

Université de Montréal

Classification angiographique d'anévrismes cérébraux traités
par voie chirurgicale ou endovasculaire :
Revue systématique et étude d'accord inter & intra-observateur

Par

Anass Benomar

Programme de sciences biomédicales

Faculté de médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de maîtrise
en sciences biomédicales, option recherche clinique appliquée

Août 2021

© Anass Benomar, 2021

Université de Montréal

Unité académique : Faculté de médecine

Ce mémoire intitulé

**Classification angiographique d'anévrismes cérébraux
traités par voie chirurgicale ou endovasculaire :
*Revue systématique et étude d'accord inter & intra-observateur***

Présenté par

Anass Benomar

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Gilles Soulez, MD, MSc

Président-rapporteur

Jean Raymond, MD

Directeur de recherche

Tim E. Darsaut, MD, MSc

Codirecteur de recherche

Christian A. Taschner, MD

Membre du jury

Résumé

Mots-clés : anévrisme cérébral, fiabilité inter-observateur, clipping chirurgical, coiling endovasculaire, classification, angiographie, angioscan, angio-IRM.

Introduction

Les anévrismes cérébraux représentent une condition potentiellement mortelle. Ils sont traités par voie chirurgicale (« *clipping* ») ou endovasculaire (dont le « *coiling* »), et plusieurs essais cliniques randomisés comparant ces traitements utilisent les résultats angiographiques comme mesure du succès du traitement. Le développement d'une classification standardisée et applicable aux deux traitements et aux trois modalités angiographiques (conventionnelle, angioscan et angio-IRM) est nécessaire. Nos objectifs furent de revoir systématiquement les classifications existantes, d'évaluer la fiabilité inter/intra-observateur d'une nouvelle classification angiographique commune, et d'en vérifier la pertinence clinique.

Méthodes

Deux revues systématiques furent effectuées dans 5 bases de données pour recenser les classifications (et leur fiabilité, lorsque rapportée) pour chaque traitement.

Les résultats d'angiographie conventionnelle post-*clipping* (n=30) ou *coiling* (n=30) de 60 patients furent évalués de manière indépendante, à l'aide d'une nouvelle classification à 3 catégories, par 19 cliniciens ayant diverses pratiques et expériences. Les observateurs devaient également indiquer la prise en charge clinique appropriée pour chaque cas: un suivi espacé, étroit, ou un retraitement. Quinze lecteurs ont procédé à une 2^e évaluation des cas (présentée selon un ordre permuté) à 1 mois d'écart. Le même travail fut reconduit, dans un deuxième temps, par 24 observateurs avec 60 cas évalués par angioscan (n=30) ou angio-IRM (n=30).

Les accords inter/intra-observateurs furent estimés avec la statistique Alpha de Krippendorff (α_K); la corrélation entre le choix de classe et la prise en charge fut calculée avec un test V de Cramer.

Résultats

Soixante-dix classifications (44 post-*clipping*, 26 post-*coiling*) furent recensées dans la littérature. La fiabilité variait de 0.12 à 1.00, avec une hétérogénéité significative en termes d'observateurs et de patients.

L'accord inter-observateur pour la classification retenue était substantiel pour les résultats d'angiographie conventionnelle ($\alpha_k=0.76$; 0.67–0.83) et des autres modalités ($\alpha_k=0.63$; 0.55–0.70); peu importe le traitement, la spécialité ou l'expérience des évaluateurs. La classe est fortement corrélée à la prise en charge (V de Cramer de 0,77 à 0,80 selon la modalité angiographique; $p<0,001$).

Conclusion

La classification proposée est fiable et pertinente cliniquement. Elle servira d'outil valide pour évaluer les résultats angiographiques d'anévrismes dans les futurs essais cliniques comparant les deux traitements, peu importe la modalité d'imagerie utilisée.

Abstract

Keywords : Intracranial aneurysm, interrater reliability, surgical clipping, endovascular coiling, grading scale, catheter angiography, computed tomography angiography, magnetic resonance angiography.

Introduction

Intracranial aneurysms are a medical condition associated with serious morbidity and mortality when ruptured. They are mainly treated with surgical clipping or endovascular coiling, and randomized clinical trials comparing both treatments often use angiographic results as a surrogate outcome of treatment success. The development of a standardized, reliable method to report angiographic results, applicable to both treatments using any angiographic modality (Conventional [CA], Computed tomography [CTA], or magnetic resonance [MRA] angiography) is needed. We sought to systematically review existing methods of classifying treated aneurysms and to assess the inter-/intra-rater reliability of a new angiographic grading scale, as well as its clinical relevance.

