stated. No statement was made about the degree of blinding of raters to additional cues such as clinical information other than the possibility of post-SAH vasospasm (124).

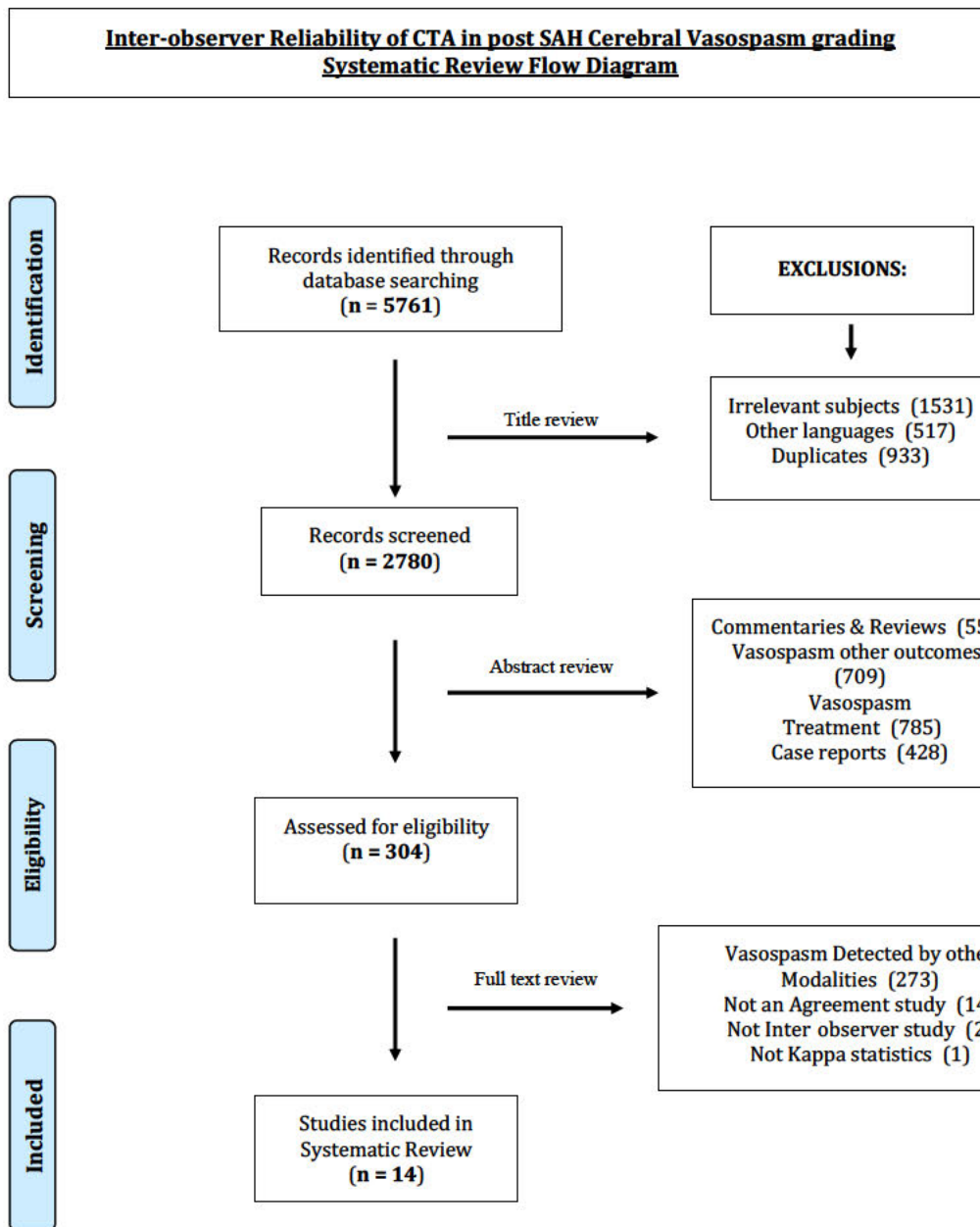


Figure 8. Flow diagram demonstrating the systematic review selection process.

Tableau VII. Cerebral vasospasm grading scales

Cerebral Vasospasm Grading Scales				
Study	Visual Grading Scale Cut offs	Grade	Method	Modality
Schneck-Kricheff 1964	Mild < 30% Moderate 30 - 60% Marked ≥ 60%	3	visual estimate	DSA
Kassell 1992	None Mild < 50% Moderate 50% Severe > 50%	4	visual estimate	DSA
Takagi 1998	None Mild < 50% Moderate 50 < 75% Severe > 75%	4	visual estimate	DSA
Anderson 2000 *	None Mild < 30% Moderate 30 - 50% Severe > 50%	4	caliper	DSA
Otawara 2002 - [6]	None Mild 0 - 30% Moderate 31 - 60% Marked > 60%	4	visual estimate	DSA
Yoon 2006 *	No spasm Mild < 25% Moderate 25 - 50% Severe 51 - 99% Total occlusion	5	caliper	DSA
Joo 2006	None Mild < 30% Moderate 30 < 60% Severe ≥ 60%	4	visual estimate	DSA
Binaghi 2007 *☆	None Mild < 50% Moderate 50 - 75% Severe > 75%	4	visual estimate	DSA CTA
Chaudhary 2008 *☆	None Mild < 30% Moderate 30 - 50% Severe 51 - 99% Complete occlusion	5	caliper	DSA CTA
Aralasmak 2009	Negative Mild < 25% Moderate 25 - 50% Severe ≥ 50%	4	visual estimate	CTA
Shankar 2012 *☆	Mild < 30% Moderate ≥ 30 - < 60% Severe ≥ 60%	3	visual estimate	DSA CTA
Zhang 2013	None Mild < 25% Moderate 25–50% Severe ≥ 50%	4	visual estimate	DSA CTA
Danura 2015	Mild 10 - 30% Moderate 30 - 50% Severe ≥ 50%	3	visual estimate	DSA
Stecco 2018 *	Slight < 50% Moderate 50 < 75% Severe > 75%	3	visual estimate	DSA CTA
* Accuracy study ☆ Agreement (interobserver) study				

Tableau VIII. CTA Reports of Interobserver Reliability for Cerebral Vasospasm

CTA Reports of Interobserver Reliability for Cerebral Vasospasm						
Study	Patients	Segments	Raters	Evaluation level	Scale Cut offs	interobserver (K)
Shankar 2012	34	17	2	Segments ¹	0 <30 30-60 >60 %	0.40 - 0.72²
Chaudhary 2008	33	19	2	Segments	0 <30 30-50 51-99 100 %	0.50 (non-weighted)
Shankar 2012	34	17	2	Patients	Vasospasm: y/n - Peripheral	0.66
Chaudhary 2008	33	19	2	Segments	0 <30 30-50 51-99 100 %	0.71 (weighted)
Binaghi 2007	22	13	3	Segments	0 1-75 >75 %	0.76
Shankar 2012	33	19	2	Patients	Medical management: y/n	0.77
Binaghi 2007	22	13	3	Segments	Vasospasm: y/n	0.79
1: grading for central arteries (supraclinoid ICA, A1, M1, P1 segments, vertebral and basilar arteries)						
2: range of coefficients according to different arterial segments						

4.2.6.2 Agreement study

The selection of patients is summarized in figure 8 and a description of patient characteristics in table IX. The CTAs were performed between March 27th, 2008 and April 6th, 2017. The mean time interval between the initial and subsequent CTA was 7.1 days (range 2-15 days).

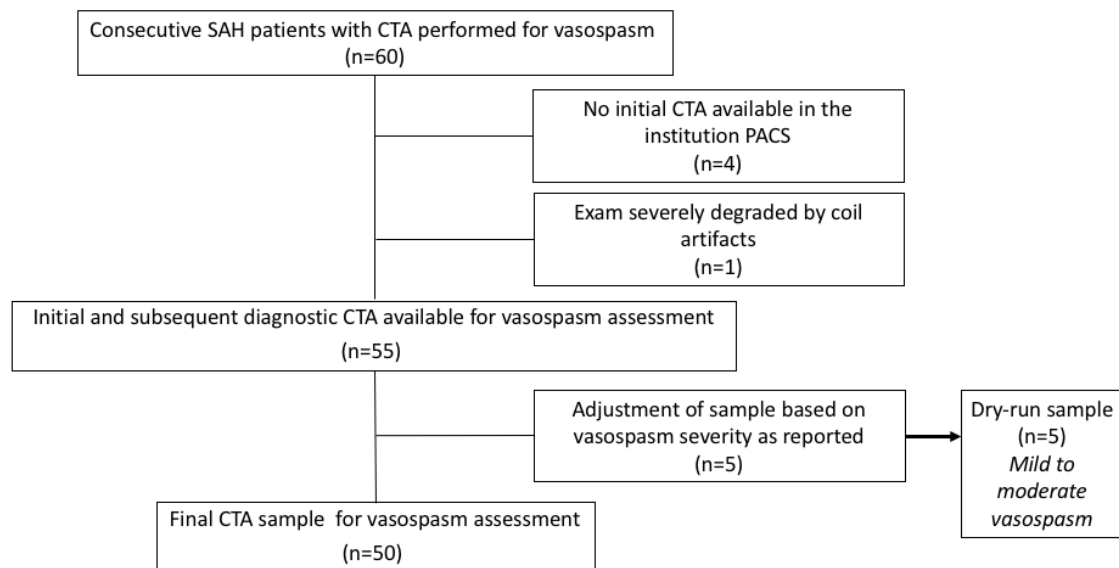


Figure 9. Flow diagram demonstrating the patients' selection process to obtain the final 50 CTAs to be used in the intra- and inter-rater reliability study.

Tableau IX. Demographics and clinical characteristics of the patients

Characteristics	
Age, median (range, IQR), y	60 (38-88, 56-69)
Female	27 (54)
Hunt and Hess scale	
1	5 (10)
2	12 (24)
3	8 (15)
4	17 (34)
5	8 (16)
Hydrocephalus	47 (94)
EVD placement	38 (76)
Craniectomy	4 (8)
Modified Fisher scale	
1	1 (2)
2	8 (16)
3	2 (4)
4	39 (78)
Treatment	
Endovascular	39 (78)
Surgical	9 (18)
None ^a	2 (4)
More than one lesion treated^b	3 (6)
Ruptured aneurysm location^c	
Anterior communicating artery	19 (38)
Posterior communicating artery	8 (16)
Middle cerebral artery bifurcation	6 (12)
PICA	6 (12)
Carotid ophthalmic	3 (6)
Other	2 (4)
Pericallosal	2 (4)
Basilar termination	1 (2)
Carotid terminus	1 (2)
Posterior cerebral artery (P1)	1 (2)
Vertebral artery dissection	1 (2)
DSA subsequent to CTA	4 (8)
Angioplasty	0 (0)

Intra-arterial milrinone	1 (2)
CTA requisition clinical information	
Altered level of consciousness	14 (28)
New neurological deficit	12 (24)
Raised intracranial pressure	4 (8)
New ischemic lesion on CT	2 (4)
No other than rule out vasospasm	18 (36)
Vasospasm severity according to original report	
None	10 (20)
Mild	17 (34)
Moderate	18 (36)
Severe	5 (10)

Note.—Data in parentheses are percentages except where indicated

a : No culprit lesion identified on repeated DSA examinations

b: 3 aneurysms, 2 treated by endovascular coiling and 1 by surgical clipping

c: In case of more than one treated aneurysm, this reflects the most likely source of hemorrhage

Eleven of 16 observers (69%) completed the study: 3 interventional neuroradiologists (more than 15 years of experience each at evaluating CTAs for CV), 3 diagnostic neuroradiologists (15, 12 and 5 years), 2 interventional neuroradiology fellows (3 and 4 years), 2 diagnostic radiology residents (3 years) and 1 neurosurgery resident (4 years of experience).

Inter-observer agreement for the detection of moderate to severe ($\geq 50\%$ narrowing in any segment) was below substantial (figure 9) between and among specialties and levels of experience (data in table X). Moderate agreement was reached among senior readers, interventional and diagnostic neuroradiologists. Proportions of dichotomous responses for each patient are summarized in figure 10a. Answer proportions by experience and speciality are listed in table X1. All observers agreed in 6/50 (12%) patients on the presence and in 3/50 (6%) patients on the absence of moderate-severe vasospasm in any artery. These proportions slightly improved when only senior readers were considered, reaching 7/50 (14%) and 16/50(32%) respectively.

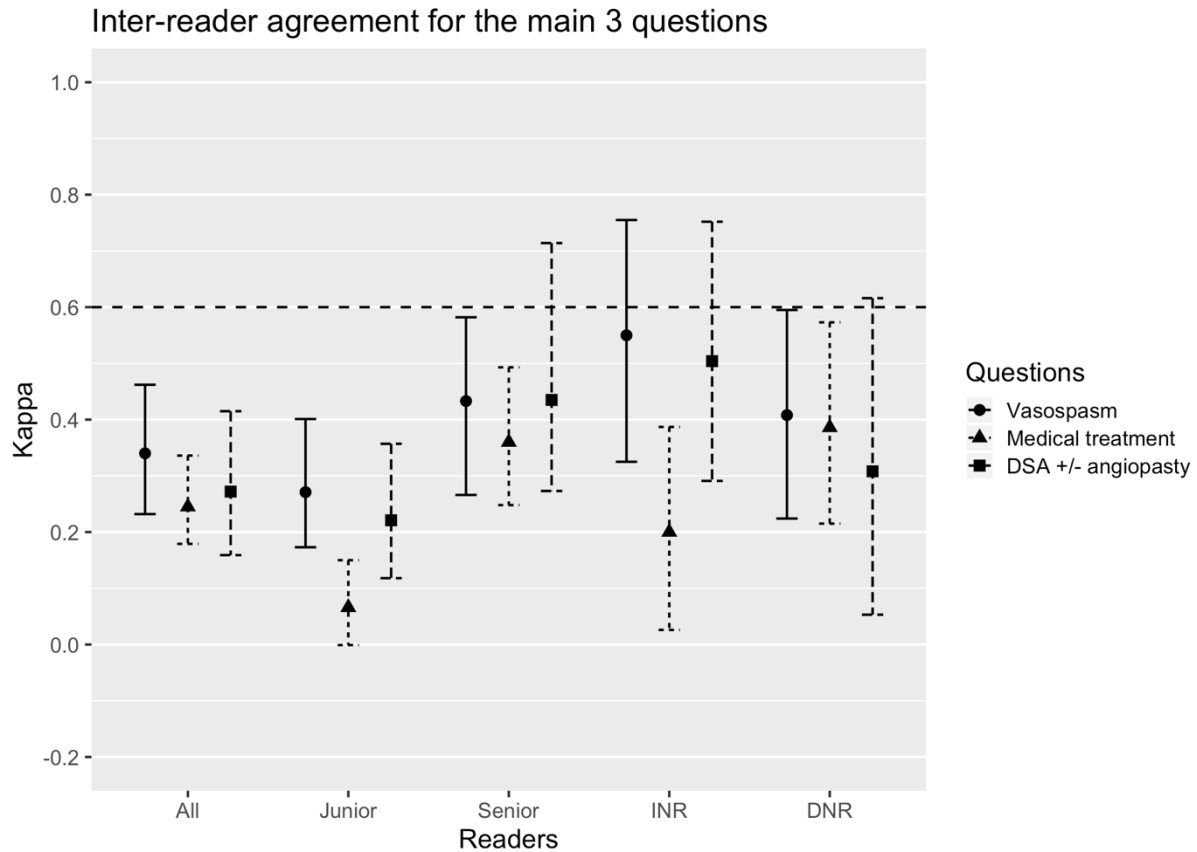
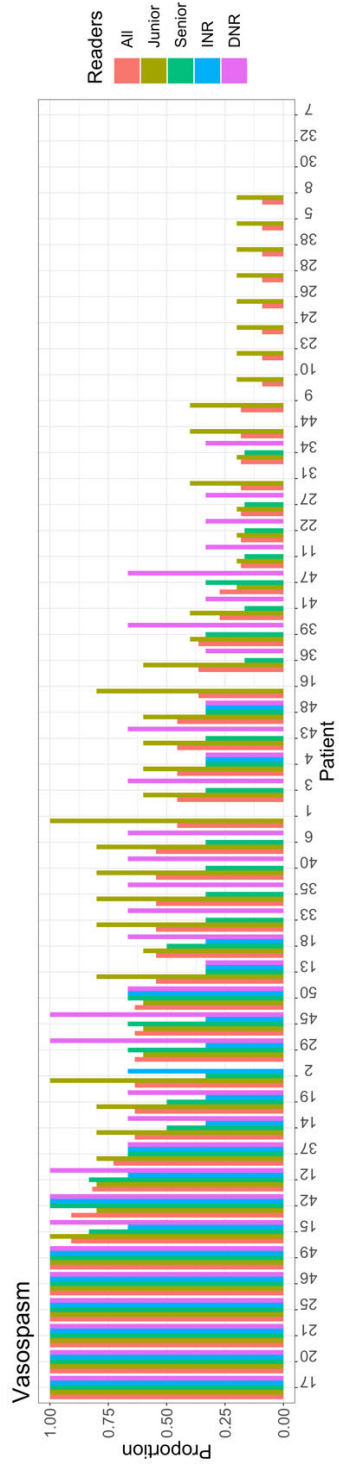


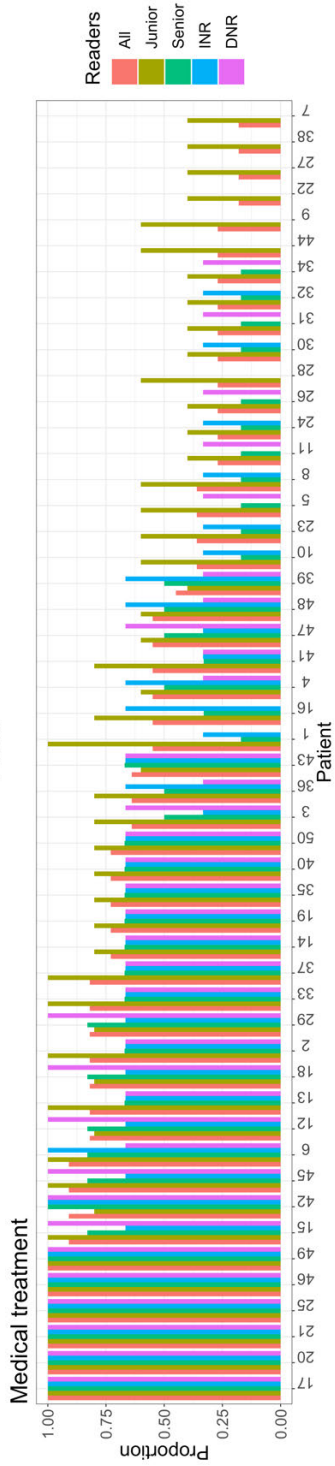
Figure 10. Inter-observer reliability coefficients (95% confidence intervals) including in all subgroups (senior, junior, interventional and diagnostic neuroradiologists) for the 3 main questions: detection of moderate-severe vasospasm in any arterial segment ($\geq 50\%$ narrowing), recommendations of medical treatment augmentation and DSA +/- angioplasty based on imaging findings. The horizontal dashed line indicates the threshold for substantial agreement ($k \geq 0.600$). INR: Interventional neuroradiologist readers, DNR: Diagnostic neuroradiologist readers.