Methods

We conducted two separate systematic reviews in 5 databases to collect post-clipping and post-coiling grading scales, along with their reliability when reported.

The CA of 60 cases of clipped (n=30) and coiled (n=30) aneurysms were independently evaluated by 19 raters of various backgrounds and experiences using a new 3-grade scale. Raters were also asked how they would manage each case (delayed, close follow-up, or retreatment). Fifteen raters performed a 2nd evaluation of the same cases (in a permuted order) at least one month apart. The same methodology was used to study the reliability of the scale when 60 noninvasive angiography cases of clipped (30 CTA) or coiled (30 MRA) aneurysms were evaluated by 24 raters.

Inter and intra-rater agreements were assessed using Krippendorff's Alpha statistics (α_k), and the relationship between occlusion grade and clinical management using Cramer's V test.

Results

The systematic reviews found 70 grading scales (44 post-clipping, 26 post-coiling) with significant heterogeneity in terms of reliability (kappa values from 0.12 to 1.00), raters, and patients.

Overall inter-rater agreement for the grading scale was substantial for CA results ($\alpha_k=0.76$; 0.67–0.83) as well as for noninvasive results ($\alpha_k=0.63$; 0.55–0.70); regardless of background, experience, or treatment used. A strong relationship was found between angiographic grades and management decisions ($V=0.80\pm 0.12$ for CA; $V=0.77\pm 0.14$ for CTA/MRA [$p<0.001$]).

Conclusion

A standardized 3-grade scale was found to be a reliable and clinically meaningful tool to compare the results of clipping and coiling of aneurysms using any angiographic modality. It could be used as a valid tool to adjudicate results of comparative randomized trials, and to standardize the reporting of aneurysm treatments.

Table des matières

| | |
|--|----|
| Résumé..... | 5 |
| Abstract..... | 7 |
| Table des matières..... | 9 |
| Liste des tableaux..... | 17 |
| Liste des figures..... | 19 |
| Liste des sigles et abréviations..... | 21 |
| Remerciements..... | 25 |
| Introduction..... | 27 |
| Chapitre 1 – L’anévrisme cérébral..... | 29 |
| 1.1 Histoire..... | 29 |
| 1.2 Hypothèses physiopathologiques..... | 30 |
| 1.2.1 Définition..... | 30 |
| 1.2.2 Types d’anévrismes..... | 30 |
| 1.2.3 Mécanismes hypothétiques de formation, progression et rupture..... | 31 |
| 1.3 Épidémiologie..... | 34 |
| 1.3.1 Localisation anatomique..... | 34 |
| 1.3.2 Caractéristiques démographiques..... | 35 |
| 1.3.3 Prédispositions génétiques..... | 35 |
| 1.3.4 Facteurs de risque..... | 36 |
| 1.3.4.1 Formation et croissance..... | 36 |
| 1.3.4.2 Rupture..... | 37 |
| 1.4 Présentation clinique..... | 38 |

| | |
|--|----|
| 1.4.1 Hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA)..... | 38 |
| 1.4.1.1 Manifestations neurologiques | 38 |
| 1.4.1.2 Manifestations systémiques | 39 |
| 1.4.2 Manifestations cliniques non reliées à la rupture | 40 |
| 1.5 Évaluation radiologique | 41 |
| 1.5.1 Tomodensitométrie cérébrale sans contraste | 41 |
| 1.5.2 Angiographie par cathéter | 43 |
| 1.5.3 Angiographie par tomodensitométrie (angioscan)..... | 44 |
| 1.5.3.1 Détection..... | 44 |
| 1.5.3.2 Suivi post-traitement | 45 |
| 1.5.4 Angiographie par résonance magnétique (angio-IRM)..... | 45 |
| 1.5.4.1 Détection..... | 45 |
| 1.5.4.2 Suivi post-traitement | 46 |
| 1.5.5 Modalités expérimentales..... | 46 |
| 1.6 Traitement..... | 47 |
| 1.6.1 Les premiers développements thérapeutiques | 47 |
| 1.6.2 Prise en charge médicale (et chirurgicale non vasculaire)..... | 48 |
| 1.6.3 <i>Clipping</i> chirurgical..... | 49 |
| 1.6.4 <i>Coiling</i> endovasculaire | 50 |
| 1.6.5 Diversion de flux intra-artérielle (FD) ou intrasacculaire..... | 53 |
| 1.6.6 Efficacité comparative des traitements et incertitude clinique | 55 |
| 1.6.6.1 Anévrismes rompus..... | 55 |
| 1.6.7 Résultats angiographiques des traitements | 58 |
| 1.6.7.1 L'angiographie comme critère de jugement de substitution | 58 |