Tableau X.Inter-reader agreement for the 3 main questions

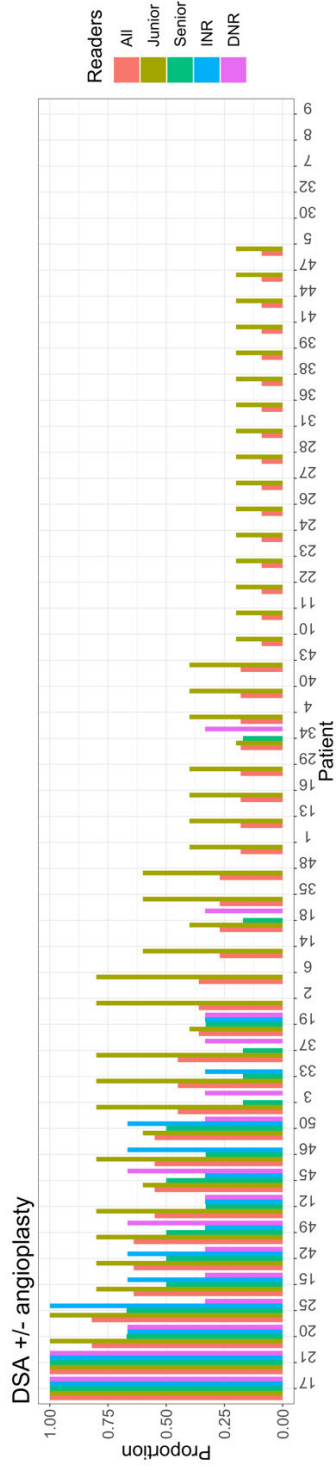
Questions			
<i>kappa (95% confidence intervals)</i>			
Readers	Vasospasm\geq 50%	Medical treatment	DSA +/- angioplasty
All	0.340	0.245	0.272
	(0.232 - 0.462)	(0.179 - 0.336)	(0.159 - 0.415)
Juniors	0.271	0.066	0.221
	(0.173, 0.401)	(-0.001- 0.150)	(0.118- 0.357)
Seniors	0.433	0.360	0.435
	(0.266 - 0.582)	(0.248 - 0.493)	(0.273 - 0.714)
Interventional neuroradiologists	0.550	0.200	0.504
	(0.325 - 0.755)	(0.026 - 0.387)	(0.291- 0.752)
Diagnostic neuroradiologists	0.408	0.386	0.308
	(0.224 - 0.595)	(0.215 - 0.573)	(0.053 - 0.616)
Agreement Coefficient Color Key			
0.000	0.333	0.666	1.000



A



B



C

Figure 11. Proportions of answers for each category of readers for the 3 main questions (a) detection of moderate-severe vasospasm in any arterial segment ($\geq 50\%$ narrowing), (b) recommendations of medical treatment augmentation and (c) DSA +/- angioplasty based on imaging findings. The patients are ordered in decreasing frequency of answers. INR: Interventional neuroradiologist readers, DNR: Diagnostic neuroradiologist readers.

Tableau XI. Answer proportions among readers stratified by experience and speciality

	Moderate to severe vasospasm	<i>p</i>	Medical treatment	<i>p</i>	DSA +/- angioplasty	<i>p</i>
Seniors	36%	<.001 *	49%	<.001 *	15%	<.001 *
Juniors	56%		72%		44%	
Interventionnal neuroradiologists	14%	<.001 *	32%	0.277	9%	0.757
Diagnostic neuroradiologists	30%		29%		10%	

*Indicates statistically significant ($p < 0.05$).

The inter-observer agreement for the management recommendations based on imaging findings were below substantial, reaching moderate agreement for the decision to perform DSA +/- angioplasty among senior readers and interventional neuroradiologists (figure 9). Answer proportions by experience and speciality are listed in table X1. All observers agreed that angiographic findings justified a recommendation for medical treatment augmentation in 6/50 patients (12%) (figure 10b). In no instance (0/50) all observers agreed on not providing such recommendations. These proportion slightly improved when only senior readers were considered, reaching 7/50 (14%) for both recommendations. For the recommendation to perform DSA +/- angioplasty, all observers as well as senior observers agreed in only 2 (4%) patients while in 5/50 (10%) all observers agreed on not performing such procedure (33/50 (66%) for senior raters) (figure 10c).

A total of 850 arterial segments in 17 anatomical locations were evaluated by 11 observers (full data in appendix 5). Agreement on the 4-point scale and on the presence or absence of vasospasm $\geq 50\%$ was below substantial for all segments (ranging between 0.165-0.369 and 0.091-0.571 respectively) (figure 11a and 11b). Among senior observers the same values ranged between 0.127-0.442 and 0.048-0.636 respectively (figure 11c and 11d). Substantial agreement on the presence/absence of $\geq 50\%$ vasospasm was reached solely for both M1 segments in senior observers. Overall, the proximal segments had higher reliability coefficients than the distal one, with the exception of the internal carotid arteries. In most observers and severity grading system,

the M1 segments and basilar artery were the most reliable. Figure 12 illustrates example cases of maximal agreement and disagreement for the left M1 segment.

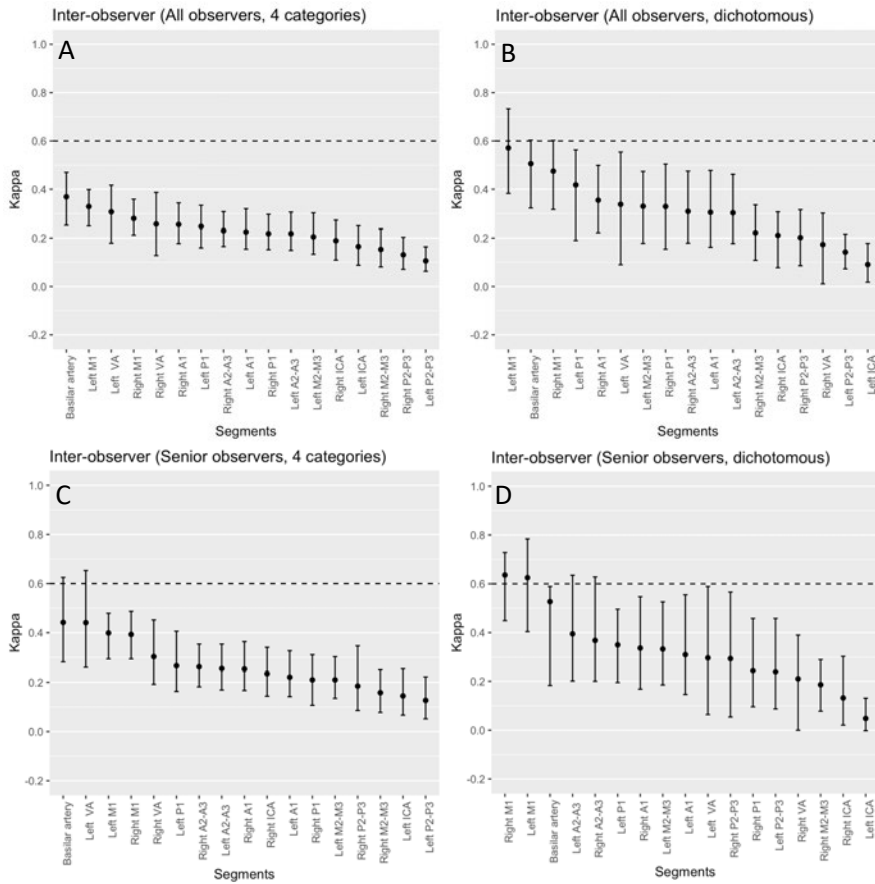
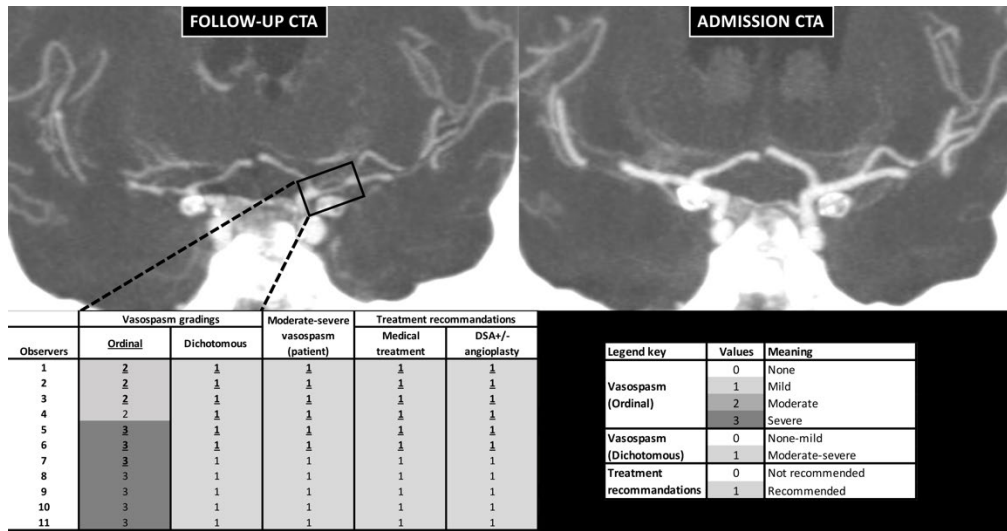


Figure 12. Inter-observer reliability coefficients (95% confidence intervals) for all observers for the 17 arterial segments

on the (a) 4-point scale or (b) dichotomized into none-mild vs. moderate-severe (< or \geq 50 % narrowing). The same coefficients are illustrated for senior observers in (c) and (d). The horizontal dashed line indicates the threshold for substantial agreement. Segments were ordered by decreasing kappa values.

A



B

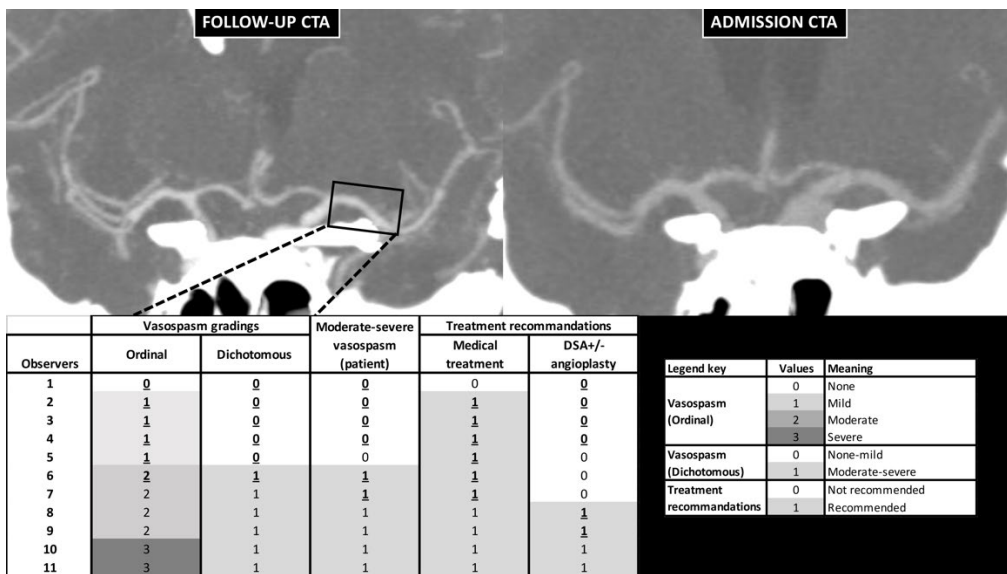


Figure 13. Examples of maximal agreement and disagreement for the left M1 segment vasospasm grading. Figure 12a. Example of maximal agreement. Coronal MIPs post- (left) and pre- (right) endovascular treatment of a left vertebral dissecting aneurysm (not show) in a 48-year-old male with a Hunt and Hess grade 4, modified Fisher grade 4 SAH. The follow-up CTA was performed 7 days post-admission because of altered level of consciousness. Note the diffuse multifocal vasospasm involving virtually all arterial segments depicted on this image. Figure 12b. Example of maximal disagreement. Coronal MIPs post- (left) and pre- (right) left carotid ophthalmic aneurysm clipping in a 40-year-old female with a Hunt and Hess grade 3, modified Fisher grade 4 aneurysmal

SAH. The follow-up CTA was performed 6 days post-admission because of altered level of consciousness. The tables show the ratings obtained by the 11 observers for the vasospasm gradings of the left M1 segment (both on the 4-point ordinal scale and when dichotomized), ratings for the presence of moderate to severe vasospasm as well as treatment recommendations based on imaging findings for this patient. Senior observers are in bold and underlined. Of note the observers' numbers do not match the same observer for each column but were rather ordered to show increasing values for each rating.

A secondary analysis considering the 4 bilateral locations most frequently obscured by metal artifacts was performed (all from coils). Thirty-six A1, 13 A2-A3, 11 ICA, 7 M1 segments were excluded for this analysis considering only non-obscured arterial segments (figure 13, full data in appendix 6). Most coefficients improved. However, this only allowed the left M1 segments to reach the substantial agreement threshold among all observers. When considering only senior raters and the presence/absence of vasospasm $\geq 50\%$ (dichotomous scale) again only both M1 segments reached substantial agreement without any additional segment reaching a kappa value above 0.600.

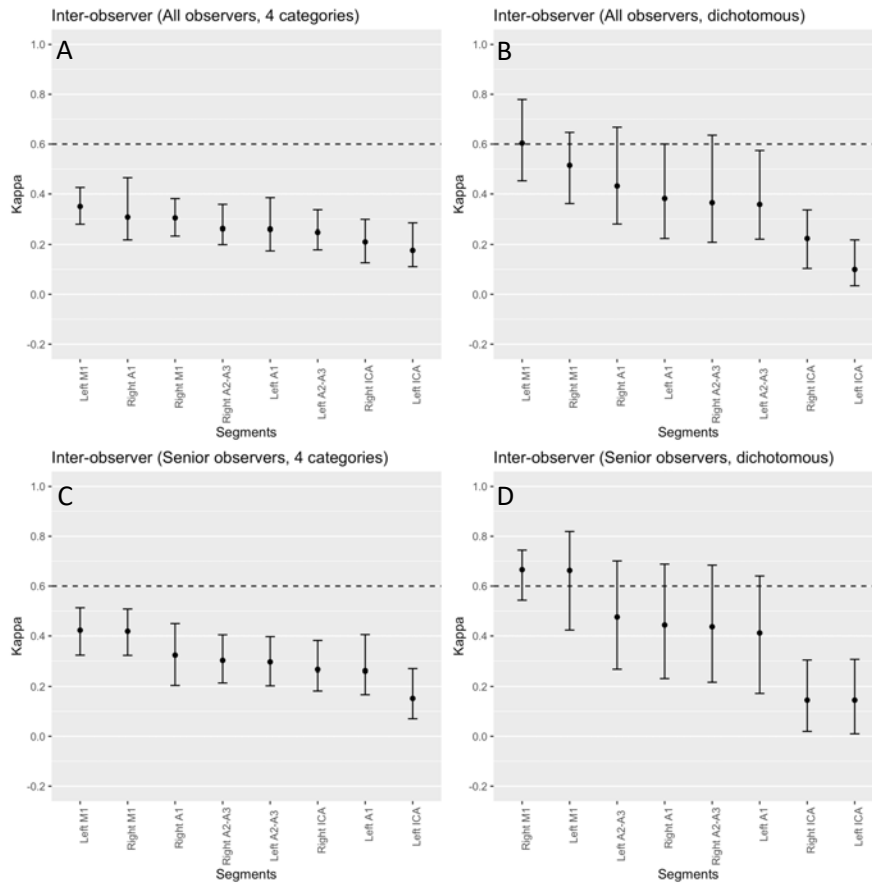


Figure 14. Inter-observer reliability coefficients (95% confidence intervals) for all observers for the 4 bilateral arterial segments most frequently obscured by metal artifacts (after removal of individual segments masked by metal artifacts). (a) 4-point scale or (b) dichotomized into none-mild vs. moderate-severe (< or \geq 50 % narrowing). The same coefficients are illustrated for senior observers in (c) and (d). The horizontal dashed line indicates the threshold for substantial agreement.

Four observers completed the intra-observer study (3 interventional neuroradiologists and 1 radiology resident). Intra-observer reliability was “substantial” ($\kappa > 0.600$) in 3/4 readers (figure 14, table XII) for the detection of moderate to severe vasospasm. For the management recommendations based on imaging findings, intra-observer was substantial for 2-3/4 readers.

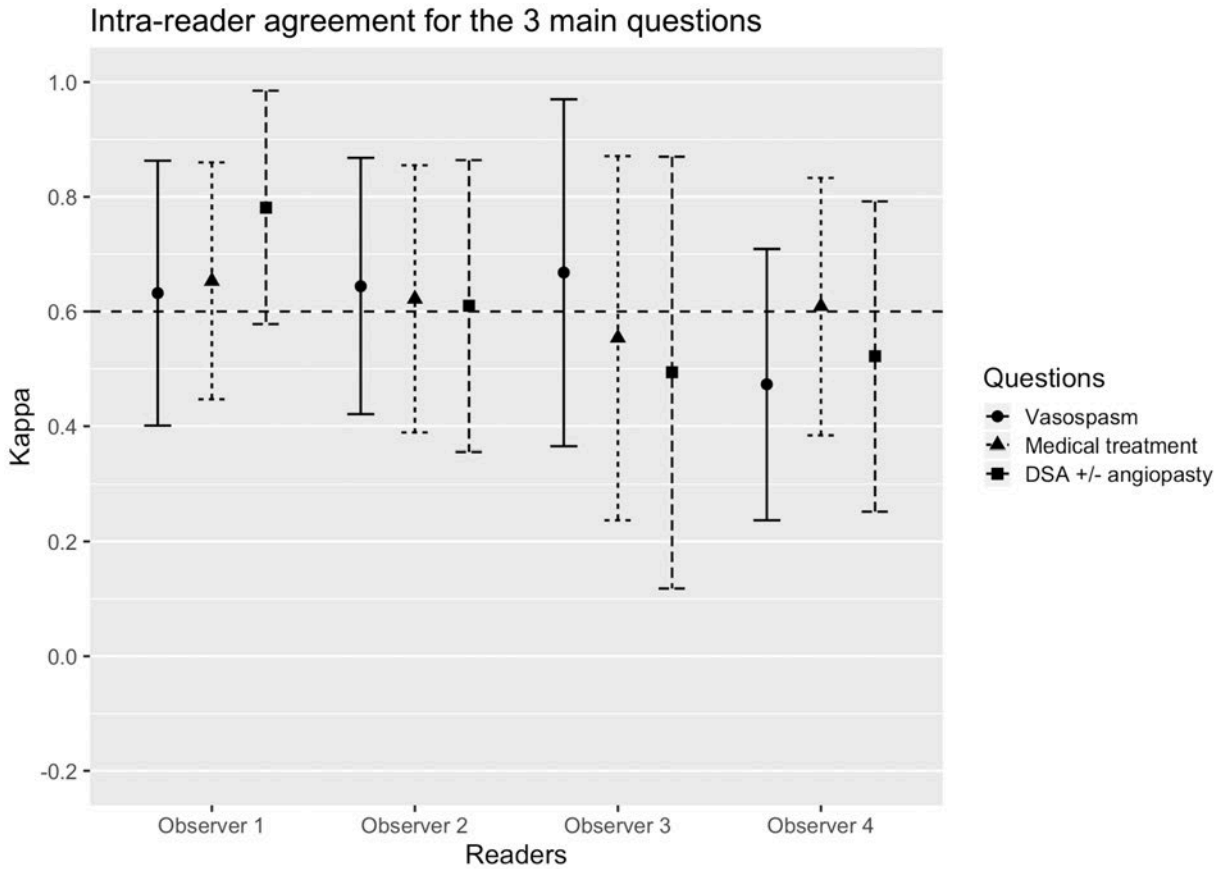


Figure 15. Intra-observer reliability coefficients for the 3 main questions (95% confidence intervals) among 4 observers :detection of moderate-severe vasospasm in any arterial segment ($\geq 50\%$ narrowing), recommendations of medical treatment augmentation and DSA +/- angioplasty based on imaging findings. The horizontal dashed line indicates the threshold for substantial agreement ($k \geq 0.600$).

Tableau XII.Intra-reader agreement for the 3 main questions

Questions			
<i>kappa (95% confidence intervals)</i>			
Readers	Vasospasm\geq 50%	Medical treatment	DSA +/- angioplasty
Observer 1	0.632 (0.401 - 0.863)	0.653 (0.447 - 0.860)	0.781 (0.578 - 0.985)
Observer 2	0.644 (0.421 - 0.868)	0.622 (0.389 - 0.855)	0.610 (0.356 - 0.864)
Observer 3	0.668 (0.365 - 0.970)	0.554 (0.237 - 0.871)	0.494 (0.118 - 0.870)
Observer 4	0.473 (0.237 - 0.709)	0.609 (0.384 - 0.833)	0.522 (0.252 - 0.792)
Agreement Coefficient Color Key			
0.000	0.333	0.666	1.000

Note: Coefficients in **bold** indicate reliability coefficient equal or higher than substantial agreement ($kappa \geq 0.600$).

4.2.7 Discussion

The main finding of our work is that the inter-observer reliability of CTA in diagnosing or grading CV in multiple observers was below substantial, even when results were dichotomized and when analyses were restricted to experienced raters.

The reliability of CTA in CV had not been rigorously tested before: the systematic review of the literature revealed few studies primarily dedicated to a comparison with DSA, and agreement studies were limited to 2-3 raters. A recurrent problem in imaging research, particularly when a non-invasive test is introduced to replace a more invasive one (here catheter angiography), is the emphasis on diagnostic accuracy, with relative neglect of the necessity to rigorously test the reliability or repeatability of judgments made using the new imaging modality in multiple observers (18, 150). An additional recurrent problem is the shift in the spectrum of patients that

will naturally occur in clinical applications. While initially the new test is compared with DSA in patients on the ‘severe side’ of the spectrum of the disease (patients for whom DSA is judged to be indicated), the less invasive test is likely to be more frequently used in patients on the less severe side of the spectrum. The consequence is that the relatively good agreement typically found between very few readers (2 or 3) in the studies that introduced the less invasive imaging modality cannot be reproduced in clinical practice.

The poor repeatability of CTA judgments may not be surprising when one considers all unresolved problems. Despite the fact that CTA has been used for decades in the diagnosis of post-SAH CV, there is no consensus on diagnostic criteria and our review has shown a wide range of grading scales with various arbitrary cut off values. Whether observers can reliably differentiate 25% or 30% luminal narrowing is questionable, given the small calibre of arteries and the limited spatial resolution of CTA. Even if precise and reliable measurements were possible, there is no agreement on which baseline reference value should be used. Some authors use the baseline examination (when available) as a reference while others use the ipsilateral or contralateral “uninvolved” arteries. Various methods (eyeballing vs. caliper, for example) are commonly used. The rationale for various grading scales and the exact procedural methodology have not been clearly stated nor validated. As a rule, scales should be valid, reliable, and clinically relevant (151). A scale that is too complex or that introduces too many categories is less repeatable, leaving too much room for variations in interpretation by different observers. There is also no standardized way to summarize the findings of each arterial segment in a global verdict concerning the individual patient. We chose the grading system that had been used in one prior reliability studies (10). We also predefined a 50 % diameter narrowing cut-off to explore if better agreement could be achieved with a simpler yes/no dichotomous response and because that threshold had been shown to be associated with decreased cerebral perfusion in the setting of cerebral vasospasm (30, 40, 42, 143). Further exploration of the diagnostic value of other threshold may be warranted given the low reliability found in the current study as well as possible lack of specificity of the 50% narrowing cut-off to predict ischemia (26, 40, 44).

The primary endpoint of the study was the identification of moderate to severe vasospasm in any arterial segment for a given patient. If agreement between observers failed to reach the substantial ($k = 0.600$) threshold, even between experienced raters, most observers reached

substantial intra-rater agreement for this question. Thus, there is hope that with better defined and uniform, standardized procedures, a simpler scale with clear definitions, and perhaps a focus on certain arterial segments, better agreement between observers could be reached.

No matter how a CV scale is interpreted, the most important questions concern the clinical relevance of the DSA verdict. We tried to capture potential agreement on the clinical significance of imaging findings, in spite of disagreements in grading cases, by asking raters whether they would recommend augmenting medical treatment or DSA with or without endovascular treatment of CV. We purposefully did not provide clinical information to isolate the meaning of imaging findings from the possible variations in interpretation of the clinical history by different observers (124). Again, inter-rater agreement was below substantial, as compared to a previous publication (7).

Noteworthy, the proportion of answers differed among readers of different experiences and specialties. Junior readers had a higher proportion of positive answers to the 3 main questions compared to more experience readers. Diagnostic radiologists had a higher proportion of moderate to severe vasospasm diagnosis compared to interventional neuroradiologists. These differences of proportion are possibility related to different backgrounds and experiences. For example, junior residents could have adjusted their interpretation as they evaluated the cases aiming toward a more balanced proportion of answers given their lack of previous experience with these issues. Interventional neuroradiologists, who are more exposed to the most severe end of the disease spectrum as they may be required to treat these patients, may have a greater tolerance for severe vasospasm compared to diagnostic radiologists. Other issues are also probably involved to explain the less than substantial agreement remaining when stratifying by experience levels or subspecialties. These could possibly include differences in individual conception of vasospasm severity even within the same subspecialty although there was a trend toward better agreement with higher levels of training.

Per segment analysis was performed to explore potential ways to improve reliability. This analysis also showed lower agreement than prior publications (7). However, the relatively low reliability of the assessment of the carotid arteries and the relatively better agreement found in the evaluation of middle cerebral arteries have previously been noted (25).

These observations suggest that the CTA diagnosis of CV should perhaps concentrate on more reliable segments such as the M1 segments and basilar artery while ignoring the less reliable distal vessels or the internal carotid arteries.

We did not select the best cases, nor exclude patients with clip or coil artefacts, to reflect the real-life clinical context. Metal artifacts remain a limitation of CTA, a problem that could eventually be tempered by specific algorithms and/or dual energy CT (152). However, analyses excluding arterial segments obscured by beam hardening artifacts did not show major improvements. Furthermore, assessing only patients without metal artefacts would hardly reflect normal clinical usage, for most patients at risk of CV have already received endovascular or surgical treatment of the aneurysm at the time of the CTA assessment, contrary to the population of one prior study (25).

Several factors may explain the lower reliability we observed as compared to previous reports. Reliability is the complex product of interactions between the test, the subjects, the raters and the context of assessment (153, 154). First, the current study included a larger number of readers and imaging cases. Kappa coefficients based on a limited number of subjects and raters are potentially overestimated (119). Prior studies included a smaller number of patients and only 2 or 3 raters. This fact alone can explain the comparatively better agreement they have found. The spectrum of patients may also have differed. Our series had a high proportion of severe clinical grade patients. Grading scales, exact methods of measurement and statistical analyses have also differed. One frequent source of agreement inflation is the lack of blinding of raters to other raters' observations, to the reference test or to clinical information or clues, issues that may have affected prior publications (124). In our study, observers independently analyzed anonymized images; they could not access the clinical or radiological file of patients.

CTA is performed at our institution in severe SAH grade patients in whom neurological monitoring is difficult or impossible and when transcranial Doppler is suspicious for cerebral vasospasm. Angiography was performed in only 8 % of study patients and only one patient received endovascular treatment. This is in contrast to almost 50% of patients receiving angioplasty in the study from Shankar et al (7). A subsequent retrospective review at our institution during the same period revealed that most CV patients treated with angioplasty had

lateralizing neurological symptoms in spite of maximal medical treatment. They were directly referred to the angiography suite without CTA. In such patients, the addition of CTA in the investigation of CV may often be superfluous. It seems that in our institution CTA is most often used as a screening test for intensive care patients that are difficult to monitor clinically. Unfortunately, our study suggests that in this context, CTA interpretations are not repeatable enough to guide management decisions. If CTA is to be used as a screening test in patients with a low prior probability of symptomatic CV, our study suggests that interpretations should be cautious, perhaps using a diagnostic threshold at a higher level than 50% narrowing, limited to more reliable proximal arterial segments.

CT perfusion has been advocated as a complementary tool in the evaluation of cerebral vasospasm (13, 82, 83, 85, 87, 90, 155). It has the theoretical advantage to evaluate the microvasculature in addition to proximal arteries, potentially bridging the gap between CTA/DSA-negative studies and subsequent delayed cerebral ischemia (6, 7). We have not used nor studied CTP. The inter-rater agreement of CTP diagnoses of CV has been promising (10, 87), and in a different context (acute ischemic stroke), CTP has previously been shown to be more reliable than CTA (89).

Technological advancements in computer-assisted diagnosis could reduce the inter-observer variability for CV detection and classification by pre-analyzing or fully analyzing the intracranial vasculature. Semi-automated extra-cranial carotid stenosis quantification is already implemented commercially (156-158). These tools extract the artery centreline and provide the reader with minimal, maximal and average diameter as well as cross-sectional area. This has been shown to improve intra and inter-rater reliability for the estimation of carotid stenosis compared to manual measurements (157, 158). However, one study did show the potential for worsening of inter-observer agreement using a semi-automated tool compared to manual measurements depending on the type of software used (156). The evaluation of cerebral vasospasm is more complex given the multifocal nature of the disease and no clinically available solution currently exists to assess this pathology on CTA. One study performed a software-assisted semi-quantitative estimation of intracranial internal carotid atherosclerotic stenosis and obtained moderate ($kappa = 0.45-0.58$) inter-observer agreements but did not compare to manual measurements (159). They hypothesized that intracranial stenosis might be more

difficult to reliably measure given the smaller calibre of the arteries compared to extra-cranial arteries (159). It is probable that in the future there will be improvements in software performance, especially with the breakthrough associated with machine learning. For example, convolutional-neural-network-driven automatic detection of intra-cranial large vessel occlusions in acute ischemic stroke is emerging (160).

Our study had several limitations. The CTA sample was artificially constructed. Raters were self-selected. A different set of cases and observers could have produced different results. The 50% narrowing cut-off may have been too low, and better agreement could perhaps be achieved when diagnosis is restricted to the most severe stenoses affecting the proximal segments of the circle of Willis (with the exception of the internal carotid arteries). We also did not try to differentiate focal vs. diffuse vasospasm when a narrowing was present (26). The experimental set-up and the use of a portfolio differ from the case-by-case evaluation of clinical patients. Finally, for the per-segment analysis, the kappa coefficient could potentially be underestimated secondary to a skewed rating distribution given a low prevalence of severe vasospasm in individual arterial segments (133).

4.2.8 Conclusion

CTA was not sufficiently repeatable among observers diagnosing CV to support a general use in guiding decisions in the clinical management of high-grade SAH patients. The repeatability of CV verdicts could potentially be improved by raising the diagnostic threshold above 50%, by ignoring more variable arterial segments such as the carotid arteries or distal segment and by standardizing interpretation protocols.

4.2.9 Acknowledgments

Claude Kauffmann, PhD, Assistant Professor-Researcher, medical imaging post-treatment specialist, Laboratoire Clinique du Traitement de l'Image (LCTI), performed data anonymization.

Chapitre 5. Fidélité intra- et interobservateur pour l'évaluation des segments artériels (échelle ordinale).

5.1 Introduction

Les analyses incluent dans l'article ont été réalisées avec des statistiques kappa de Fleiss (multiples observateurs) sans pondération pour l'analyse de sévérité en quatre catégories (échelle ordinale) afin de contraster les résultats avec la dichotomisation des résultats. Cette approche conservatrice ne prend cependant pas en compte l'agrément partiel (par exemple pour des catégories adjacentes) (119). Une seconde analyse exploratoire est ici effectuée afin d'évaluer l'impact de la pondération sur les coefficients d'agrément. Le coefficient alpha de Krippendorff peut être appliqué à plusieurs situations multi observateurs incluant l'utilisation de données nominales et ordinales (131, 132).

5.2 Objectifs

Calculer les coefficients d'agrément alpha de Krippendorff pour l'analyse par segments sur une échelle ordinale à 4 catégories.

5.3 Méthodes

Les coefficients alpha de Krippendorff pondérés ont été calculés pour l'échelle de sévérité à 4 catégories décrite dans l'article. Les analyses ont été réalisées sur le logiciel Stata/IC version 14.2 (StataCorp, Texas, USA) ainsi que R utilisant la librairie *irr* (148, 161). L'interprétation a été effectuée en utilisant le seuil d'interprétation proposé par Krippendorff de 0.667 comme seuil minimalement acceptable (131, 162).

5.4 Résultats

Le tableau XIII illustre les coefficients alpha obtenus en divisant les segments artériels proximaux.

Tableau XIII. Coefficients alpha de Krippendorff pour l'analyse des segments artériels

		SEGMENTS ARTÉRIELS PROXIMAUX										
		Carotid interne droite	Carotid interne gauche	A1 droit	A1 gauche	M1 droit	M1 gauche	P1 droit	P1 gauche	Tronc basilaire	Vertébrale droite	Vertébrale gauche
Inter-observateur	Tous	0.303	0.251	0.461	0.405	0.486	0.570	0.383	0.441	0.568	0.366	0.450
	Junior	0.313	0.237	0.427	0.405	0.438	0.643	0.359	0.420	0.523	0.281	0.345
	Senior	0.345	0.228	0.471	0.424	0.578	0.673	0.384	0.475	0.642	0.412	0.606
	NRI	0.399	0.293	0.453	0.365	0.514	0.642	0.297	0.572	0.522	0.407	0.511
	NRD	0.306	0.157	0.557	0.402	0.691	0.711	0.365	0.334	0.771	0.388	0.614
Intra-observateur	Obs 1	0.670	0.406	0.608	0.614	0.729	0.780	0.776	0.677	0.643	0.340	0.578
	Obs 2	0.225	0.694	0.668	0.821	0.615	0.696	0.577	0.743	0.904	0.628	0.660
	Obs 3	0.197	0.325	0.340	0.310	0.330	0.605	0.327	0.498	0.573	0.791	0.744
	Obs 4	0.752	0.546	0.463	0.688	0.642	0.602	0.446	0.526	0.572	0.437	0.412
		SEGMENTS ARTÉRIELS DISTAUX										
		A2-A3 droit	A2-A3 gauche	M2-M3 droit	M2-M3 gauche	P2-P3 droit	P2-P3 gauche					
Inter-observateur	Tous	0.402	0.394	0.289	0.317	0.199	0.167					
	Junior	0.325	0.307	0.279	0.305	0.125	0.065					
	Senior	0.447	0.456	0.281	0.333	0.229	0.223					
	NRI	0.326	0.358	0.209	0.222	0.125	0.103					
	NRD	0.507	0.479	0.311	0.474	0.196	0.275					
Intra-observateur	Obs 1	0.737	0.709	0.381	0.296	0.541	0.375					
	Obs 2	0.637	0.659	0.516	0.606	0.658	0.604					
	Obs 3	0.479	0.444	-0.053	0.000	0.000	0.000					
	Obs 4	0.678	0.749	0.578	0.536	0.338	0.433					

Coefficient d'agrément					
0.000	0.200	0.400	0.600	0.800	1.000

Les coefficients en gras indiquent un coefficient alpha de Krippendorff supérieur à 0.667.

Les coefficients alpha de Krippendorff ne dépassaient pas 0.667 pour la vaste majorité des conditions testées à l'exception des observateurs séniors pour le segment M1 gauche et neuroradiologues diagnostiques pour les segments M1 et le tronc basilaire. Quoique non présentés formellement dans l'article ci-haut, des résultats similaires avaient été obtenus avec le

coefficient kappa en dichotomisant la sévérité du vasospasme (kappa supérieur à 0.600 pour les segments M1 bilatéralement chez les observateurs séniors, segment M1 droit et le tronc basilaire chez les neuroradiologues diagnostics, segment M1 gauche chez les interventionnistes).

Finalement, les coefficients intraobservateurs sont généralement supérieurs à ceux de la composante interobservateur. Cet aspect n'a également pas été discuté dans l'article par souci de brièveté. Quoique la correspondance entre les coefficients atteignant le niveau substantiel parmi les tests statistiques utilisés (alpha ordinal pondéré vs kappa ordinal non pondéré vs kappa dichotomisé) n'est pas parfaite, les coefficients alpha de Krippendorff pondérés étaient généralement similaires aux coefficients kappa obtenus après dichotomisation de la sévérité du vasospasme. De façon attendue, les coefficients kappa non pondérés pour l'analyse en 4 catégories étaient inférieurs.

5.5 Discussion

Globalement les résultats obtenus à l'aide de l'approche pondérée utilisant le coefficient alpha de Krippendorff sont similaires à ceux obtenus en dichotomisant l'échelle de sévérité du vasospasme. Puisque l'échelle retenue pour la gradation n'a que 4 catégories, il nous apparaissait probable d'obtenir des réponses rapprochées dues au hasard avec un potentiel d'inflation des coefficients en utilisant l'approche d'analyse pondérée. Ceci aurait été moins problématique avec une échelle contenant un plus grand nombre de catégories. Il nous apparaissait également plus logique d'opter pour une dichotomisation de l'échelle de sévérité afin de mettre en relief la pertinence clinique du vasospasme supérieur à 50 % puisque inférieur à ce seuil n'a souvent pas de conséquence clinique tel que discuté dans le chapitre 1.

Un désavantage du coefficient de Krippendorff est sa faible utilisation en pratique ce qui rend sa comparaison avec d'autres études plus difficile (162). Ceci est une des raisons ayant fait en sorte que cette analyse n'a pas été incluse dans l'article.

Contrairement aux autres questions à réponses dichotomiques décrites dans l'article, une limitation spécifique à l'étude par segment est secondaire à la prévalence relativement faible de vasospasme sévère. En effet, aucun segment artériel n'atteignait une proportion moyenne de réponses pour la catégorie sévère supérieure à 6%. Ceci a également rendu prohibitive une seconde analyse utilisant une dichotomisation de la sévérité du vasospasme à un seuil de 75%. À titre indicatif les fréquences de réponse pour le segment M1 gauche et le tronc basilaire sont illustrées dans les figures 15 et 16.

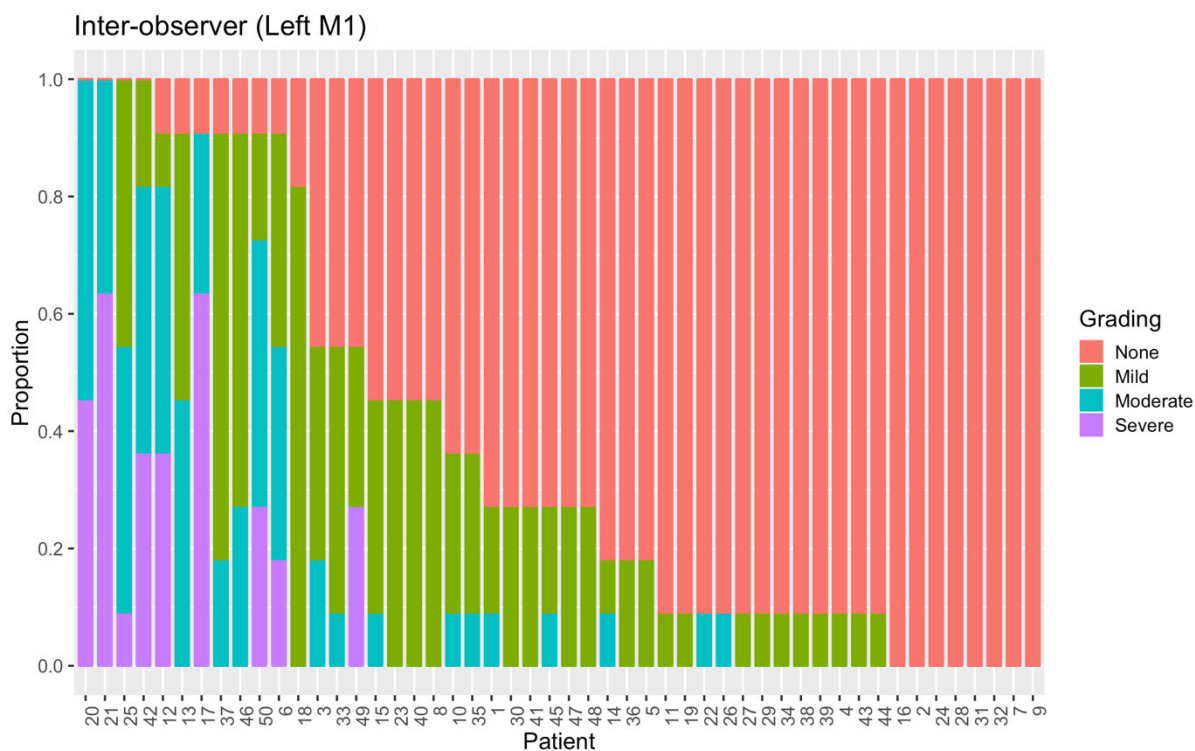


Figure 16. Proportion de réponses parmi tous les observateurs pour le segment M1 par ordre décroissant de fréquence.