| | |
|---|----|
| 1.6.7.2 Classifications angiographiques existantes..... | 61 |
| Chapitre 2 – La fiabilité inter- et intra-observateur..... | 63 |
| 2.1 Introduction..... | 63 |
| 2.1.1 Pertinence | 63 |
| 2.1.2 Définitions | 65 |
| 2.2 Choix des juges..... | 66 |
| 2.3 Choix des sujets..... | 67 |
| 2.4 Choix du coefficient de fiabilité..... | 67 |
| 2.4.1 Mesures qualitatives | 69 |
| 2.4.1.1 Pourcentage d'accord observé (P_o)..... | 69 |
| 2.4.1.2 Kappa de Cohen (K_C)..... | 69 |
| 2.4.1.2.1 Paradoxes du Kappa | 70 |
| 2.4.1.3 Coefficient Pi de Scott (K_S) | 72 |
| 2.4.1.4 Alpha de Krippendorff (α_K)..... | 72 |
| 2.4.1.5 Kappa généralisé de Fleiss (K_F)..... | 72 |
| 2.4.1.6 Kappa généralisé de Light (K_L)..... | 73 |
| 2.4.1.7 Kappa généralisé de Conger (K_{CO})..... | 73 |
| 2.4.1.8 Coefficients AC_1/AC_2 de Gwet (K_G)..... | 73 |
| 2.4.1.9 Coefficient de Brennan-Prediger (K_{BP}) | 74 |
| 2.4.1.10 Types de variables, accord partiel, et pondération | 74 |
| 2.4.2 Mesures quantitatives..... | 77 |
| 2.4.2.1 Coefficient de corrélation intraclasse (ICC)..... | 78 |
| 2.4.2.2 Méthode de Bland-Altman..... | 79 |
| 2.6 Taille d'échantillon | 81 |

| | |
|---|----|
| 2.7 Intervalles de confiance | 83 |
| 2.8 Interprétation des résultats | 84 |
| 2.9 Autres éléments à considérer | 85 |
| 2.10 Conclusion | 86 |
| Chapitre 3 – Résumé méthodologique complémentaire..... | 87 |
| 3.1 Objectifs et hypothèses..... | 87 |
| 3.2 Revue systématique | 89 |
| 3.3 Classification angiographique | 89 |
| 3.4 Sujets | 90 |
| 3.5 Juges | 92 |
| 3.6 Questionnaire..... | 93 |
| 3.6.1 Angiographie par cathéter (1 ^{re} étude) | 93 |
| 3.6.2 Angioscan et angio-IRM (2 ^e étude) | 93 |
| 3.7 Analyses statistiques | 93 |
| 3.8 Considérations éthiques..... | 94 |
| 3.8.1 Comité d'éthique de recherche | 94 |
| 3.8.2 Consentement des participants | 94 |
| 3.8.3 Accès et traitements des données | 94 |
| 3.8.4 Conservation des données | 95 |
| 3.8.5 Diffusion des résultats..... | 95 |
| 3.8.6 Financement..... | 95 |
| 3.9 Contributions des auteurs..... | 96 |
| Chapitre 4 – Angiographic results of surgical or endovascular treatment of intracranial aneurysms: a systematic review and inter-observer reliability study..... | 99 |

| | |
|---|-----|
| ABSTRACT | 100 |
| INTRODUCTION | 101 |
| MATERIAL AND METHODS | 102 |
| Systematic review | 102 |
| Case selection..... | 102 |
| Classification system | 103 |
| Raters..... | 104 |
| Agreement study..... | 105 |
| Statistical analysis..... | 105 |
| RESULTS..... | 105 |
| Systematic reviews..... | 105 |
| Reliability study | 106 |
| Clinical management..... | 107 |
| Relationship between angiographic results and clinical management | 109 |
| DISCUSSION..... | 110 |
| CONCLUSION | 112 |
| REFERENCES | 113 |
| Chapitre 5 – Non-invasive angiographic results of clipped or coiled intracranial aneurysms: an inter and intra-observer reliability study | 117 |
| ABSTRACT | 118 |
| INTRODUCTION | 119 |
| MATERIAL AND METHODS | 120 |
| Patient selection..... | 120 |
| Grading scale..... | 120 |

| | |
|---|-----|
| Raters..... | 121 |
| Agreement study..... | 122 |
| Statistical analysis..... | 122 |
| RESULTS..... | 122 |
| Grading scale..... | 122 |
| Clinical management..... | 124 |
| Relationship between angiographic results and clinical management | 124 |
| DISCUSSION..... | 125 |
| CONCLUSION..... | 128 |
| REFERENCES..... | 129 |
| Chapitre 6 – Discussion complémentaire..... | 133 |
| Conclusion..... | 137 |
| Références bibliographiques..... | 139 |
| Annexes..... | 161 |
| ANNEXE 1 - Deux premières pages du questionnaire PDF interactif de la 1 ^{re} étude | 161 |
| ANNEXE 2 - Instructions détaillées fournies aux lecteurs (1 ^{re} étude)..... | 162 |
| ANNEXE 3 - Matériel supplémentaire en ligne du 1 ^e article (complément au chapitre 4)..... | 165 |
| Online Resource 1. Literature research strategy / post-coiling..... | 165 |
| Online Resource 2. Literature research strategy / post-clipping..... | 170 |
| Online Resource 3. Rater characteristics | 180 |
| Online Resource 4. Systematic review results / post-coiling..... | 181 |
| Online Resource 5. Systematic review results / post-clipping..... | 185 |
| Online Resource 6. Intra-rater agreement/ grading scale | 188 |
| Online Resource 7. Intra-rater agreement/ clinical management..... | 190 |

| | |
|--|-----|
| Online Resource 8. Relationship between chosen grade and clinical management | 192 |
| Online Resource 9. Results in patients actually retreated | 195 |
| Online Resource 10. References of included systematic review articles..... | 196 |
| ANNEXE 4 - Matériel supplémentaire en ligne du 2 ^e article (complément au chapitre 5)..... | 215 |
| Online Table 1. Rater characteristics (first and second readings) | 215 |
| Online Table 2. Individual intra-rater agreements for the classification system..... | 216 |
| Online Table 3. Summarized intra-rater agreement for the classification system..... | 217 |
| Online Table 4. Inter-rater agreement for clinical follow-up management | 218 |
| Online Table 5. Individual intra-rater agreement for the clinical management..... | 219 |
| Online Table 6. Summarized intra-rater agreement for the clinical management | 220 |
| Online Table 7. Measures of association between grade and management for each rater | 221 |
| Online Table 8. Mean Cramer's V for each rater subgroup | 222 |
| Online Figure 1. Total number of judgments (n=1440) according to treatment modality and angiographic grade..... | 222 |
| Online Figure 2. Total number of judgments (n=1440) according to treatment modality and clinical follow-up option..... | 223 |
| Online Figure 3. Total number of follow-up management choices (n=720) per chosen grade for coiled aneurysms | 224 |
| Online Figure 4. Total number of follow-up management choices (n=720) per chosen grade for clipped aneurysms | 224 |

Liste des tableaux

| | | |
|---------------|---|----|
| Tableau 1. – | Localisations les plus fréquentes des anévrismes cérébraux (rompus ou non rompus) | 34 |
| Tableau 2. – | Échelles cliniques communément utilisées | 39 |
| Tableau 3. – | Échelles de sévérité de l’HSA et l’HIV..... | 42 |
| Tableau 4. – | ECR (publiés ou en cours) comparant les traitements des anévrismes et utilisant les résultats angiographiques | 59 |
| Tableau 5. – | Tableau schématique 2x2 des résultats d’un test en présence d’un étalon d’or .. | 64 |
| Tableau 6. – | Tableau schématique 2x2 des résultats d’un test en l’absence d’un étalon d’or .. | 65 |
| Tableau 7. – | Différences méthodologiques entre fiabilité inter- et intra-observateur | 66 |
| Tableau 8. – | Résumé des caractéristiques des principaux coefficients de fiabilité | 68 |
| Tableau 9. – | Pondérations généralement utilisées selon le type de variable..... | 76 |
| Tableau 10. – | Jugement non pondéré (i.e. nominal)..... | 76 |
| Tableau 11. – | Pondération linéaire..... | 76 |
| Tableau 12. – | Pondération quadratique..... | 77 |
| Tableau 13. – | Pondération ordinale | 77 |
| Tableau 14. – | Scores de deux juges pour 6 sujets | 80 |
| Tableau 15. – | Taille d’échantillon requise de sujets selon la marge d’erreur désirée à 95% .. | 82 |
| Tableau 16. – | Nombre de lecteurs requis selon le coefficient de variation désiré | 82 |
| Tableau 17. – | Échelle de Landis et Koch | 84 |
| Tableau 18. – | Échelle de Fleiss..... | 84 |
| Tableau 19. – | Caractéristiques des lecteurs inclus dans chaque étude | 92 |
| Tableau 20. – | Contributions des auteurs – 1 ^{er} article..... | 97 |
| Tableau 21. – | Contribution des auteurs – 2 ^e article | 98 |