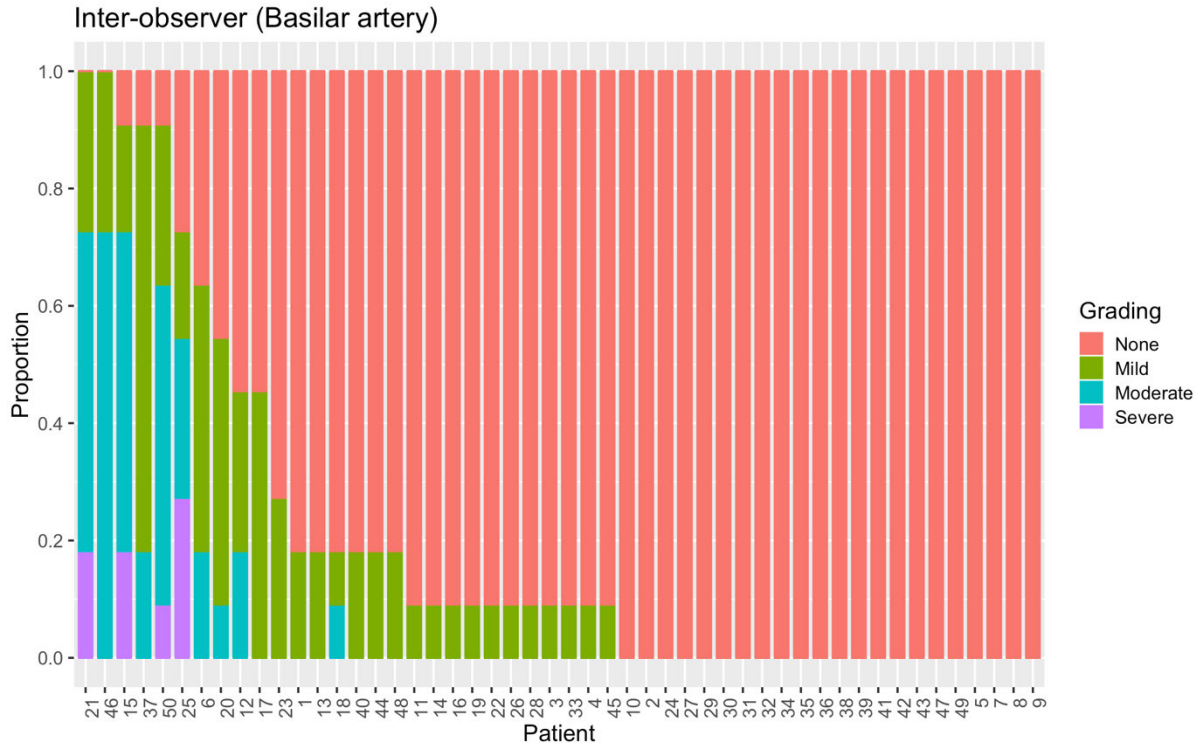


Figure 17. Proportion de réponses parmi tous les observateurs pour le tronc basilaire par ordre décroissant de fréquence.

Les coefficients kappa dépendent de la distribution de fréquence de réponses (133). Une distribution de fréquence de réponse asymétrique peut conduire à une sous-estimation de la plupart des coefficients multiobservateurs incluant le kappa de Fleiss et l'alpha de Krippendorff (133). Ceci peut être un facteur supplémentaire expliquant les coefficients inférieurs pour les segments artériels comparés aux études antérieures quoique la fréquence de vasospasme sévère dans ces dernières n'était que légèrement plus élevée (entre 7 et 13%). Les définitions de sévérité étaient aussi variables avec des seuils différents pour la catégorie sévère soit 50 et 75 % (10, 25).

Parmi les explications pour la faible prévalence de vasospasme sévère dans notre échantillon d'angioTDM est le fait qu'une proportion de patients avec vasospasme sévère contourne l'angioTDM pour bénéficier directement d'une angiographie. Il s'agit de patients généralement symptomatiques chez qui la probabilité de retrouver du vasospasme sévère est élevée. Dans ce

cas l'angiographie est réalisée, car elle permet également d'instituer un traitement endovasculaire rapide. La revue des angioplasties pour vasospasme via le RIS (*radiological information system*) de notre institution confirme cette pratique qui est illustrée dans la figure 17. Ainsi, l'angioTDM réalisée au CHUM ne capture pas l'ensemble du spectre de sévérité étant plutôt biaisée vers une sévérité de vasospasme moins importante.

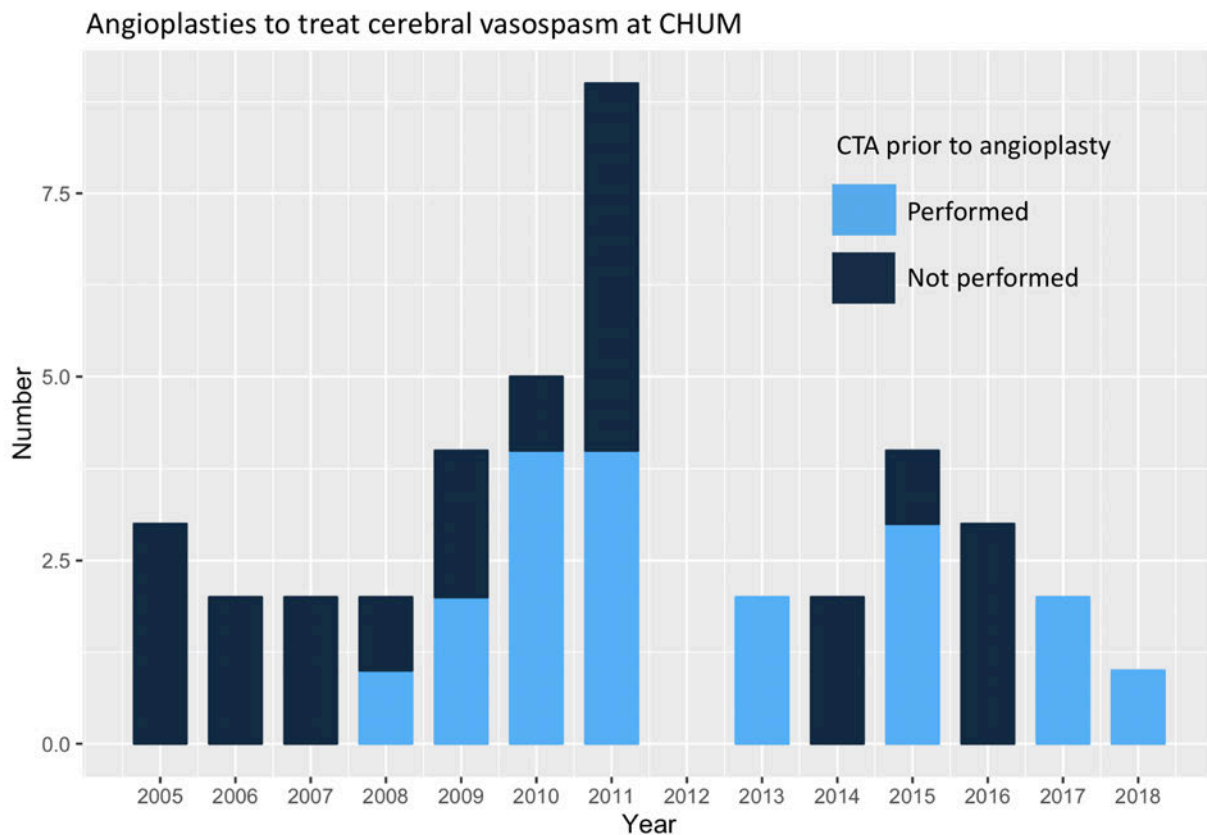


Figure 18. Angioplasties pour vasospasme au CHUM sans et avec angioTDM préalable

5.6 Conclusion

L'évaluation supplémentaire des coefficients intra- et interobservateurs pour l'analyse par segment utilisant une statistique pondérée apporte des résultats similaires à la dichotomisation des résultats. Conceptuellement, la dichotomisation des résultats utilisant un seuil ayant un

impact clinique apparaît plus pragmatique dans l'interprétation de la sévérité du vasospasme. L'évaluation de la fidélité interobservateur pour la gradation du vasospasme par segment artériel devrait idéalement faire l'objet d'une étude avec un échantillon ayant un spectre de sévérité plus symétrique pour éviter la sous-estimation des coefficients.

Conclusion

Le vasospasme cérébral post-hémorragie sous-arachnoïdienne demeure une complication morbide malgré les progrès dans le traitement de cette pathologie. Les connaissances actuelles pointent vers une pathologie complexe dans la genèse de l'ischémie cérébrale retardée dont le vasospasme n'est qu'un mécanisme parmi d'autres. Ceci explique probablement le peu d'impact clinique des traitements ciblant seulement le vasospasme dans la prophylaxie de l'ischémie cérébrale retardée. En l'absence de meilleure cible thérapeutique identifiable par les modalités courantes de dépistage, le vasospasme cérébral demeure tout de même la cible d'efforts considérables de dépistage et de traitement. Dans ce contexte, l'angiotomodensitométrie a graduellement pris une place importante dans la pratique clinique courante. Des études précédentes ont démontré l'exactitude diagnostique de cet examen en reléguant cependant la question de fidélité à une évaluation de second ordre.

L'étude actuelle démontre une fidélité interobservateur inférieure à celle attendue et questionne l'utilisation généralisée de cette modalité en pratique courante dans notre institution. L'évaluation d'un examen d'angioTDM dans le contexte de surveillance de vasospasme cérébral est une tâche complexe dont l'interprétation peut varier d'un observateur à l'autre. Il existe généralement de nombreuses déviations de la normalité: hémorragie, lésions ischémiques, anomalies ou variantes de l'arbre artériel (y compris la présence d'anévrysmes traités ou non traités, artéfacts métalliques, hypoplasie de segments artériels) pouvant agir comme distractions. L'examen lui-même peut également représenter une source de variations qui doit être prise en compte par l'évaluateur (par exemple, artéfacts de mouvement, degré variable d'opacification artérielle). Ceci explique possiblement partiellement les coefficients d'agrément inférieurs à ceux attendus dans cette étude.

L'agrément intraobservateur fréquemment substantiel dans l'étude actuelle offre un espoir d'amélioration de la concordance interobservateur. Des pistes de solution incluent la simplification de l'échelle par dichotomisation, l'augmentation du seuil de rétrécissement pour

définir le vasospasme sévère (augmentant ainsi le contraste par rapport au vasospasme moins sévère) et la standardisation des pratiques d'interprétation. La TDM de perfusion démontre des résultats prometteurs autant en termes d'exactitude que de fidélité. Cette modalité apporte également une information complémentaire sur la microcirculation et la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. Cette technique peut potentiellement renforcer l'interprétation de l'angioTDM. Cependant, les données sur cette modalité demeurent préliminaires et un potentiel de variabilité important entre les institutions demeure un obstacle à la généralisation des résultats d'études obtenus avec cette technique. Finalement, l'augmentation de l'interprétation radiologique par des outils informatiques pourrait également venir améliorer la fidélité interobservateur dans un avenir rapproché. Par exemple, des outils ont été développés en endoscopie digestive et imagerie thoracique qui ont montré une amélioration de la fidélité inter-observateur dans des contextes de classification et détection de lésions (163, 164).

Puisque l'étude actuelle n'a été réalisée que dans une institution, la réplication des résultats avec un nombre substantiel de lecteur et cas cliniques devrait être réalisée avant d'établir des conclusions plus définitives. Idéalement, une étude multicentrique avec le même échantillon de dossier radiologique permettrait d'évaluer si la fidélité interobservateur dépend des pratiques locales. Finalement, l'impact des décisions cliniques basées sur les trouvailles radiologiques devrait être étudié avec des issues cliniques plutôt que des critères de substitution radiologique. Ceci permettrait de démontrer la valeur ajoutée réelle de ce type de test diagnostique dans la prise en charge globale des patients souffrant de cette condition.

Le déclencheur de cette étude était la constatation, autant chez les radiologues que les cliniciens, d'une variation importante dans l'interprétation de ce type d'examen pouvant mener à des changements dans la prise en charge des patients. Se conforter dans des résultats potentiellement biaisés publiés dans la littérature, possiblement non applicables d'un centre à l'autre, aurait pu entretenir le problème. Pire encore, enseigner comme une vérité ces conclusions a le potentiel d'amplifier le problème en s'abstenant d'éduquer les futurs praticiens sur la nécessité de maintenir un esprit critique. Ce travail m'amène également à être plus critique non seulement des résultats publiés, mais également de ma propre pratique. Ceci m'encourage à poursuivre des études similaires appliquées à d'autres problématiques neuroradiologiques.

Bibliographie

1. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* (London, England). 2007;369(9558):306-18.
2. Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(4):387-96.
3. Johnston SC, Selvin S, Gress DR. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1998;50(5):1413-8.
4. Dankbaar JW, de Rooij NK, Velthuis BK, Frijns CJ, Rinkel GJ, van der Schaaf IC. Diagnosing delayed cerebral ischemia with different CT modalities in patients with subarachnoid hemorrhage with clinical deterioration. *Stroke*. 2009;40(11):3493-8.
5. Dankbaar JW, Rijdsdijk M, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Wermer MJ, Rinkel GJ. Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology*. 2009;51(12):813-9.
6. Findlay JM, Nisar J, Darsaut T. Cerebral Vasospasm: A Review. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2016;43(1):15-32.
7. Shankar JJ, Tan IY, Krings T, Terbrugge K, Agid R. CT angiography for evaluation of cerebral vasospasm following acute subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology*. 2012;54(3):197-203.
8. Ferguson SD, Rosen DS, Bardo D, Macdonald RL. Arterial diameters on catheter and computed tomographic angiography. *World Neurosurgery*. 2010;73(3):165-73.
9. Anderson GB, Ashforth R, Steinke DE, Findlay JM. CT angiography for the detection of cerebral vasospasm in patients with acute subarachnoid hemorrhage. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2000;21(6):1011-5.
10. Binaghi S, Colleoni ML, Maeder P, Uske A, Regli L, Dehdashti AR, et al. CT angiography and perfusion CT in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2007;28(4):750-8.
11. Wintermark M, Ko NU, Smith WS, Liu S, Higashida RT, Dillon WP. Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: utility of perfusion CT and CT angiography on diagnosis and management. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2006;27(1):26-34.

12. Otawara Y, Ogasawara K, Ogawa A, Sasaki M, Takahashi K. Evaluation of vasospasm after subarachnoid hemorrhage by use of multislice computed tomographic angiography. *Neurosurgery*. 2002;51(4):939-42; discussion 42-3.
13. Greenberg ED, Gold R, Reichman M, John M, Ivanidze J, Edwards AM, et al. Diagnostic accuracy of CT angiography and CT perfusion for cerebral vasospasm: a meta-analysis. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2010;31(10):1853-60.
14. Ionita CC, Graffagnino C, Alexander MJ, Zaidat OO. The value of CT angiography and transcranial doppler sonography in triaging suspected cerebral vasospasm in SAH prior to endovascular therapy. *Neurocrit Care*. 2008;9(1):8-12.
15. Aralasmak A, Akyuz M, Ozkaynak C, Sindel T, Tuncer R. CT angiography and perfusion imaging in patients with subarachnoid hemorrhage: correlation of vasospasm to perfusion abnormality. *Neuroradiology*. 2009;51(2):85-93.
16. Binaghi S, Colleoni ML, Maeder P, Uské A, Regli L, Dehdashti AR, et al. CT Angiography and Perfusion CT in Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage. *American Journal of Neuroradiology*. 2007;28(4):750-8.
17. Zhang H, Zhang B, Li S, Liang C, Xu K, Li S. Whole brain CT perfusion combined with CT angiography in patients with subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2013;115(12):2496-501.
18. Kottner J, Audige L, Brorson S, Donner A, Gajewski BJ, Hrobjartsson A, et al. Guidelines for Reporting Reliability and Agreement Studies (GRRAS) were proposed. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(1):96-106.
19. Macdonald RL. Origins of the Concept of Vasospasm. *Stroke*. 2016;47(1):e11-5.
20. Ecker A, Riemenschneider P. Arteriographic Demonstration of Spasm of the Intracranial Arteries with Special Reference to Saccular Arterial Aneurisms. *Journal of Neurosurgery*. 1951;8(6):660-7.
21. Ecker A. The discovery of human cerebral arterial spasm in angiograms: an autobiographical note (Arthur Ecker). *Neurosurgery*. 1982;10(1):90.
22. Voldby B, Enevoldsen EM, Jensen FT. Cerebrovascular reactivity in patients with ruptured intracranial aneurysms. *Journal of Neurosurgery*. 1985;62(1):59-67.
23. Fisher CM, Roberson GH, Ojemann RG. Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm--the clinical manifestations. *Neurosurgery*. 1977;1(3):245-8.

24. Saito I, Ueda Y, Sano K. Significance of vasospasm in the treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Journal of Neurosurgery*. 1977;47(3):412-29.
25. Chaudhary SR, Ko N, Dillon WP, Yu MB, Liu S, Cricqui GI, et al. Prospective evaluation of multidetector-row CT angiography for the diagnosis of vasospasm following subarachnoid hemorrhage: a comparison with digital subtraction angiography. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2008;25(1-2):144-50.
26. Lodi CA, Ursino M. Hemodynamic effect of cerebral vasospasm in humans: a modeling study. *Ann Biomed Eng*. 1999;27(2):257-73.
27. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES, Jr., et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery*. 2006;59(1):21-7; discussion -7.
28. Suarez JJ, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *The New England journal of medicine*. 2006;354(4):387-96.
29. Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJ, Wijdevicks EF, Muizelaar JP, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke*. 2010;41(10):2391-5.
30. Budohoski KP, Guilfoyle M, Helmy A, Huuskonen T, Czosnyka M, Kirollos R, et al. The pathophysiology and treatment of delayed cerebral ischaemia following subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(12):1343-53.
31. Connolly ES, Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43(6):1711-37.
32. Polin RS, Coenen VA, Hansen CA, Shin P, Baskaya MK, Nanda A, et al. Efficacy of transluminal angioplasty for the management of symptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*. 2000;92(2):284-90.
33. Borel CO, McKee A, Parra A, Haglund MM, Solan A, Prabhakar V, et al. Possible role for vascular cell proliferation in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2003;34(2):427-33.
34. Smith RR, Clower BR, Grotendorst GM, Yabuno N, Cruse JM. Arterial Wall Changes in Early Human Vasospasm. *Neurosurgery*. 1985;16(2):171-6.

35. Findlay JM, Weir BKA, Kanamaru K, Espinosa F. Arterial Wall Changes in Cerebral Vasospasm. *Neurosurgery*. 1989;25(5):736-46.
36. Ivanidze J, Ferraro RA, Giambone AE, Segal AZ, Gupta A, Sanelli PC. Blood-Brain Barrier Permeability in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Correlation With Clinical Outcomes. *American Journal of Roentgenology*. 2018;1-5.
37. Ivanidze J, Kallas ON, Gupta A. Application of blood-brain barrier permeability imaging in global cerebral edema. *AJNR*. 2016;37:1599.
38. Ivanidze J, Kesavabhotla K, Kallas ON. Evaluating blood-brain barrier permeability in delayed cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AJNR*. 2015;36:850.
39. Crowley RW, Medel R, Dumont AS, Ilodigwe D, Kassell NF, Mayer SA, et al. Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2011;42(4):919-23.
40. Ohkuma H, Manabe H, Tanaka M, Suzuki S. Impact of cerebral microcirculatory changes on cerebral blood flow during cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2000;31(7):1621-7.
41. Voldby B, Enevoldsen EM. Intracranial pressure changes following aneurysm rupture. *Journal of Neurosurgery*. 1982;56(2):186-96.
42. Voldby B, Enevoldsen EM, Jensen FT. Regional CBF, intraventricular pressure, and cerebral metabolism in patients with ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 1985;62(1):48-58.
43. Grubb RL, Raichle ME, Eichling JO, Gado MH. Effects of subarachnoid hemorrhage on cerebral blood volume, blood flow, and oxygen utilization in humans. *Journal of Neurosurgery*. 1977;46(4):446-53.
44. Budohoski KP, Czosnyka M, Kirkpatrick PJ, Smielewski P, Steiner LA, Pickard JD. Clinical relevance of cerebral autoregulation following subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(3):152-63.
45. Powers WJ. Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Annals of Neurology*. 1991;29(3):231-40.
46. Inagawa T. Risk factors for Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2015.
47. Lazaridis C, Naval N. Risk factors and medical management of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am*. 2010;21(2):353-64.