Liste des figures

| | | |
|--------------|--|----|
| Figure 1. – | Hypothèses physiopathologiques pour la formation et rupture anévrismale | 33 |
| Figure 2. – | Complications médicales extraneurologiques après une HSA..... | 40 |
| Figure 3. – | Exemples d’HSA (A) et d’HIV (B) détectés au scan..... | 41 |
| Figure 4. – | Anévrisme géant partiellement calcifié de la bifurcation sylvienne gauche | 42 |
| Figure 5. – | Exemples de projections angiographiques 2D (A) et 3D (B) d’anévrismes de la terminaison carotidienne gauche et carotido-ophtalmique droit respectivement | 43 |
| Figure 6. – | Exemples angiographiques d’anévrismes de la terminaison basilaire traités par coiling (A) ou clipping (B)..... | 44 |
| Figure 7. – | Anévrisme carotido-ophtalmique gauche avant et après traitement par clipping | 45 |
| Figure 8. – | Exemple d’angio-IRM d’un anévrisme carotido-ophtalmique droit, avant (A,C) et après embolisation (B) | 46 |
| Figure 9. – | Illustration schématique d’un anévrisme clippé..... | 50 |
| Figure 10. – | Illustration schématique d’un anévrisme coilé..... | 51 |
| Figure 11. – | Illustration schématique d’un anévrisme coilé et assisté d’un stent | 51 |
| Figure 12. – | Illustrations schématiques d’anévrismes traités par diversion de flux intra-artérielle (A) ou intrasacculaire (B) | 53 |
| Figure 13. – | Méthodes d’allocation de prise en charge dans l’étude CAM | 58 |
| Figure 14. – | Classification de Raymond-Roy à 3 catégories pour les résultats endovasculaires | 62 |
| Figure 15. – | Classification de Kotowski à 4 catégories pour les résultats chirurgicaux..... | 62 |
| Figure 16. – | Pourcentage d’accord observé (P_o)..... | 69 |
| Figure 17. – | Kappa de Kohen (K_C)..... | 70 |
| Figure 18. – | Démonstration du 1 ^{er} paradoxe du Kappa..... | 71 |
| Figure 19. – | Démonstration du 2 ^e paradoxe du Kappa..... | 71 |
| Figure 20. – | Graphique de Bland-Altman basé sur le tableau 14 | 80 |
| Figure 21. – | Classification angiographique proposée | 90 |

Liste des sigles et abréviations

α_K : Alpha de Krippendorff

AÉBSCSUM: Association Étudiante en Sciences Biomédicales aux Cycles Supérieurs de l'Université de Montréal

AJNR : American Journal of Neuroradiology

AMRM : Association des Médecins Résidents de Montréal

Angio-IRM : Angiographie par résonance magnétique

Angioscan : Angiographie par tomodensitométrie

ASNR : American Society of Neuroradiology

ASPIRe : Aneurysm Study of Pipeline in an Observational Registry

BAK : Bias-Adjusted Kappa

BOSS : Bicêtre Occlusion Scale Score

BRAT : Barrow Ruptured Aneurysm Trial

CAM : Comprehensive Aneurysm Management

CAR: Canadian Association of Radiologists

CFD : Computational Fluid Dynamics

CHUM: Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

CML : Cellule musculaire lisse.

CRCHUM : Centre de recherche du CHUM

CURES : Canadian UnRuptured Endovascular versus Surgery trial

DICOM : Digital Imaging and Communications in Medicine

ECR : Essai clinique randomisé

FD : Diversion de flux

FDA : Food and Drugs Administration

FIAT : Flow Diversion in Aneurysm Trial

GCS : Glasgow Coma Scale

GRRAS : Guidelines for Reporting Reliability and Agreement Studies

GREAT : German-French Randomized Endovascular Aneurysm Trial

HEAT : Hydrogel Endovascular Aneurysm Treatment trial

HELPS : HydroCoil Endovascular Aneurysm OccLusion and Packing Study

HIV : Hématome intraventriculaire

HSA : Hémorragie sous-arachnoïdienne

ICC : Coefficient de corrélation intraclasse

IntrePED : International Retrospective Study of the Pipeline Embolization Device registry