48. Charpentier C, Audibert G, Guillemin F, Civit T, Ducrocq X, Bracard S, et al. Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1999;30(7):1402-8.
49. Hunt WE, Hess RM. Surgical Risk as Related to Time of Intervention in the Repair of Intracranial Aneurysms. *Journal of Neurosurgery*. 1968;28(1):14-20.
50. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, Kassell N, Sano K, Pertuiset B, et al. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(11):1457.
51. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980;6(1):1-9.
52. Kistler JP, Crowell RM, Davis KR, Heros R, Ojemann RG, Zervas T, et al. The relation of cerebral vasospasm to the extent and location of subarachnoid blood visualized by CT scan: a prospective study. *Neurology*. 1983;33(4):424-36.
53. Qureshi AI, Sung GY, Razumovsky AY, Lane K, Straw RN, Ulatowski JA. Early identification of patients at risk for symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Critical care medicine*. 2000;28(4):984-90.
54. Reilly C, Amidei C, Tolentino J, Jahromi BS, Macdonald RL. Clot volume and clearance rate as independent predictors of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004;101(2):255-61.
55. Kramer AH, Hehir M, Nathan B, Gress D, Dumont AS, Kassell NF, et al. A comparison of 3 radiographic scales for the prediction of delayed ischemia and prognosis following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2008;109(2):199-207.
56. Svensson E, Starmark JE, Ekholm S, von Essen C, Johansson A. Analysis of interobserver disagreement in the assessment of subarachnoid blood and acute hydrocephalus on CT scans. *Neurol Res*. 1996;18(6):487-94.
57. Woo PYM, Tse TPK, Chan RSK, Leung LNY, Liu SKK, Leung AYT, et al. Computed tomography interobserver agreement in the assessment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage and predictors for clinical outcome. *Journal of neurointerventional surgery*. 2017;9(11):1118-24.
58. Ibrahim GM, Macdonald RL. Electrocardiographic changes predict angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2012;43(8):2102-7.

59. Abla AA, Wilson DA, Williamson RW, Nakaji P, McDougall CG, Zabramski JM, et al. The relationship between ruptured aneurysm location, subarachnoid hemorrhage clot thickness, and incidence of radiographic or symptomatic vasospasm in patients enrolled in a prospective randomized controlled trial. *J Neurosurg.* 2014;120(2):391-7.
60. Alejandro A. Rabinstein, Mark A. Pichelmann, Jonathan A. Friedman, David G. Piepgras, Douglas A. Nichols, Jon I. McIver, et al. Symptomatic vasospasm and outcomes following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a comparison between surgical repair and endovascular coil occlusion. *Journal of Neurosurgery.* 2003;98(2):319-25.
61. Gross BA, Rosalind Lai PM, Frerichs KU, Du R. Treatment Modality and Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurgery.* 2014;82(6):e725-e30.
62. Dumont AS, Crowley RW, Monteith SJ, Ilodigwe D, Kassell NF, Mayer S, et al. Endovascular treatment or neurosurgical clipping of ruptured intracranial aneurysms: effect on angiographic vasospasm, delayed ischemic neurological deficit, cerebral infarction, and clinical outcome. *Stroke.* 2010;41(11):2519-24.
63. Singhal AB, Topcuoglu MA, Dorer DJ, Ogilvy CS, Carter BS, Koroshetz WJ. SSRI and statin use increases the risk for vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2005;64(6):1008.
64. Badjatia N, Topcuoglu MA, Buonanno FS, Smith EE, Nogueira RG, Rordorf GA, et al. Relationship between hyperglycemia and symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Critical care medicine.* 2005;33(7):1603-9; quiz 23.
65. Schmidt JM, Wartenberg KE, Fernandez A, Claassen J, Rincon F, Ostapkovich ND, et al. Frequency and clinical impact of asymptomatic cerebral infarction due to vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery.* 2008;109(6):1052-9.
66. Bulsara KR, Gunel M, Amin-Hanjani S, Chen PR, Connolly ES, Friedlander RM. Results of a national cerebrovascular neurosurgery survey on the management of cerebral vasospasm/delayed cerebral ischemia. *J Neurointerv Surg.* 2015;7(6):408-11.
67. Kumar G, Shahripour RB, Harrigan MR. Vasospasm on transcranial Doppler is predictive of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* 2015:1-8.
68. Alexander MD, Yuan C, Rutman A, Tirschwell DL, Palagallo G, Gandhi D, et al. High-resolution intracranial vessel wall imaging: imaging beyond the lumen. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016.

69. Washington CW, Zipfel GJ, The Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid H. Detection and Monitoring of Vasospasm and Delayed Cerebral Ischemia: A Review and Assessment of the Literature. *Neurocritical Care*. 2011;15(2):312.
70. Francoeur CL, Mayer SA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Critical care (London, England)*. 2016;20(1):277.
71. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al. STARD 2015: An Updated List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies. *Radiology*. 2015;277(3):826-32.
72. Wagner M, Steinbeis P, Güresir E, Hattingen E, du Mesnil de Rochemont R, Weidauer S, et al. Beyond Delayed Cerebral Vasospasm: Infarct Patterns in Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *Clinical neuroradiology*. 2013;23(2):87-95.
73. Wilson CD, Shankar JJ. Diagnosing Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage: CTA and CTP. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2014;41(3):314-9.
74. Murphy A, Manoel AL, Burgers K, Kouzmina E, Lee T, Macdonald RL, et al. Early CT perfusion changes and blood-brain barrier permeability after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology*. 2015;57(8):767-73.
75. Morhard D, Wirth CD, Reiser MF, Schulte-Altendorneburg G, Ertl-Wagner B. Optimal sequence timing of CT angiography and perfusion CT in patients with stroke. *European journal of radiology*. 2013;82(6):e286-e9.
76. Krishnan P, Murphy A, Aviv RI. CT-based Techniques for Brain Perfusion. *Topics in magnetic resonance imaging : TMRI*. 2017;26(3):113-9.
77. Diekmann S, Siebert E, Juran R, Roll M, Deeg W, Bauknecht HC, et al. Dose Exposure of Patients Undergoing Comprehensive Stroke Imaging by Multidetector-Row CT: Comparison of 320-Detector Row and 64-Detector Row CT Scanners. *American Journal of Neuroradiology*. 2010.
78. Konstas AA, Goldmakher GV, Lee TY, Lev MH. Theoretic Basis and Technical Implementations of CT Perfusion in Acute Ischemic Stroke, Part 1: Theoretic Basis. *American Journal of Neuroradiology*. 2009;30(4):662.

79. Wouters A, Christensen S, Straka M, Mlynash M, Liggins J, Bammer R, et al. A Comparison of Relative Time to Peak and Tmax for Mismatch-Based Patient Selection. *Frontiers in neurology*. 2017;8:539.
80. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(8):708-18.
81. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *New England Journal of Medicine*. 2017;378(1):11-21.
82. Sanelli PC, Ugorec I, Johnson CE, Tan J, Segal AZ, Fink M, et al. Using Quantitative CT Perfusion for Evaluation of Delayed Cerebral Ischemia Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *American Journal of Neuroradiology*. 2011;32(11):2047.
83. Sanelli PC, Anumula N, Johnson CE, Comunale JP, Tsiouris AJ, Riina H, et al. Evaluating CT Perfusion Using Outcome Measures of Delayed Cerebral Ischemia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *American Journal of Neuroradiology*. 2013;34(2):292-8.
84. Wintermark M, Ko NU, Smith WS, Liu S, Higashida RT, Dillon WP. Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage: Utility of Perfusion CT and CT Angiography on Diagnosis and Management. *American Journal of Neuroradiology*. 2006;27(1):26-34.
85. Othman AE, Afat S, Nikoubashman O, Muller M, Schubert GA, Bier G, et al. Volume perfusion CT imaging of cerebral vasospasm: diagnostic performance of different perfusion maps. *Neuroradiology*. 2016;58(8):787-92.
86. Dankbaar JW, de Rooij NK, Rijdsdijk M, Velthuis BK, Frijns CJ, Rinkel GJ, et al. Diagnostic threshold values of cerebral perfusion measured with computed tomography for delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2010;41(9):1927-32.
87. Afat S, Brockmann C, Nikoubashman O, Muller M, Thierfelder KM, Brockmann MA, et al. Diagnostic Accuracy of Simulated Low-Dose Perfusion CT to Detect Cerebral Perfusion Impairment after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Retrospective Analysis. *Radiology*. 2018;287(2):643-50.

88. Mir DIA, Gupta A, Dunning A, Puchi L, Robinson CL, Epstein HAB, et al. CT Perfusion for Detection of Delayed Cerebral Ischemia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Neuroradiology*. 2014;35(5):866.
89. Hopyan J, Ciarallo A, Dowlatshahi D, Howard P, John V, Yeung R, et al. Certainty of stroke diagnosis: incremental benefit with CT perfusion over noncontrast CT and CT angiography. *Radiology*. 2010;255(1):142-53.
90. Sanelli PC, Pandya A, Segal AZ, Gupta A, Hurtado-Rua S, Ivanidze J, et al. Cost-effectiveness of CT angiography and perfusion imaging for delayed cerebral ischemia and vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2014;35(9):1714-20.
91. Austein F, Riedel C, Kerby T, Meyne J, Binder A, Lindner T, et al. Comparison of Perfusion CT Software to Predict the Final Infarct Volume After Thrombectomy. *Stroke*. 2016;47(9):2311-7.
92. Afat S, Brockmann C, Nikoubashman O, Muller M, Thierfelder KM, Kunz WG, et al. Diagnostic performance of different perfusion algorithms for the detection of angiographical spasm. *Journal of neuroradiology Journal de neuroradiologie*. 2018.
93. Al-Jehani H, Marcoux J, Hadhiah K, Alabbas F, Angle M, Teitelbaum J. CT Perfusion to Guide Placement of Invasive Cerebral Perfusion Monitor in Subarachnoid Hemorrhage Induced Vasospasm. *Case reports in neurological medicine*. 2018;2018:5162629.
94. Arias EJ, Vajapey S, Reynolds MR, Chicoine MR, Rich KM, Dacey RG, Jr., et al. Utility of Screening for Cerebral Vasospasm Using Digital Subtraction Angiography. *Stroke*. 2015;46(11):3137-41.
95. Sanelli PC, Kishore S, Gupta A, Mangat H, Rosengart A, Kamel H, et al. Delayed Cerebral Ischemia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Proposal of an Evidence-Based Combined Clinical and Imaging Reference Standard. *American Journal of Neuroradiology*. 2014;35(12):2209.
96. Rabinstein AA, Weigand S, Atkinson JL, Wijdicks EF. Patterns of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2005;36(5):992-7.
97. Suwatcharangkoon S, Meyers E, Falo C, et al. Loss of consciousness at onset of subarachnoid hemorrhage as an important marker of early brain injury. *JAMA neurology*. 2016;73(1):28-35.

98. Macdonald RL. Subarachnoid Hemorrhage and Loss of Consciousness. *JAMA neurology*. 2016;73(1):17-8.
99. Doczi T, Joo F, Adam G, Bozoky B, Szerdahelyi P. Blood-brain barrier damage during the acute stage of subarachnoid hemorrhage, as exemplified by a new animal model. *Neurosurgery*. 1986;18(6):733-9.
100. Avsenik J, Bisdas S, Popovic KS. Blood-brain barrier permeability imaging using perfusion computed tomography. *Radiology and Oncology*. 2015;49(2):107-14.
101. Kramer DR, Fujii T, Ohiorhenuan I, Liu CY. Cortical spreading depolarization: Pathophysiology, implications, and future directions. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2016;24:22-7.
102. Bache S, Rasmussen R, Rossing M, Laigaard FP, Nielsen FC, Moller K. MicroRNA Changes in Cerebrospinal Fluid After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2017;48(9):2391-8.
103. Lovelock CE, Rinkel GJ, Rothwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: Population-based study and systematic review. *Neurology*. 2010;74(19):1494-501.
104. Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(1):CD000277.
105. Wang X, Li YM, Li WQ, Huang CG, Lu YC, Hou LJ. Effect of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2012;7(10):e47778.
106. Vergouwen MD, Algra A, Rinkel GJ. Endothelin receptor antagonists for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis update. *Stroke*. 2012;43(10):2671-6.
107. Kramer AH, Fletcher JJ. Locally-administered Intrathecal Thrombolytics Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurocritical Care*. 2011;14(3):489-99.
108. Amin-Hanjani S, Ogilvy CS, Barker IIFG. Does Intracisternal Thrombolysis Prevent Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage? A Meta-analysis. *Neurosurgery*. 2004;54(2):326-35.
109. Qian C, Yu X, Chen J, Gu C, Wang L, Chen G, et al. Effect of the drainage of cerebrospinal fluid in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(41):e5140.

110. Zwieneberg-Lee M, Hartman J, Rudisill N, Madden LK, Smith K, Eskridge J, et al. Effect of prophylactic transluminal balloon angioplasty on cerebral vasospasm and outcome in patients with Fisher grade III subarachnoid hemorrhage: results of a phase II multicenter, randomized, clinical trial. *Stroke*. 2008;39(6):1759-65.
111. Gathier CS, van den Bergh WM, van der Jagt M, Verweij BH, Dankbaar JW, Muller MC, et al. Induced Hypertension for Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized Clinical Trial. *Stroke*. 2018;49(1):76-83.
112. Zubkov Iu N, Nikiforov BM, Shustin VA. [1st attempt at dilating spastic cerebral arteries in the acute stage of rupture of arterial aneurysms]. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 1983(5):17-23.
113. Rosenwasser RH, Armonda RA, Thomas JE, Benitez RP, Gannon PM, Harrop J. Therapeutic modalities for the management of cerebral vasospasm: timing of endovascular options. *Neurosurgery*. 1999;44(5):975-9; discussion 9-80.
114. Bejjani GK, Bank WO, Olan WJ, Sekhar LN. The efficacy and safety of angioplasty for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1998;42(5):979-86; discussion 86-7.
115. Bauer AM, Rasmussen PA. Treatment of intracranial vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Frontiers in neurology*. 2014;5:72.
116. Chalouhi N, Tjoumakaris S, Thakkar V, Theofanis T, Hammer C, Hasan D, et al. Endovascular management of cerebral vasospasm following aneurysm rupture: outcomes and predictors in 116 patients. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2014;118:26-31.
117. Park ES, Kim DW, Kang SD. Endovascular Treatment of Symptomatic Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Three-year Experience. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*. 2017;19(3):155-61.
118. Beaucage Cm, Bonnier Viger Y, Simpson A. *Épidémiologie appliquée : une initiation à la lecture critique de la littérature en sciences de la santé*. Montréal: G. Morin : Chenelière éducation; 2009.
119. Gwet KL. *Handbook of inter-rater reliability: The definitive guide to measuring the extent of agreement among raters: Advanced Analytics, LLC; 2014*.
120. Feinstein AR, Cicchetti DV. High agreement but low kappa: I. The problems of two paradoxes. *J Clin Epidemiol*. 1990;43(6):543-9.

121. Gjorup T. Reliability of diagnostic tests. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 1997;166:9-14.
122. Kundel HL, Polansky M. Measurement of observer agreement. *Radiology.* 2003;228(2):303-8.
123. Sardanelli F, Leo G. *Biostatistics for Radiologists Planning, Performing, and Writing a Radiologic Study.* 2009.
124. Lucas NP, Macaskill P, Irwig L, Bogduk N. The development of a quality appraisal tool for studies of diagnostic reliability (QAREL). *J Clin Epidemiol.* 2010;63(8):854-61.
125. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet (London, England).* 1986;1(8476):307-10.
126. Cicchetti DV, Feinstein AR. High agreement but low kappa: II. Resolving the paradoxes. *J Clin Epidemiol.* 1990;43(6):551-8.
127. Feng GC. Mistakes and How to Avoid Mistakes in Using Intercoder Reliability Indices. *Methodology.* 2015;11(1):13-22.
128. Cohen J. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educational and Psychological Measurement.* 1960;20(1):37-46.
129. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-74.
130. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. *Statistical methods for rates and proportions: John Wiley & Sons;* 2013.
131. Krippendorff K. Reliability in content analysis: Some common misconceptions and recommendations. *Human communication research.* 2004;30(3):411-33.
132. Krippendorff K. Misunderstanding Reliability. *Methodology.* 2016;12(4):139-44.
133. Quarfoot D, Levine RA. How Robust Are Multirater Interrater Reliability Indices to Changes in Frequency Distribution? *The American Statistician.* 2016;70(4):373-84.
134. Schneck SA, Kricheff, II. Intracranial Aneurysm Rupture, Vasospasm, and Infarction. *Arch Neurol.* 1964;11:668-80.
135. Kassell NF, Helm G, Simmons N, Phillips CD, Cail WS. Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial papaverine. *J Neurosurg.* 1992;77(6):848-52.
136. Takagi R, Hayashi H, Kobayashi H, Kumazaki T, Isayama K, Ikeda Y, et al. Three-dimensional CT angiography of intracranial vasospasm following subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology.* 1998;40(10):631-5.

137. Otawara Y, Ogasawara K, Ogawa A, Sasaki M, Takahashi K. Evaluation of Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage by Use of Multislice Computed Tomographic Angiography. *Neurosurgery*. 2002;51(4):939-43.
138. Yoon DY, Choi CS, Kim KH, Cho B-M. Multidetector-Row CT Angiography of Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Comparison of Volume-Rendered Images and Digital Subtraction Angiography. *American Journal of Neuroradiology*. 2006;27(2):370-7.
139. Joo SP, Kim TS, Kim YS, Moon KS, Lee JK, Kim JH, et al. Clinical utility of multislice computed tomographic angiography for detection of cerebral vasospasm in acute subarachnoid hemorrhage. *Minim Invasive Neurosurg*. 2006;49(5):286-90.
140. Zhang H, Zhang B, Li S, Liang C, Xu K, Li S. Whole brain CT perfusion combined with CT angiography in patients with subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2013;115(12):2496-501.
141. Danura H, Schatlo B, Marbacher S, Kerkeni H, Diepers M, Remonda L, et al. Acute angiographic vasospasm and the incidence of delayed cerebral vasospasm: preliminary results. *Acta neurochirurgica Supplement*. 2015;120:187-90.
142. Stecco A, Fabbiano F, Amatuzzo P, Quagliozi M, Soligo E, Divenuto I, et al. Computed tomography perfusion and computed tomography angiography in vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgical sciences*. 2018;62(4):397-405.
143. Kelly PJ, Gortan RJ, Grossman RG, Eisenberg HM. Cerebral perfusion, vascular spasm, and outcome in patients with ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 1977;47(1):44-9.
144. Samuels OB, Joseph GJ, Lynn MJ, Smith HA, Chimowitz MI. A standardized method for measuring intracranial arterial stenosis. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2000;21(4):643-6.
145. Rotondi M. kappaSize: Sample Size Estimation Functions for Studies of Interobserver Agreement. R package version 1.1. 2013.
146. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(10):1006-12.

147. Donner A, Rotondi MA. Sample size requirements for interval estimation of the kappa statistic for interobserver agreement studies with a binary outcome and multiple raters. *Int J Biostat.* 2010;6(1):Article 31.
148. R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing.*: R Foundation for Statistical Computing; 2018.
149. Cruz JP, Sarma D, Noel de Tilly L. Perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: when to stop imaging? *Emerg Radiol.* 2011;18(3):197-202.
150. Farzin B, Gentric JC, Pham M, Tremblay-Paquet S, Brosseau L, Roy C, et al. Agreement studies in radiology research. *Diagnostic and Interventional Imaging.* 2017;98(3):227-33.
151. Cloft HJ, Kallmes DF. Scaling back on scales with a scale of scales. *AJNR American journal of neuroradiology.* 2011;32(2):219-20.
152. Winklhofer S, Hinzpeter R, Stocker D, Baltsavias G, Michels L, Burkhardt JK, et al. Combining monoenergetic extrapolations from dual-energy CT with iterative reconstructions: reduction of coil and clip artifacts from intracranial aneurysm therapy. *Neuroradiology.* 2018;60(3):281-91.
153. Barth J, de Boer WE, Busse JW, Hoving JL, Kedzia S, Couban R, et al. Inter-rater agreement in evaluation of disability: systematic review of reproducibility studies. *BMJ (Clinical research ed).* 2017;356:j14.
154. Spanjer J, Krol B, Brouwer S, Groothoff JW. Sources of variation in work disability assessment. *Work.* 2010;37(4):405-11.
155. Greenberg ED, Gobin YP, Riina H, Johnson CE, Tsiouris AJ, Comunale J, et al. Role of CT perfusion imaging in the diagnosis and treatment of vasospasm. *Imaging in medicine.* 2011;3(3):287-97.
156. Borst J, Marquering HA, Kappelhof M, Zadi T, van Dijk AC, Nederkoorn PJ, et al. Diagnostic Accuracy of 4 Commercially Available Semiautomatic Packages for Carotid Artery Stenosis Measurement on CTA. *AJNR American journal of neuroradiology.* 2015;36(10):1978-87.
157. Marquering HA, Nederkoorn PJ, Smagge L, Gratama van Andel HA, van den Berg R, Majoie CB. Performance of semiautomatic assessment of carotid artery stenosis on CT angiography: clarification of differences with manual assessment. *AJNR American journal of neuroradiology.* 2012;33(4):747-54.

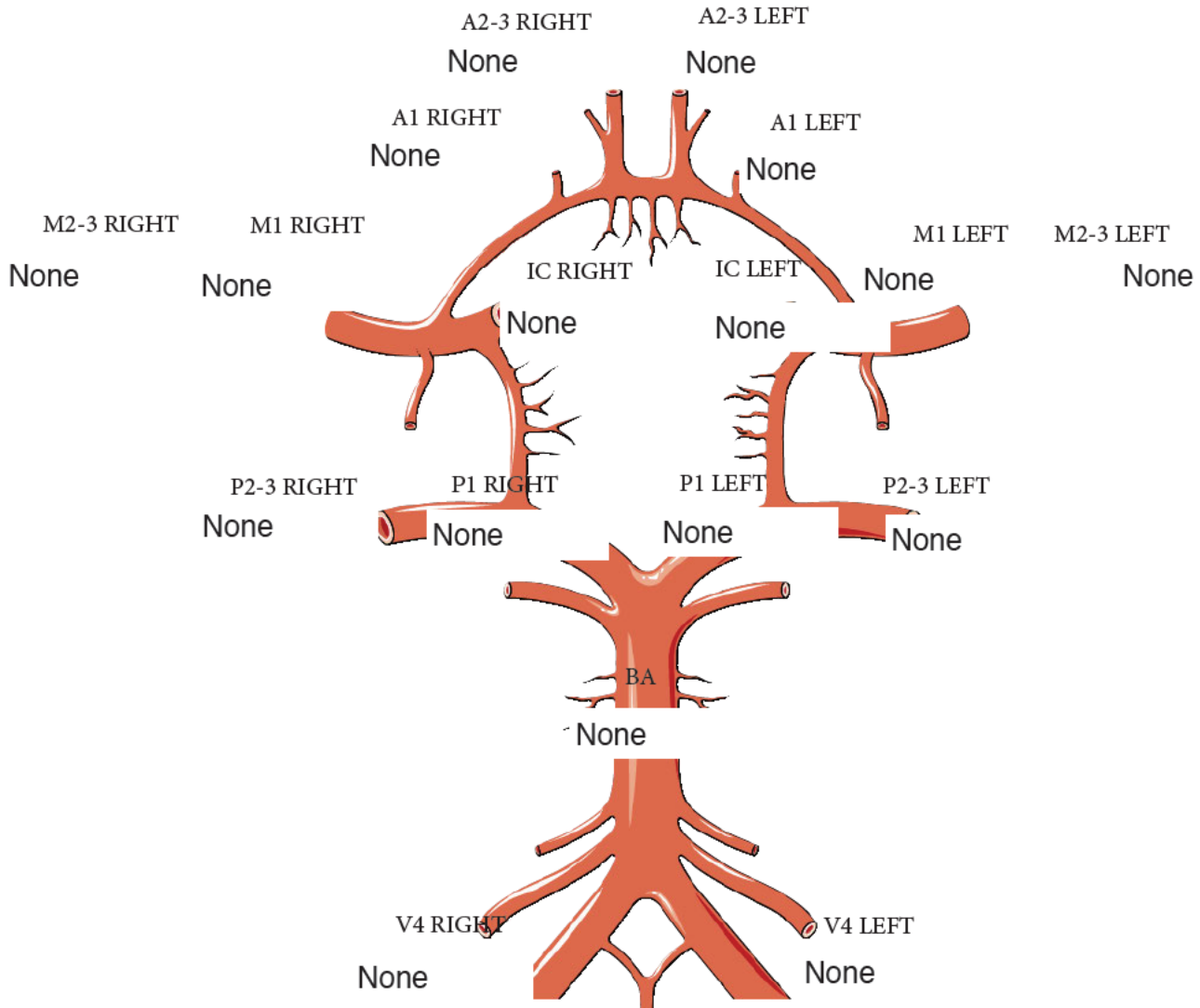
158. White JH, Bartlett ES, Bharatha A, Aviv RI, Fox AJ, Thompson AL, et al. Reproducibility of semi-automated measurement of carotid stenosis on CTA. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2010;37(4):498-503.
159. Bleeker L, Marquering HA, van den Berg R, Nederkoorn PJ, Majoie CB. Semi-automatic quantitative measurements of intracranial internal carotid artery stenosis and calcification using CT angiography. *Neuroradiology*. 2012;54(9):919-27.
160. Barreira C, Bouslama M, Lim J, Al-Bayati A, Saleem Y, Devlin T, et al. E-108 Aladin study: automated large artery occlusion detection in stroke imaging study – a multicenter analysis. *Journal of neurointerventional surgery*. 2018;10(Suppl 2):A101.
161. Gamer M, Lemon J, Fellows I, Singh P. irr: Various Coefficients of Interrater Reliability and Agreement. <https://CRAN.R-project.org/package=irr>; 2012.
162. Hallgren KA. Computing Inter-Rater Reliability for Observational Data: An Overview and Tutorial. *Tutor Quant Methods Psychol*. 2012;8(1):23-34.
163. Chen P-J, Lin M-C, Lai M-J, Lin J-C, Lu HH-S, Tseng VS. Accurate Classification of Diminutive Colorectal Polyps Using Computer-Aided Analysis. *Gastroenterology*. 2018;154(3):568-75.
164. Jeon KN, Goo JM, Lee CH, Lee Y, Choo JY, Lee NK, et al. Computer-Aided Nodule Detection and Volumetry to Reduce Variability Between Radiologists in the Interpretation of Lung Nodules at Low-Dose Screening Computed Tomography. *Investigative Radiology*. 2012;47(8):457-61.

Appendice 1. Formulaire de collecte des données

SEVERITY SCALE

Comparing arterial diameter to initial CTA
(visual assesment, no caliper measurement).

- None
- Mild 1-49 %
- Moderate 50-74%
- Severe > 75 %



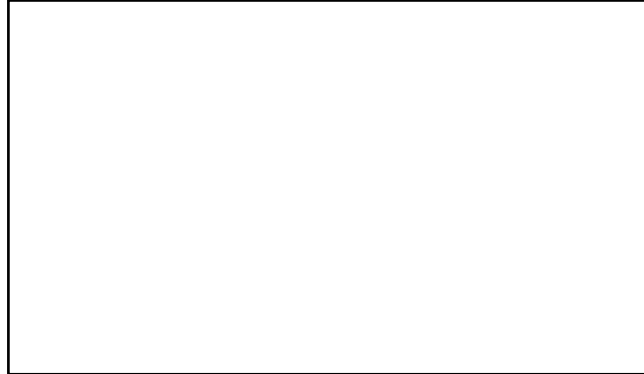
1. Is there moderate to severe vasospasm ($\geq 50\%$) at any location ? No

Presuming that there is a neurological condition which could justify vasospasm treatment would you, taking into account the imaging findings

2. Recommend medical treatment augmentation? No

3. Recommend the performance of a DSA with the possibility of angioplasty depending on the DSA findings No

Appendice 2. Formulaire de consentement



Titre du projet : Évaluation de la concordance intra- et inter-observateur pour l'évaluation du vasospasme post-hémorragie sous-arachnoidienne en angioCT

Chercheur principal : Laurent Létourneau-Gullon, MD, service de neuroradiologie, département de radiologie, hopital Notre-Dame, CHUM.

Cochercheurs : Jean Raymond, MD. Laurent Létourneau-Gullon, MD, service de neuroradiologie interventionnelle, département de radiologie, hopital Notre-Dame, CHUM.

No.projet CHUM : 14.332



Préambule

Nous sollicitons votre participation à un projet de recherche parce que vous êtes spécialisé dans l'évaluation du vasospasme suivant une hémorragie sous-arachnoïdienne anévrismale (soit radiologue, neurochirurgien, neurologue ou intensiviste). Cependant, avant d'accepter de participer à ce projet et de signer ce formulaire d'information et de consentement, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent.

Ce formulaire peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au chercheur responsable du projet ou aux autres membres du personnel affecté au projet de recherche et à leur demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.

Nature et objectifs du projet

L'utilisation de l'angioCT pour le dépistage et le diagnostic du vasospasme suivant une hémorragie sous-arachnoïdienne a augmenté progressivement au CHUM et dans la majorité des centres tertiaires à travers le monde dans les dernières années. Les études évaluant cette modalité pour le dépistage et le diagnostic du vasospasme se sont surtout intéressées à la valeur diagnostique par rapport à l'angiographie conventionnelle (*accuracy*) alors que l'évaluation de la concordance intra et inter-observateur a été peu étudiée.

L'objectif du présent projet est d'évaluer la concordance intra- et inter-observateur pour le diagnostic du vasospasme cérébral (incluant présence et sévérité du vasospasme ainsi que la pertinence d'une indication thérapeutique selon les trouvailles radiologiques). Il est attendu qu'il y ait une excellente concordance pour la présence de vasospasme mais que la concordance pour le degré de sévérité soit moins bonne. Certains facteurs tels l'expérience de l'observateur, sa spécialité et sa surspécialisation en neuroradiologie interventionnelle pourraient également moduler le degré de concordance.

Nombre de participants et durée de la participation

Six médecins (radiologues) évalueront 50 études d'angioCT sur un an. Votre participation durera environ 6 mois.

Nature de la participation demandée et déroulement du projet de recherche



Si vous acceptez de participer à ce projet de recherche et après avoir signé le présent formulaire d'information et de consentement, votre participation consistera à compléter un formulaire d'évaluation après avoir révisé un examen d'angioCT.

Un total de cinquante (50) examens devront être évalués pour une durée d'évaluation d'environ 5 minutes par examen, soit environ 250 minutes (4,2 heures). Compte tenu du nombre d'examens, ceux-ci pourront être évalués sur une période de quelques semaines afin de ne pas perturber vos activités cliniques. Il n'est donc pas nécessaire d'évaluer tous les examens en une seule séance.

Ce formulaire d'évaluation portera notamment sur l'évaluation de la présence et sévérité du vasospasme démontré par les examens d'angioCT ainsi que l'interprétation globale de l'examen en fonction de données cliniques afin d'établir une prise en charge du patient.

De plus, nous recueillerons des données vous concernant : statut (patron, fellow, résident), années de pratique, spécialité, surspécialisation en neuroradiologie interventionnelle.

Confidentialité

Durant votre participation à ce projet, le chercheur responsable ainsi qu'un fellow en radiologie recueilleront et consigneront les renseignements vous concernant. Seuls les renseignements nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques de ce projet seront recueillis. Ces renseignements peuvent comprendre votre spécialité, surspécialité, nombre d'années d'exercice, statut (patron, fellow, résident). Votre dossier peut aussi comprendre d'autres renseignements tels que votre nom, votre sexe, votre date de naissance et votre origine ethnique.

Tous les renseignements recueillis demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par la loi. Afin de préserver votre identité et la confidentialité des renseignements, vous ne serez identifié(e) que par un numéro de code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservée par le chercheur responsable.

Le chercheur utilisera les données à des fins de recherche dans le but de répondre aux objectifs scientifiques du projet décrits dans le formulaire d'information et de consentement.

Ces données seront conservées 5 ans après la fin de l'étude par le chercheur responsable.

Les données pourront être publiées dans des revues spécialisées ou faire l'objet de discussions scientifiques, mais il ne sera pas possible de vous identifier.



À des fins de surveillance et de contrôle, votre dossier de recherche pourrait être consulté par une personne mandatée par le comité d'éthique de la recherche du CHUM ou par l'établissement, ou par une personne mandatée par des organismes publics. Toutes ces personnes et ces organismes adhèrent à une politique de confidentialité.

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier les renseignements recueillis et les faire rectifier au besoin, et ce, aussi longtemps que le chercheur responsable du projet ou l'établissement détiennent ces informations. Cependant, afin de préserver l'intégrité scientifique du projet, vous pourriez n'avoir accès à certaines de ces informations qu'une fois votre participation terminée.

Avantages

Vous ne retirerez aucun bénéfice personnel direct de votre participation à ce projet de recherche. Cependant, les résultats obtenus contribueront à l'avancement des connaissances dans ce domaine.

Risques et inconvénients

Votre participation à ce projet ne comporta pas de risque physique. Cependant, le temps consacré à la révision des examens et la complétion des questionnaires pourrait constituer un inconvénient à la participation.

Communication des résultats généraux

Vous pourrez connaître les résultats généraux de cette étude si vous en faites la demande au chercheur principal à la fin de l'étude par lettre ou par courriel.

Compensation

Vous ne recevrez aucune compensation monétaire pour votre participation à ce projet de recherche.

Indemnisation en cas de préjudice et droit du participant à la recherche.

En acceptant de participer à cette étude, vous ne renoncez à aucun de vos droits ni ne libérez les chercheurs ou l'établissement de leurs responsabilités légales ou professionnelles.

Participation volontaire et possibilités de retrait

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de ce projet à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raisons, en faisant connaître votre décision au chercheur responsable du projet ou à l'un des membres du personnel affecté au projet.

Votre décision de ne pas participer à ce projet de recherche ou de vous en retirer n'aura aucune conséquence sur votre relation avec le chercheur responsable du projet et les autres intervenants.



Le chercheur responsable du projet de recherche ou le comité d'éthique de la recherche du CHUM peuvent mettre fin à votre participation, sans votre consentement, s'il existe des raisons administratives d'abandonner le projet.

Si vous vous retirez ou être retiré(e) du projet, l'information déjà obtenue dans le cadre de ce projet sera conservé aussi longtemps que nécessaire pour rencontrer les exigences réglementaires.

Toute nouvelle connaissance acquise durant le déroulement du projet qui pourrait affecter votre décision de continuer d'y participer vous sera communiquée sans délai verbalement et par écrit.

Personne-ressource

Si vous avez des questions concernant le projet de recherche ou si vous éprouvez un problème que vous croyez relié à votre participation au projet de recherche, vous pouvez communiquer avec le chercheur responsable du projet de recherche au numéro suivant :

- Dr Laurent Létourneau-Guillon : [REDACTED] (téléphoniste du département de radiologie de l'hôpital Notre-Dame), du lundi au vendredi de 8h00 à 17h00

Pour toute question concernant vos droits en tant que sujet participant à ce projet de recherche ou si vous avez des plaintes ou des commentaires à formuler vous pouvez communiquer avec le commissaire local aux plaintes et à la qualité des services de l'Hôpital Notre-Dame du CHUM au [REDACTED]

Surveillance des aspects éthiques

Le comité d'éthique de la recherche du CHUM a approuvé ce projet de recherche et en assure le suivi. De plus, il approuvera au préalable tout révision et toute modification apportée au formulaire d'information et de consentement ainsi qu'au protocole de recherche.

CONSENTEMENT

Avant de signer et dater le présent formulaire de consentement, j'ai reçu des explications complètes sur les méthodes et les moyens qui seront utilisés dans ce projet de recherche ainsi que sur les désagréments et les risques qui pourraient y être associés.

J'ai lu et j'ai eu suffisamment de temps pour comprendre pleinement les renseignements présentés ci-dessus concernant cette étude. J'ai eu l'occasion de poser toutes mes questions et on y a répondu à ma satisfaction. Je suis libre de poser d'autres questions à n'importe quel moment. J'accepte de plein gré de signer ce formulaire de consentement. Je recevrai un exemplaire de ce formulaire après l'avoir signé et daté. En apposant ma



signature sur ce formulaire, je ne renonce cependant à aucun de mes droits légaux ni ne libère le chercheur et l'hôpital de leur responsabilité civile et professionnelle.

Nom et signature du participant à la recherche

Date

Signature de la personne qui a obtenu le consentement, si différente du chercheur responsable du projet de recherche

J'ai expliqué au participant à la recherche les termes du présent formulaire d'information et de consentement et j'ai répondu aux questions qu'il m'a posées.

Nom et signature de la personne qui obtient le consentement

Date

Engagement du chercheur

Je certifie qu'on a expliqué au participant à la recherche les termes du présent formulaire d'information et de consentement, que l'on a répondu aux questions que le participant à la recherche avait à cet égard et qu'on lui a clairement indiqué qu'il demeure libre de mettre un terme à sa participation.

Je m'engage, avec l'équipe de recherche, à respecter ce qui a été convenu au formulaire d'information et de consentement et à en remettre une copie signée et datée au participant à la recherche.

Nom et signature du chercheur responsable du projet de recherche

Date

Appendice 3. Approbation éthique



Comité d'éthique de la recherche du CHUM
Pavillon R, 900 rue St-Denis, 3^e étage
Montréal (Québec) H2X 0A9

Le 16 novembre 2015

Docteur Laurent Létourneau-Guillon
Département de radiologie et médecine nucléaire
Axe de recherche : imagerie et ingénierie

Objet :	14.332 – Approbation FINALE CÉR restreint
	Évaluation de la concordance intra- et inter-observateur pour l'évaluation du vasospasme post-hémorragie sous-arachnoidienne en angioCT

Docteur Létourneau-Guillon,

Nous accusons réception, en date du 16 novembre 2015, des précisions et corrections demandées ainsi que des documents suivants en vue de l'approbation finale du projet mentionné en rubrique :

- Protocole de recherche, version 2, daté du 05 novembre 2015
- Formulaire d'information et de consentement français modifié – version du 05 novembre 2015
- Formulaire d'autorisation DSP non signé, non daté
- Lettre d'appui à la demande d'admission au programme de maîtrise de Monsieur Létourneau-Olivié, datée du 11 avril 2014
- Curriculum vitae de Dr Létourneau-Guillon (modèle FRQS), daté du 02 novembre 2015
- formulaire 20 complété

Le tout étant jugé satisfaisant, il nous fait plaisir de vous informer que la présente constitue l'approbation finale de votre projet de recherche, **valide pour un an à compter du 16 novembre 2015**.

Vous devrez compléter le formulaire de renouvellement que nous vous ferons parvenir annuellement. De même, vous devrez soumettre pour approbation préalable, toute demande de modification ou document de suivi requis par le comité d'éthique conformément à ses Statuts et Règlements et ce via Nagano.

Vous retrouverez dans Nagano une copie du formulaire de consentement portant l'estampille d'approbation du comité. Seule cette version finale devra être utilisée pour signature par les participants.

Lorsque cela s'applique à votre situation, veuillez noter que le projet ne peut débuter tant que le contrat n'est pas finalisé et dûment signé.

Le comité suit les règles de constitution et de fonctionnement de l'Énoncé de Politique des trois Conseils (ÉPTC 2) et des Bonnes pratiques cliniques de la CIH.

Pour toute question relative à cette correspondance, veuillez communiquer avec le secrétariat du comité par téléphone ou courriel: [REDACTED]

Vous souhaitant la meilleure des chances dans la poursuite de vos travaux, nous vous prions d'accepter, cher Docteur, nos salutations distinguées.



Comité d'éthique de la recherche du CHUM
Pavillon R, 900 rue St-Denis, 3^e étage
Montréal (Québec) H2X 0A9

Formulaire de demande de renouvellement annuel de l'approbation d'un projet de recherche

Date de dépôt du formulaire: 2017-11-12 15:00

Déposé par: Létourneau-Guillon, Laurent

Date d'approbation du projet par le CER: 2015-11-16

Identifiant Nagano: Interobservateur angioCT vasospasme

Numéro(s) de projet: 2015-5378, CE 14.332 - CA

Formulaire: F9 - 35476

Statut du formulaire: Approuvé

Suivi du BCER

1. **Statut de la demande:**

Demande approuvée

2. **La demande a été traitée par :**

date de traitement:

2017-11-17

3. **Renouvellement accordé**

du 16 novembre 2017 au 16 novembre 2018

Section 1 - Renseignements généraux

1. **Indiquez, en français, le titre complet du projet de recherche**

Évaluation de la concordance intra- et inter-observateur pour l'évaluation du vasospasme post-hémorragie sous-arachnoïdienne en angioCT

2. **Indiquez le nom du chercheur responsable local (CHUM)**

Létourneau-Guillon, Laurent

Est-ce que le chercheur principal satisfait aux exigences d'attestation de recherche du CRCHUM?