ISAT : International Subarachnoid Aneurysm Trial

ISAT-II : International Subarachnoid Aneurysm Trial – part 2

ISUIA : International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms

K_{BP} : Kappa de Brennan-Pediger

K_C : Kappa de Cohen

K_{CO} : Kappa de Conger

K_F : Kappa de Fleiss

K_G : AC_{1/2} de Gwet

K_L : Kappa de Light

K_s : pi de Scott
 MAPS : Matrix and Platinum Science trial
 MCAAT : Middle Cerebral Artery Aneurysm Trial
 MCP-1 : Monocyte chemoattractant protein-1
 MMP : Matrix metalloprotéinases
 mRS : modified Rankin Scale
 NCHX : Neurochirurgie
 NI : Neurologie interventionnelle
 NOS : nitric oxide synthase
 NRD : Neuroradiologie diagnostique
 NRI : Neuroradiologie interventionnelle
 P_a : pourcentage d'accord attendu par chance seule
 PAASH : Prognosis on Admission of Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage
 PABAK: Prevalence-Adjusted and Bias-Adjusted Kappa
 PACS : Picture Archiving and Communication System
 PARAT : Parent Artery Reconstruction for Large or Giant Cerebral Aneurysms Using the Tubridge Flow Diverter trial
 PED : Pipeline Embolization Device
 P_o : pourcentage d'accord observé
 PREMIER : Prospective Study on Embolization of Intracranial Aneurysms with Pipeline Embolization Device
 PRET : Patients Prone to Recurrence after Endovascular Treatment trial
 PRISMA : Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses
 PROTECT-U : Prospective Randomized Open-label Trial to Evaluate risk faCTor management in patients with Unruptured intracranial aneurysms.
 PUFs : Pipeline for Uncoilable of Failed aneurysm Study
 REDCap : Research Electronic Data Capture
 RISE : Randomized trial on Intra-Saccular Endobridge
 SAFE : Safety and efficacy Analysis of FRED Embolic device in aneurysm treatment
 SCENT : Surpass Intracranial Aneurysm Embolization System Pivotal Trial to Treat Large or Giant Wide Neck Aneurysms
 SMART : Simple Measurement of Aneurysm Residual after Treatment
 SRQ : Société de Radiologie du Québec
 STAT : STenting in Aneurysm Treatments trial
 T: Tesla
 TEAM : Trial on Endovascular Aneurysm Management
 TNF- α : Tumor necrosis factor α
 ToF : Time of flight
 V_L : Variabilité attribuée aux lecteurs
 VPN : Valeur prédictive négative
 VPP : Valeur prédictive positive
 V_s: Variabilité attribuée aux sujets
 VWI : Vessel Wall Imaging
 WEB : Woven EndoBridge
 WFNS : World Federation of Neurosurgical Societies
 WSS : wall shear stress

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

À ma famille que j'aime tant, et à mon beau-père Mostafa qui me manque énormément,

Remerciements

Mes plus sincères remerciements et ma profonde gratitude reviennent à :

- Dieu, tout d'abord et avant tout, pour m'avoir donné le courage, l'intelligence, la patience, la subsistance et la direction pour passer à travers ce long parcours que représente la maîtrise, malgré toutes les épreuves personnelles vécues.
- Mes deux incroyables superviseurs, Dr. Jean Raymond et Dr. Tim Darsaut, pour leurs longues et interminables heures passées à me conseiller, me guider, corriger mes travaux, débattre, et, surtout, m'écouter. Vous avez excellé dans votre rôle de mentor, et avez définitivement contribué à forger mon esprit critique et scientifique.
- Ma femme Siham, qui m'a (très!) patiemment supporté et encouragé dans toutes les étapes de mon épineux parcours universitaire; ainsi que mes adorables enfants, Aya, Safiya et Ismail, pour avoir égayé mes temps libres, de même que mes longues journées et soirées d'études.
- Mes parents (surtout ma mère, le joyau de mon cœur, la prunelle de mes yeux) pour m'avoir élevé, inculqué mes bonnes valeurs, et fait de moi la personne que je suis aujourd'hui; déterminée à avancer et à exceller dans tout ce que je fais. Merci maman et papa.
- Ma sœur Dina, pour avoir été ma fidèle acolyte depuis 21 ans, ma *Partner-in-crime* au sushi, et ma confidente. Je t'aime!
- Mes superbes collègues, professeurs et mentors ayant collaboré en tant que lecteurs dans mes deux projets, sans qui ces derniers n'auraient pu se concrétiser.
- Ma directrice de programme Dre Isabelle Trop et ma co-directrice Dre Danielle Gilbert, pour avoir été extrêmement compréhensives et accommodantes envers moi pour mener à bien mes ma maîtrise pendant ma résidence chargée en radiologie.

Enfin, je remercie d'avance les membres du comité de jury, soit Dr. Gilles Soulez et Prof. Dr. Christian Taschner, pour mettre à profit – de manière bénévole et désintéressée – leurs expertise et pédagogie dans l'évaluation de ce modeste travail. Merci, du fond du cœur, de contribuer à notre éducation.

Introduction

Les anévrismes cérébraux sont présents chez 2 à 5% de la population adulte (1). Quoique pouvant demeurer asymptomatiques durant toute une vie, ils représentent une condition médicale potentiellement mortelle en cas de rupture et de saignement intracrânien. Ils sont généralement traités par voie chirurgicale (que l'on appelle communément « *clipping* ») ou par voie endovasculaire (le traitement principal étant appelé « *coiling* »), et il existe un manque de données probantes dans la littérature scientifique à savoir lequel des deux traitements est réellement le meilleur. À cet égard, plusieurs essais cliniques randomisés en cours tentent de répondre à cette question. Le succès de ces traitements est souvent mesuré à travers les résultats « angiographiques », c.-à-d. les images postopératoires d'angiographie conventionnelle, d'angioscan ou d'angio-IRM. Ces résultats représentent un critère de jugement de substitution (« *surrogate outcome* ») à la réelle issue clinique d'intérêt, soit la (re-) rupture anévrismale, étant donné que cette dernière est trop rare pour être utilisée comme seul critère de jugement, à moins de recruter un nombre grand de participants et de les suivre longtemps (2). Une classification radiologique unificatrice et commune, adaptée à la fois aux deux types de traitements et aux trois modalités angiographiques, est donc de mise pour standardiser l'interprétation de ces résultats. Or, malgré l'existence d'une multitude de classifications dans la littérature, la majorité n'était conçue que pour une seule modalité de traitement et d'imagerie; seule une minorité a été adéquatement testée; et aucune, à notre connaissance, n'a été proposée et validée pour tout type de traitements et de méthodes d'imagerie. Les objectifs de mon projet de mémoire, en résumé, furent de revoir systématiquement la littérature scientifique pour recenser les différentes classifications existantes; de proposer une nouvelle classification adaptée; et de valider cette classification pour des résultats d'angiographie conventionnelle dans un premier temps, puis pour des résultats d'angioscan et d'angio-IRM par la suite. De manière plus détaillée, ce travail sera divisé comme suit :

Le chapitre 1 traitera de l'anévrisme cérébral sous tous ces aspects, à savoir son histoire, les hypothèses physiopathologiques, son épidémiologie, ses présentations clinique et radiologique, ainsi que ses traitements. Une bonne connaissance préalable des divers aspects de la pathologie d'intérêt est de mise pour bien cerner la pertinence de ce travail, ainsi que la faille des connaissances qu'il tentera de combler concernant l'évaluation des traitements.

Le chapitre 2 sera exclusivement dédié au devis d'étude d'accord inter et intra-observateur, un concept fondamental dans l'interprétation des examens d'imagerie, et un devis crucial pour l'évaluation de la fiabilité de tests diagnostiques, en particulier en l'absence d'étalon de référence.

Le chapitre 3 se voudra être un résumé méthodologique complémentaire aux articles scientifiques publiés. Celui-ci abordera, en partie, des éléments non mentionnés dans les articles, mais qui ont façonné la méthodologie que nous avons utilisée.

Le chapitre 4 est le premier article du mémoire, publié dans *Neuroradiology* en février 2021 et intitulé : « *Angiographic results of surgical or endovascular treatment of intracranial aneurysms : a systematic review and inter-observer reliability study* ».

Le chapitre 5 est le second article du mémoire, publié dans *American Journal of Neuroradiology* en juillet 2021 et intitulé : « *Non-invasive angiographic results of clipped or coiled intracranial aneurysms : an inter and intraobserver reliability study* ».

Le chapitre 6 consistera en une discussion complémentaire en lien avec les deux articles, afin d'en ressortir et synthétiser les éléments les plus importants, de même que les limitations méthodologiques à surmonter pour les futures recherches sur le sujet.