Oui

3. **Est-ce que le formulaire et/ou documents soumis au CER doivent être vus en réunion plénière (Full Board) selon les exigences des organismes subventionnaires (NIH, RTOG, NCIC, etc.)**

Non

4. **Indiquez le statut actuel du projet de recherche**

Projet et recrutement en cours

Section 2 - Projet de recherche

1. **Date à laquelle le projet de recherche a commencé:**

2015-11-16

2. **Date à laquelle le projet de recherche devrait se terminer:**

2018-12-31

3. **Quel est le profil des participants de recherche?**

Quel est le sexe des participants à la recherche?

- Hommes
- Femmes
- Autres

Quel est le niveau d'aptitude des participants à la recherche?

- Majeurs aptes
- Majeurs inaptes
- Mineurs
- Majeurs, mais dont l'inaptitude est subite

Informations complémentaires des participants à la recherche?

- Membres du personnel de l'établissement
- Personnes recrutées dans un groupe témoin
- Personnes hospitalisées
- Personnes vues en consultation (consultation externe, clinique privée, hôpital de jour, etc.)
- Personnes qui se présentent à l'urgence de l'établissement
- Personnes proches des sujets
- Personnes touchées par un programme ciblé (précisez)
- Autre, spécifiez

-
4. Veuillez cocher "oui" si votre projet est une banque ou une étude sur dossiers. Si vous cochez "OUI" à cette question, vous pouvez répondre "0" aux questions obligatoires du point 5 (question suivante).
- Oui
-

5. Informations relatives aux participants CHUM/CRCHUM:

Nombre de participants à recruter initialement:

0

Nombre de participants qui ont effectivement été recrutés:

0

Nombre de participants dont la participation n'est pas terminée (suivi en cours):

0

Nombre de participants dont la participation est terminée:

0

Nombre de participants ayant abandonné (retrait volontaire):

0

Nombre de participants exclus ou retirés du projet:

0

Section 3 - Informations autres centres

1. S'agit-il d'un projet multicentrique ?
- Non

Section 4 - Dernière année

1. **Au cours de la dernière année et par rapport à la situation au moment de la dernière approbation du CÉR :**

Avez-vous rapporté tous les effets indésirables graves au Comité d'éthique depuis la dernière approbation du CÉR ?

- OUI
- NON
- N/A

Si non applicable, veuillez nous indiquer pourquoi.

Étude sur dossier

Avez-vous rapporté tous les changements ou amendements (protocole, formulaire de consentement, etc.) depuis la dernière approbation du CÉR ?

- OUI
- NON
- N/A

Si non applicable, veuillez nous indiquer pourquoi.

il n'y a pas eu d'amendements ou changements

Signature

1. **J'atteste que les renseignements fournis dans le présent formulaire sont exacts.**

Nom et prénom de la personne qui a complété ce formulaire

Létourneau-Guillon, Laurent

Appendice 4. Stratégie de recherche pour la revue systématique

Annex - 1: Strategy of Literature Search

Search CINAHL Database (EBSCO Interface) up to May 3rd, 2018		
Step	Question	Results
S1	(MH "Cerebral Vasospasm") OR (intra-luminal N2 narrowing) OR vasospasm* OR (intraluminal N2 narrowing) OR (luminal N2 reduction) OR (luminal N2 narrowing) OR (narrowing N2 constriction) OR vasoconstriction	4,737
S2	((MH "Subarachnoid Hemorrhage") OR (MH "Subarachnoid Hemorrhage Precautions (Iowa NIC)")) OR SAH OR (subarachnoid N2 hemorrhage*) OR (subarachnoid N2 haemorrhage*)	5,318
S3	(MH "Cerebral Aneurysm") OR (MH "Intracranial Hemorrhage") OR (MH "Cerebral Hemorrhage")	10,701
S4	((Intracranial or Cerebral or brain ruptur*) N2 aneurysm*)	3,712
S5	S2 OR S3 OR S4	14,928
S6	((MH "Reproducibility of Results") OR (MH "Sensitivity and Specificity") OR (MH "Interrater Reliability") OR (MH "Reliability")) OR (agreement or reliability or reproducibility or repeatability or variability or inter-observer or inter-reader or inter-rater or inter-assessor or inter-reviewer or inter-examiner or inter-evaluator or inter-operator or interobserver or interreader or interrater or interassessor or interreviewer or interexaminer or interevaluator or interoperator or accuracy or specificity or sensitivity or agreement or reliability or reproducibility or repeatability or variability or inter-observer or inter-reader or inter-rater or inter-assessor or inter-reviewer or inter-examiner or inter-evaluator or inter-operator or interobserver or interreader or interrater or interassessor or interreviewer or interexaminer or interevaluator or interoperator or accuracy or specificity or sensitivity)	338,968
S7	(MH "Prospective Studies") OR (MH "Cerebral Angiography") OR (MH "Image Processing, Computer Assisted") OR (MH "Cerebral Ischemia, Transient/DI/ET") OR (MH "Tomography, X-Ray Computed") OR (MH "Angiography")	441,250
S8	(angiograph* or diagnostic imaging or Tomograph*)	169,687
S9	S6 OR S7 OR S8	780,700
S10	S1 AND S5 AND S9	541

Search EBM Reviews (OvidSP Interface) up to May 3rd, 2018		
Databases	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to May 2, 2018, EBM Reviews - ACP Journal Club 1991 to April 2018, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016, EBM Reviews - Cochrane Clinical Answers March 2018, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials March 2018, EBM Reviews - Cochrane Methodology Register 3rd Quarter 2012, EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016	
Step	Question	Results
S1	(intra-luminal adj2 narrowing).tw,sh,kw.	0
S2	vasospasm*.tw,sh,kw.	846
S3	(intraluminal adj2 narrowing).tw,sh,kw.	2
S4	(luminal adj2 reduction).tw,sh,kw.	46
S5	(luminal adj2 narrowing).tw,sh,kw.	86
S6	(narrowing adj2 constriction).tw,sh,kw.	3
S7	vasoconstriction*.tw,sh,kw.	2,040
S8	Vasospasm, Intracranial/	120
S9	brain vasospasm/	0
S10	or/1-9	2,970
S11	Subarachnoid Hemorrhage/ or brain artery aneurysm rupture/ or aneurysm rupture/ or brain artery aneurysm/ or intracranial aneurysm/	654
S12	SAH.tw,sh,kw.	632
S13	subarachnoid hemorrhage/	450
S14	(subarachnoid adj2 h?emorrhage*).tw,sh,kw.	1,609
S15	((Intracranial or Cerebral or brain ruptur*) adj2 aneurysm*).tw,sh,kw.	801
S16	or/11-15	2265
S17	(agreement or reliability or reproducibility or repeatability or variability or inter-observer or inter-reader or inter-rater or inter-assessor or inter-reviewer or inter-examiner or inter-evaluator or inter-operator or interobserver or interreader or interrater or interassessor or interreviewer or interexaminer or interevaluator or interoperator or accuracy or specificity or sensitivity or agreement or reliability or reproducibility or repeatability or variability or inter-observer or inter-reader or inter-rater or inter-assessor or inter-reviewer or inter-examiner or inter-evaluator or inter-operator or interobserver or interreader or interrater or interassessor or interreviewer or interexaminer or interevaluator or interoperator or accuracy or specificity or sensitivity).tw,kw,sh.	105,520
S18	Observer Variation/	2,029
S19	"Reproducibility of Results"/	11,245
S20	"Sensitivity and Specificity"/	10,530
S21	Data Accuracy/ or prospective study/	9
S22	reproducibility/	0

S23	accuracy/	1
S24	reliability/	0
S25	reproducibility/	0
S26	interrater reliability/	0
S27	brain angiography/ or image processing/ or transient ischemic attack/di or x-ray computed tomography/ or Ischemic Attack, Transient/et or angiography/	6,525
S28	(angiograph* or diagnostic imaging or Tomograph*).tw,kw,sh.	32,617
S29	or/17-28	138,802
S30	10 and 16 and 29	284

Search EMBASE Database (OvidSP Interface) up to May 3rd, 2018		
Step	Question	Results
S1	(intra-luminal adj2 narrowing).tw,sh,kw.	0
S2	vasospasm*.tw,sh,kw.	18,533
S3	(intraluminal adj2 narrowing).tw,sh,kw.	41
S4	(luminal adj2 reduction).tw,sh,kw.	520
S5	(luminal adj2 narrowing).tw,sh,kw.	2,836
S6	(narrowing adj2 constriction).tw,sh,kw.	17
S7	vasoconstriction*.tw,sh,kw.	50,734
S8	Vasospasm, Intracranial/	4,311
S9	brain vasospasm/	6,566
S10	or/1-9	72,401
S11	Subarachnoid Hemorrhage/ or brain artery aneurysm rupture/ or aneurysm rupture/ or brain artery aneurysm/ or intracranial aneurysm/	67,982
S12	SAH.tw,sh,kw.	13,613
S13	subarachnoid hemorrhage/	38,931
S14	(subarachnoid adj2 h?emorrhage*).tw,sh,kw.	30,563
S15	((Intracranial or Cerebral or brain ruptur*) adj2 aneurysm*).tw,sh,kw.	21,596
S16	or/11-15	75,752
S17	(agreement or reliability or reproducibility or repeatability or variability or inter-observer or inter-reader or inter-rater or inter-assessor or inter-reviewer or inter-examiner or inter-evaluator or inter-operator or interobserver or interreader or interrater or interassessor or interreviewer or interexaminer or interevaluator or interoperator or accuracy or specificity or sensitivity or agreement or reliability or reproducibility or repeatability or variability or inter-observer or inter-reader or inter-rater or inter-assessor or inter-reviewer or inter-examiner or inter-evaluator or inter-operator or interobserver or interreader or interrater or interassessor or interreviewer or interexaminer or interevaluator or interoperator or accuracy or specificity or sensitivity).tw,kw,sh.	2,312,298
S18	Observer Variation/	18,881
S19	"Reproducibility of Results"/	152,153

S20	"Sensitivity and Specificity"/	292,660
S21	Data Accuracy/ or prospective study/	470,764
S22	reproducibility/	190,295
S23	accuracy/	158,680
S24	reliability/	122,914
S25	reproducibility/	190,295
S26	interrater reliability/	9,548
S27	brain angiography/ or image processing/ or transient ischemic attack/di or x-ray computed tomography/ or Ischemic Attack, Transient/et or angiography/	211,382
S28	(angiograph* or diagnostic imaging or Tomograph*).tw,kw,sh.	816,572
S29	or/17-28	3,523,170
S30	10 and 16 and 29	4,306
S31	limit 30 to embase	3,373

Search MEDLINE (OvidSP Interface) up to May 3rd, 2018		
Step	Question	Results
S1	Vasospasm, Intracranial/	2,873
S2	(intra-luminal adj2 narrowing).tw,sh,kw.	1
S3	vasospasm*.tw,sh,kw.	11,389
S4	(intraluminal adj2 narrowing).tw,sh,kw.	30
S5	(luminal adj2 reduction).tw,sh,kw.	387
S6	(luminal adj2 narrowing).tw,sh,kw.	1,822
S7	(narrowing adj2 constriction).tw,sh,kw.	16
S8	vasoconstriction*.tw,sh,kw.	39,744
S9	or/1-8	51,751
S10	Subarachnoid Hemorrhage/ or ANEURYSM, RUPTURED/ or INTRACRANIAL ANEURYSM/ or Subarachnoid Hemorrhage, Traumatic/	41,335
S11	SAH.tw,sh,kw.	9,326
S12	(subarachnoid adj2 h?emorrhage).tw,sh,kw.	21,486
S13	((Intracranial or Cerebral or brain ruptur*) adj2 aneurysm*).tw,sh,kw.	15,703
S14	or/10-13	51,498
S15	(agreement or reliability or reproducibility or repeatability or variability or inter-observer or inter-reader or inter-rater or inter-assessor or inter-reviewer or inter-examiner or inter-evaluator or inter-operator or interobserver or interreader or interrater or interassessor or interreviewer or interexaminer or interevaluator or interoperator or accuracy or specificity or sensitivity or agreement or reliability or reproducibility or repeatability or variability or inter-observer or inter-reader or inter-rater or inter-assessor or inter-reviewer or inter-examiner or inter-evaluator or inter-operator or interobserver or interreader or interrater or interassessor or interreviewer or interexaminer or interevaluator or interoperator or accuracy or specificity or sensitivity).tw,kw,sh.	1,715,622
S16	Observer Variation/	39,037
S17	"Reproducibility of Results"/	354,868

S18	"Sensitivity and Specificity"/	325,851
S19	Data Accuracy/ or Prospective Studies/	472,228
S20	Cerebral Angiography/ or Image Processing, Computer-Assisted/ or Ischemic Attack, Transient/dg or Tomography, X-Ray Computed/ or Ischemic Attack, Transient/et or Angiography/ (angiograph* or diagnostic imaging or Tomograph*).tw,kw,sh.	516,839
S21	or/15-21	792,770
S22	9 and 14 and 22	3,140,571
S23		3,259

Search MEDLINE (PubMed Interface) up to May 3rd, 2018		
Step	Question	Results
Total	<p>"Vasospasm, Intracranial"[Mesh] or intra-luminal narrowing[tiab] or intra-luminal narrowing[ot] or Vasospasm*[tiab] or Vasospasm[ot] or intraluminal narrowing[tiab] or intraluminal narrowing[ot] or Luminal Reduction[tiab] or Luminal Reduction[ot] or luminal Narrowing[tiab] or luminal Narrowing[ot] or narrowing constriction[tiab] or narrowing constriction[ot] or vasoconstriction[tiab] or vasoconstriction[ot]</p> <p>AND</p> <p>"Subarachnoid Hemorrhage"[Mesh] OR SAH[tiab] or SAH[ot] OR Subarachnoid hemorrhage[tiab] OR Subarachnoid hemorrhage[ot] or subarachnoid haemorrhage[tiab] or subarachnoid haemorrhage[ot] OR "Subarachnoid Hemorrhage, Traumatic"[Mesh] OR "Intracranial Aneurysm"[Mesh] OR Intracranial Aneurysm*[tiab] OR Intracranial Aneurysm*[ot] or Berry Aneurysm[tiab] or Berry Aneurysm[ot] or Brain Aneurysm*[tiab] OR Brain Aneurysm*[ot] OR Cerebral Aneurysm*[tiab] OR Cerebral Aneurysm*[ot] OR "Aneurysm, Ruptured"[Mesh] OR aneurysmal rupture[tiab] OR aneurysmal rupture[ot] OR ruptured aneurysm[ot] OR ruptured aneurysm[tiab]</p> <p>AND</p> <p>agreement[ot] or reliability[ot] or reproducibility[ot] or repeatability[ot] or variability[ot] or inter-observer[ot] or inter-reader[ot] or inter-rater[ot] or inter-assessor[ot] or inter-reviewer[ot] or inter-examiner[ot] or inter-evaluator[ot] or inter-operator[ot] or interobserver[ot] or interreader[ot] or interrater[ot] or interassessor[ot] or interreviewer[ot] or interexaminer[ot] or interevaluator[ot] or interoperator[ot] or accuracy[ot] or specificity[ot] or sensitivity[ot] or agreement[ot] or reliability[ot] or reproducibility[ot] or repeatability[ot] or variability[ot] or inter-observer[ot] or inter-reader[ot] or inter-rater[ot] or inter-assessor[ot] or inter-reviewer[ot] or inter-examiner[ot] or inter-evaluator[ot] or inter-operator[ot] or interobserver[ot] or interreader[ot] or interrater[ot] or interassessor[ot] or interreviewer[ot] or interexaminer[ot] or interevaluator[ot] or interoperator[ot] or accuracy[ot] or specificity[ot] or sensitivity[ot] or agreement[tiab] or reliability[tiab] or reproducibility[tiab] or repeatability[tiab] or variability[tiab] or inter-observer[tiab] or inter-reader[tiab] or inter-rater[tiab] or inter-assessor[tiab] or inter-</p>	3370

	<p>reviewer[tiab] or inter-examiner[tiab] or inter-evaluator[tiab] or inter-operator[tiab] or interobserver[tiab] or interreader[tiab] or interrater[tiab] or interassessor[tiab] or interreviewer[tiab] or interexaminer[tiab] or interevaluator[tiab] or interoperator[tiab] or accuracy[tiab] or specificity[tiab] or sensitivity[tiab] or agreement[tiab] or reliability[tiab] or reproducibility[tiab] or repeatability[tiab] or variability[tiab] or inter-observer[tiab] or inter-reader[tiab] or inter-rater[tiab] or inter-assessor[tiab] or inter-reviewer[tiab] or inter-examiner[tiab] or inter-evaluator[tiab] or inter-operator[tiab] or interobserver[tiab] or interreader[tiab] or interrater[tiab] or interassessor[tiab] or interreviewer[tiab] or interexaminer[tiab] or interevaluator[tiab] or interoperator[tiab] or accuracy[tiab] or specificity[tiab] or sensitivity[tiab] or "Observer Variation"[Mesh] OR "Reproducibility of Results"[Mesh] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR "Data Accuracy"[Mesh] OR Negative Predictive Value*[tiab] OR Negative Predictive Value*[ot] OR NPV[tiab] OR NPV[ot] OR Positive Predictive Value*[tiab] OR Positive Predictive Value*[ot] OR PPV[tiab] OR PPV[ot] OR "Prospective Studies"[Mesh] OR "Cerebral Angiography"[Mesh] OR "Image Processing, Computer-Assisted"[Mesh] OR "Ischemic Attack, Transient/diagnostic imaging"[Mesh] OR "Tomography, X-Ray Computed"[Mesh] OR "Ischemic Attack, Transient/etiology"[Mesh] OR "Angiography"[Mesh] OR angiograph*[tiab] OR angiograph*[ot] OR diagnostic imaging[tiab] OR diagnostic imaging[ot] OR Tomograph*[tiab] OR Tomograph*[ot] angiograph* OR diagnostic imaging OR Tomograph*</p>	

Appendice 5. Données de l'analyse par segments artériels

Agreement Coefficient Color Key					
0.000	0.200	0.400	0.600	0.800	1.000

PROXIMAL ARTERIAL SEGMENTS

DISTAL ARTERIAL SEGMENTS

			Unweighted Cohen's kappa (nominal scale)		Unweighted Cohen's kappa (95% CI)			
			None to severe (4 grades)	<50 % vs ≥ 50 % narrowing	None to severe (4 grades)	<50 % vs ≥ 50 % narrowing		
			(ordinal scale)	(nominal scale)	(nominal scale)	(nominal scale)		
Right ICA	Inter-observer	All	0.189	0.211	0.189 (0.109 - 0.273)	0.211 (0.078 - 0.307)		
		Junior	0.130	0.232	0.130 (0.036 - 0.238)	0.232 (-0.078 - 0.408)		
		Senior	0.235	0.132	0.235 (0.144 - 0.341)	0.132 (0.021 - 0.303)		
		INR	0.325	0.172	0.325 (0.195 - 0.582)	0.172 (-0.030 - 0.493)		
		DNR	0.187	0.101	0.187 (0.020 - 0.330)	0.101 (-0.042 - 0.409)		
		Obs 1	0.503	0.634	0.503 (0.281 - 0.706)	0.634 (0.253 - 1.000)		
	Intra-observer	Obs 2	0.269	0.380	0.269 (-0.003 - 0.578)	0.380 (-0.153 - 0.914)		
		Obs 3	0.091	0.000	0.091 (-0.267 - 0.449)	0		
		Obs 4	0.751	NA	0.751 (0.520 - 0.981)	NA		
		Left ICA	Inter-observer	All	0.165	0.091	0.165 (0.088 - 0.250)	0.091 (0.018 - 0.178)
				Junior	0.112	0.101	0.112 (0.030 - 0.231)	0.101 (-0.060 - 0.239)
				Senior	0.145	0.048	0.145 (0.067 - 0.254)	0.0483 (-0.020 - 0.131)
INR	0.201			0.306	0.201 (0.069 - 0.333)	0.306 (-0.020 - 0.486)		
DNR	0.146			-0.020	0.146 (0.007 - 0.304)	-0.027 (-0.049 - -0.007)		
Obs 1	0.326			0.645	0.326 (0.042 - 0.565)	0.645 (0.189 - 1.000)		
Intra-observer	Obs 2		0.709	0.658	0.709 (0.402 - 0.936)	0.658 (0.033 - 1.000)		
	Obs 3		0.213	0.479	0.213 (-0.047 - 0.576)	0.479 (-0.138 - 1.000)		
	Obs 4		0.484	0.000	0.484 (0.186 - 0.746)	0		
	Right A1		Inter-observer	All	0.255	0.355	0.255 (0.177 - 0.344)	0.355 (0.222 - 0.499)
				Junior	0.236	0.343	0.236 (0.158 - 0.367)	0.343 (0.214 - 0.527)
				Senior	0.253	0.337	0.253 (0.167 - 0.364)	0.337 (0.168 - 0.547)
INR		0.222		0.369	0.222 (0.100 - 0.347)	0.369 (0.053 - 0.711)		
DNR		0.338		0.381	0.338 (0.203 - 0.478)	0.381 (0.194 - 0.576)		
Obs 1		0.369		0.535	0.369 (0.157 - 0.575)	0.535 (0.253 - 0.817)		
Intra-observer		Obs 2	0.588	1.000	0.588 (0.322 - 0.801)	1*		
		Obs 3	0.220	0.479	0.220 (-0.038 - 0.488)	0.479 (-0.138 - 1.000)		
		Obs 4	0.295	0.494	0.295 (0.064 - 0.520)	0.494 (0.118 - 0.870)		
		Left A1	Inter-observer	All	0.225	0.305	0.225 (0.154 - 0.320)	0.305 (0.162 - 0.478)
				Junior	0.198	0.295	0.198 (0.111 - 0.326)	0.295 (0.153 - 0.488)
				Senior	0.221	0.310	0.221 (0.142 - 0.327)	0.310 (0.146 - 0.555)
INR	0.209			0.440	0.209 (0.097 - 0.364)	0.44 (0.075 - 0.767)		
DNR	0.237			0.307	0.237 (0.121 - 0.374)	0.307 (0.086 - 0.540)		
Obs 1	0.345			0.545	0.345 (0.131 - 0.576)	0.545 (0.248 - 0.843)		
Intra-observer	Obs 2		0.761	1.000	0.761 (0.541 - 0.920)	1*		
	Obs 3		0.324	0.648	0.324 (0.080 - 0.604)	0.648 (0.200 - 1.000)		
	Obs 4		0.557	0.779	0.557 (0.331 - 0.763)	0.779 (0.486 - 1.000)		
	Right M1		Inter-observer	All	0.280	0.475	0.280 (0.212 - 0.359)	0.475 (0.317 - 0.602)
				Junior	0.197	0.393	0.197 (0.126 - 0.286)	0.393 (0.260 - 0.547)
				Senior	0.393	0.636	0.393 (0.294 - 0.487)	0.636 (0.449 - 0.728)
INR		0.388		0.495	0.388 (0.234 - 0.572)	0.495 (0.290 - 0.870)		
DNR		0.451		0.802	0.451 (0.299 - 0.598)	0.802 (0.527 - 0.957)		
Obs 1		0.537		0.559	0.537 (0.344 - 0.739)	0.559 (0.252 - 0.865)		
Intra-observer		Obs 2	0.489	0.766	0.489 (0.252 - 0.689)	0.766 (0.517 - 1.000)		
		Obs 3	0.173	0.310	0.173 (-0.030 - 0.409)	0.310 (-0.159 - 0.780)		
		Obs 4	0.555	0.485	0.555 (0.345 - 0.787)	0.485 (-0.115 - 1.000)		
		Left M1	Inter-observer	All	0.329	0.571	0.329 (0.249 - 0.399)	0.571 (0.383 - 0.733)
				Junior	0.278	0.507	0.278 (0.186 - 0.385)	0.507 (0.336 - 0.702)
				Senior	0.399	0.625	0.399 (0.294 - 0.479)	0.625 (0.404 - 0.784)

			Unweighted Cohen's kappa (nominal scale)		Unweighted Cohen's kappa (95% CI)			
			None to severe (4 grades)	<50 % vs ≥ 50 % narrowing	None to severe (4 grades)	<50 % vs ≥ 50 % narrowing		
			(ordinal scale)	(nominal scale)	(nominal scale)	(nominal scale)		
Right A2-A3	Inter-observer	All	0.230	0.309	0.230 (0.165 - 0.308)	0.309 (0.179 - 0.475)		
		Junior	0.183	0.253	0.183 (0.105 - 0.268)	0.253 (0.126 - 0.439)		
		Senior	0.262	0.368	0.262 (0.182 - 0.354)	0.368 (0.200 - 0.628)		
		INR	0.152	0.280	0.152 (0.031 - 0.274)	0.280 (-0.01 - 0.593)		
		DNR	0.334	0.378	0.334 (0.196 - 0.495)	0.378 (0.168 - 0.593)		
		Obs 1	0.493	0.561	0.493 (0.320 - 0.687)	0.561 (0.292 - 0.831)		
	Intra-observer	Obs 2	0.507	0.735	0.507 (0.302 - 0.722)	0.735 (0.451 - 1.000)		
		Obs 3	0.267	0.790	0.267 (0.037 - 0.508)	0.790 (0.391 - 1.000)		
		Obs 4	0.468	0.384	0.468 (0.264 - 0.665)	0.384 (0.080 - 0.687)		
		Left A2-A3	Inter-observer	All	0.218	0.303	0.218 (0.149 - 0.306)	0.303 (0.177 - 0.462)
				Junior	0.144	0.210	0.144 (0.068 - 0.239)	0.210 (0.098 - 0.376)
				Senior	0.255	0.395	0.255 (0.169 - 0.354)	0.395 (0.201 - 0.635)
INR	0.190			0.336	0.190 (0.074 - 0.317)	0.336 (0.065 - 0.628)		
DNR	0.279			0.471	0.279 (0.143 - 0.447)	0.471 (0.268 - 0.702)		
Obs 1	0.485			0.535	0.485 (0.308 - 0.669)	0.535 (0.253 - 0.817)		
Intra-observer	Obs 2		0.511	0.668	0.511 (0.310 - 0.726)	0.668 (0.365 - 0.970)		
	Obs 3		0.233	0.790	0.233 (0.007 - 0.476)	0.790 (0.391 - 1.000)		
	Obs 4		0.566	0.464	0.566 (0.389 - 0.727)	0.464 (0.155 - 0.773)		
	Right M2-M3		Inter-observer	All	0.153	0.222	0.153 (0.081 - 0.237)	0.222 (0.108 - 0.336)
				Junior	0.118	0.227	0.118 (0.032 - 0.23)	0.227 (0.089 - 0.397)
				Senior	0.158	0.186	0.158 (0.078 - 0.250)	0.186 (0.078 - 0.290)
INR		0.089		-0.041	0.089 (-0.020 - 0.226)	-0.0417 (-0.090 - -0.020)		
DNR		0.179		0.291	0.179 (0.032 - 0.358)	0.291 (0.133 - 0.414)		
Obs 1		0.221		0.459	0.221 (0.019 - 0.461)	0.459 (0.017 - 0.902)		
Intra-observer		Obs 2	0.408	0.645	0.408 (0.162 - 0.651)	0.645 (0.189 - 1.000)		
		Obs 3	-0.020	0.000	-0.027 (-0.139 - 0.084)	0		
		Obs 4	0.508	0.790	0.508 (0.221 - 0.759)	0.790 (0.391 - 1.000)*		
		Left M2-M3	Inter-observer	All	0.205	0.330	0.205 (0.133 - 0.303)	0.330 (0.178 - 0.474)
				Junior	0.203	0.302	0.203 (0.101 - 0.38)	0.302 (0.121 - 0.577)
				Senior	0.210	0.333	0.210 (0.135 - 0.303)	0.333 (0.185 - 0.526)
INR	0.161			0.143	0.161 (0.031 - 0.329)	0.143 (-0.04 - 0.377)		
DNR	0.302			0.538	0.302 (0.137 - 0.469)	0.538 (0.217 - 0.802)		
Obs 1	0.159			0.146	0.159 (-0.051 - 0.380)	0.146 (-0.237 - 0.530)		
Intra-observer	Obs 2		0.396	0.459	0.396 (0.186 - 0.618)	0.459 (0.017 - 0.902)		
	Obs 3		0.000	0.000	0	0		
	Obs 4		0.483	0.847	0.483 (0.233 - 0.711)	0.847 (0.553 - 1.000)		
	Right P2-P3		Inter-observer	All	0.131	0.202	0.131 (0.071 - 0.203)	0.202 (0.086 - 0.316)
				Junior	0.064	0.149	0.064 (-0.001 - 0.186)	0.149 (0.042 - 0.277)
				Senior	0.185	0.294	0.185 (0.086 - 0.347)	0.294 (0.054 - 0.566)
INR		0.112		0.132	0.112 (-0.011 - 0.265)	0.132 (-0.040 - 0.493)		
DNR		0.119		0.370	0.119 (-0.039 - 0.316)	0.370 (-0.027 - 0.721)		
Obs1		0.484		-0.020	0.484 (0.099 - 0.813)	-0.027 (-0.084 - 0.030)		
Intra-observer		Obs 1	0.656	0.847	0.656 (0.413 - 0.882)	0.847 (0.553 - 1.000)		
		Obs 2	0.000	NA	0	NA		
		Obs 3	0.227	0.000	0.227 (-0.038 - 0.504)	0		
		Left P2-P3	Inter-observer	Obs 4	0.106	0.142	0.106 (0.063 - 0.164)	0.142 (0.073 - 0.216)
				Junior	0.033	0.049	0.033 (-0.020 - 0.117)	0.049 (-0.040 - 0.193)
				Senior	0.127	0.239	0.127 (0.087 - 0.458)	

		INR	0.450	0.668	0.450 (0.301 - 0.604)	0.668 (0.369 - 0.901)
		DNR	0.477	0.581	0.477 (0.273 - 0.633)	0.581 (0.277 - 0.808)
	Intra-observer	Obs 1	0.624	0.669	0.624 (0.416 - 0.795)	0.669 (0.369 - 0.968)
		Obs 2	0.524	0.852	0.524 (0.298 - 0.726)	0.852 (0.652 - 1.000)*
		Obs 3	0.413	0.558	0.413 (0.192 - 0.643)	0.558 (0.174 - 0.941)
		Obs 4	0.406	0.694	0.406 (0.169 - 0.597)	0.694 (0.369 - 1.000)
Right P1	Inter-observer	All	0.218	0.329	0.218 (0.152 - 0.297)	0.329 (0.154 - 0.504)
		Junior	0.173	0.335	0.173 (0.097 - 0.276)	0.335 (0.134 - 0.578)
		Senior	0.210	0.244	0.210 (0.107 - 0.311)	0.244 (0.096 - 0.458)
		INR	0.188	0.054	0.188 (0.027 - 0.383)	0.054 (-0.070 - 0.305)
	Intra-observer	DNR	0.221	0.332	0.221 (0.087 - 0.372)	0.332 (0.074 - 0.581)
		Obs 1	0.554	0.242	0.554 (0.361 - 0.742)	0.242 (-0.200 - 0.685)
		Obs 2	0.495	0.370	0.495 (0.259 - 0.740)	0.370 (-0.188 - 0.928)
		Obs 3	0.160	-0.020	0.160 (-0.075 - 0.468)	-0.020 (-0.069 - 0.028)
		Obs 4	0.303	0.485	0.303 (0.077 - 0.566)	0.485 (-0.115 - 1.000)
Left P1	Inter-observer	All	0.247	0.418	0.247 (0.159 - 0.334)	0.418 (0.190 - 0.563)
		Junior	0.210	0.452	0.210 (0.107 - 0.315)	0.452 (0.194 - 0.680)
		Senior	0.266	0.350	0.266 (0.163 - 0.406)	0.350 (0.195 - 0.496)
		INR	0.321	0.340	0.321 (0.146 - 0.455)	0.340 (-0.040 - 0.847)
	Intra-observer	DNR	0.193	0.481	0.193 (0.016 - 0.392)	0.481 (0.076 - 0.793)
		Obs 1	0.392	-0.030	0.392 (0.154 - 0.622)	-0.033 (-0.098 - 0.032)
		Obs 2	0.572	0.370	0.572 (0.320 - 0.813)	0.370 (-0.188 - 0.928)
		Obs 3	0.322	0.479	0.322 (0.017 - 0.626)	0.479 (-0.138 - 1.000)
		Obs 4	0.361	0.790	0.361 (0.108 - 0.608)	0.790 (0.391 - 1.000)
Basilar artery	Inter-observer	All	0.369	0.506	0.369 (0.252 - 0.470)	0.506 (0.323 - 0.603)
		Junior	0.297	0.502	0.297 (0.193 - 0.425)	0.502 (0.326 - 0.651)
		Senior	0.442	0.527	0.442 (0.282 - 0.625)	0.527 (0.183 - 0.589)
		INR	0.336	0.251	0.336 (0.153 - 0.513)	0.251 (-0.03 - 0.486)
	Intra-observer	DNR	0.567	0.706	0.567 (0.272 - 0.797)	0.706 (0.320 - 1.000)
		Obs 1	0.483	0.645	0.483 (0.205 - 0.761)	0.645 (0.189 - 1.000)
		Obs 2	0.796	0.847	0.796 (0.608 - 0.953)*	0.847 (0.553 - 1.000)
		Obs 3	0.424	-0.020	0.424 (0.122 - 0.699)	-0.020 (-0.069 - 0.028)
		Obs 4	0.513	0.000	0.513 (0.250 - 0.765)	0
Right VA	Inter-observer	All	0.257	0.173	0.257 (0.128 - 0.387)	0.173 (0.011 - 0.302)
		Junior	0.178	0.144	0.178 (0.032 - 0.370)	0.144 (-0.020 - 0.408)
		Senior	0.303	0.210	0.303 (0.192 - 0.452)	0.210 (-0.001 - 0.393)
		INR	0.374	-0.007	0.374 (0.072 - 0.781)	-0.007 (-0.030 - 0.006)
	Intra-observer	DNR	0.235	0.306	0.235 (0.032 - 0.465)	0.306 (-0.020 - 0.493)
		Obs 1	0.336	NA	0.336 (-0.071 - 0.743)	NA
		Obs 2	0.623	1.000	0.623 (0.260 - 0.900)	1
		Obs 3	0.790	NA	0.790 (0.391 - 1.000)	NA
		Obs 4	0.434	NA	0.434 (0.059 - 0.809)	NA
Left VA	Inter-observer	All	0.307	0.338	0.307 (0.179 - 0.417)	0.338 (0.090 - 0.554)
		Junior	0.217	0.362	0.217 (0.091 - 0.407)	0.362 (0.070 - 0.590)
		Senior	0.441	0.297	0.441 (0.260 - 0.653)	0.297 (0.064 - 0.589)
		INR	0.439	0.493	0.439 (0.221 - 0.709)	0.493 (0.464 - 0.493)
	Intra-observer	DNR	0.426	0.340	0.426 (0.211 - 0.608)	0.340 (-0.007 - 0.486)
		Obs 1	0.565	1.000	0.565 (0.000 - 0.913)	1*
		Obs 2	0.521	0.000	0.521 (0.174 - 0.867)	0
		Obs 3	0.335	-0.020	0.335 (-0.020 - 0.490)	-0.027 (-0.084 - 0.030)
		Obs 4	0.308	1.000	0.308 (-0.017 - 0.703)	1*

		INR	0.038	-0.020	0.038 (-0.05 - 0.212)	-0.020 (-0.060 - 0.013)
		DNR	0.146	0.449	0.146 (-0.032 - 0.358)	0.449 (-0.042 - 0.778)
	Intra-observer	Obs 1	0.400	-0.020	0.400 (-0.049 - 0.813)	-0.020 (-0.069 - 0.028)
		Obs 2	0.583	1.000	0.583 (0.291 - 0.819)	1*
		Obs 3	0.000	NA	0	NA
		Obs 4	0.369	0.000	0.369 (0.076 - 0.659)	0

Coefficients in **bold** indicate reliability coefficient equal or higher than substantial agreement ($\kappa \geq 0.6$).

* Indicates values statistically significantly higher than substantial agreement (0.6 reliability coefficient)

Appendice 6. Données de l'analyse par segments artériels sans artéfacts métalliques

Inter-observer reliability coefficients for all observers after removing segments obscured by metal artifacts.

Agreement Coefficient Color Key					
0.000	0.200	0.400	0.600	0.800	1.000

	ORDINAL			DICHOTOMOUS		
	Krippendorff's alpha	Kappa (95% CI)	95% Confidence intervals	Krippendorff's alpha	Kappa (95% CI)	95% Confidence intervals
	None to severe (4 grades)			<50 % vs ≥ 50 % narrowing		
All observers						
Right A2-A3	0.452	0.262	(0.199, 0.358)	0.367	0.365	(0.209, 0.636)
Left A2-A3	0.441	0.248	(0.178, 0.336)	0.360	0.358	(0.221, 0.574)
Right A1	0.563	0.307	(0.218, 0.465)	0.433	0.432	(0.279, 0.668)
Left A1	0.484	0.260	(0.173, 0.385)	0.384	0.382	(0.224, 0.600)
Right M1	0.522	0.304	(0.233, 0.381)	0.516	0.515	(0.362, 0.647)
Left M1	0.603	0.350	(0.278, 0.426)	0.604	0.604	(0.453, 0.779)
Right ICA	0.338	0.210	(0.126, 0.298)	0.226	0.224	(0.104, 0.336)
Left ICA	0.268	0.176	(0.110, 0.284)	0.101	0.100	(0.034, 0.218)

	ORDINAL			DICHOTOMOUS		
	Krippendorff's alpha	Kappa (95% CI)	95% Confidence intervals	Krippendorff's alpha	Kappa (95% CI)	95% Confidence intervals
	None to severe (4 grades)			<50 % vs ≥ 50 % narrowing		
Senior observers						
Right A2-A3	0.488	0.302	(0.214, 0.405)	0.440	0.217	(0.217, 0.684)
Left A2-A3	0.503	0.296	(0.202, 0.397)	0.478	0.267	(0.267, 0.701)
Right A1	0.589	0.323	(0.204, 0.450)	0.447	0.232	(0.232, 0.688)
Left A1	0.517	0.261	(0.167, 0.406)	0.415	0.172	(0.172, 0.641)
Right M1	0.613	0.419	(0.322, 0.508)	0.667	0.544	(0.544, 0.744)
Left M1	0.709	0.423	(0.323, 0.513)	0.664	0.424	(0.424, 0.819)
Right ICA	0.389	0.266	(0.182, 0.382)	0.149	0.020	(0.020, 0.303)
Left ICA	0.243	0.152	(0.070, 0.269)	0.149	0.010	(0.010, 0.306)

Coefficients in **bold** indicate reliability coefficient than substantial agreement ($\kappa \geq 0.6$). For Krippendorff's alpha a value higher than 0.667 is indicated in bold.

Appendice 7. Permission de reproduction de la figure 1



RE: Mail from Reprints/Permissions Form

1 message

Thu, Aug 23, 2018 at 2:57 PM

Dear Dr. Laurent Létourneau-Guillon,

Thank you for your interest in the material. Permission is granted for non-exclusive use of the material identified in your request for the purpose you request. Please save this correspondence for your records.

Kind regards,

Request to reprint the following

Arteriographic Demonstration of Spasm of the Intracranial Arteries with Special Reference to Saccular Arterial Aneurisms Authors: Arthur Ecker, Paul A. Riemenschneider,

Publication: Journal of Neurosurgery

Month: Nov

Year: 1951

Volume: 8

Issue: 6

Pages: 660-7

Permission Category:

Original Author Seeking Permission to Use Content in non-AANS Publication

Reprint Material Specifics:

Figure 2 (a to d)

Media Type: Print and Electronic

Media: Not listed/other

Language: English (as originally published)

Title and Edition of New Work: Master's thesis

Anticipated Republication Date: Octobre 2019

Quantity: 1

Publisher of New Work: University of Montreal

||