Chapitre 1 – L'anévrisme cérébral

1.1 Histoire

Comme pour la plupart des concepts et fondements scientifiques, nos connaissances sur les anévrismes cérébraux furent empiriquement bâties sur une période de plusieurs millénaires. D'abord, en Égypte antique, où Imhotep, le père de la médecine égyptienne ancienne, fit la description d'un anévrisme artériel périphérique et de son traitement par cautérisation thermique, 3000 ans av. J.-C. (3, 4). Hippocrate (4^e siècle av. J.-C.) décrivit avec une précision déconcertante, dans son recueil *d'aphorismes*, la présentation clinique typique de l'hémorragie sous-arachnoïdienne, sans pour autant identifier l'anévrisme cérébral comme une cause possible :

Ceux qui, en pleine santé, sont pris tout à coup de maux de tête, deviennent subitement aphones, et dont la respiration est stertoreuse, meurent en sept jours, à moins que la fièvre ne survienne (5).

Le terme *anévrisme* fut mentionné pour la première fois par Galien (129-201 apr. J.-C.), à partir du mot grec *aneurysmos* (dilatation), que l'on peut décortiquer davantage en *ana-* (en haut) et *-eurys* (large) (3, 6). Malgré l'avancée substantielle des connaissances concernant les anévrismes artériels périphériques dans les siècles qui suivirent, ce n'est que plus d'un millénaire et demi plus tard que la littérature entourant les anévrismes cérébraux commença à fleurir, notamment par le biais des prosecteurs, ces spécialistes en dissection cadavérique qui faisaient des démonstrations aux étudiants en médecine à l'époque (7). Parmi eux, notons Morgagni de Padoue qui, en 1761, décrivit des dilatations des branches postérieures de l'artère carotide interne (8), ou encore Biumi qui décrivit des anévrismes rompus en 1765 (9). Ce n'est que quelques années plus tard que l'association entre cette entité anatomique et l'hémorragie sous-arachnoïdienne sera proposée, pour la première fois dans l'histoire, par Blackall en 1810, puis renforcée par Wilks en 1859 (3, 7).

Jusqu'au début du 20^e siècle, peu d'anévrismes cérébraux furent découverts avant qu'ils ne deviennent symptomatiques par leur rupture, et le diagnostic de ces anévrismes – avant rupture – reposait exclusivement sur l'histoire clinique et l'examen physique (7). Ils furent parfois pris pour des kystes ou des tumeurs dans les études de pneumoencéphalographie (promues par Dandy en 1918 (3)), ou encore tout simplement découverts fortuitement en contexte peropératoire. Ce n'est qu'à l'avènement de l'angiographie cérébrale, qui fut pour la première fois effectuée et décrite par Moniz en 1927, que les anévrismes cérébraux furent mieux compris et, surtout, diagnostiqués avant de devenir symptomatiques (7, 10). C'est le début d'une nouvelle ère.

1.2 Hypothèses physiopathologiques

1.2.1 Définition

L'anévrisme cérébral peut être défini comme une déformation par dilatation d'une artère cérébrale. Histopathologiquement, il existe un déficit structurel localisé et anormal dans la paroi de l'artère (1, 11), caractérisé par une perte de la lame élastique interne et une interruption ou un amincissement de la média, entraînant une dilatation pariétale focale (12).

1.2.2 Types d'anévrismes

En général, les anévrismes cérébraux sont classés selon leur morphologie et/ou leur étiologie sous-jacente. Le type morphologique le plus fréquent est, de loin, l'anévrisme sacculaire (90%) (13). Il est caractérisé par sa forme arrondie et la présence d'un collet. À des fins de concision, nous traiterons presque exclusivement de ce type d'anévrisme dans le reste de ce mémoire. Les anévrismes fusiformes (non sacculaires), quant à eux, représentent 3 à 13% de tous les anévrismes (14). Ils impliquent un plus long segment vasculaire, et sont souvent circonférentiels. Parmi les anévrismes attribuables à une étiologie spécifique, notons (de manière non exhaustive) l'anévrisme post-traumatique disséquant, l'anévrisme mycotique (15), l'anévrisme secondaire à une maladie du collagène et/ou héréditaire, ou encore le « *blister* » (16). Autant ces derniers (qui sont généralement non sacculaires) sont causés par des processus physiopathologiques différents, autant leurs traitements peuvent varier (17-20).

1.2.3 Mécanismes hypothétiques de formation, progression et rupture

Durant les deux dernières décennies, un changement de paradigme a eu lieu dans la recherche des mécanismes de formation, progression et rupture anévrismale, certaines études évoquant un processus inflammatoire actif plutôt qu'un processus purement passif (11). La littérature sur le sujet demeure cependant maigre, méthodologiquement discutable, et les résultats sont souvent contradictoires. Une des explications est l'absence d'un modèle animal généralisable à l'humain. Les modèles animaux existants nécessitent l'induction artificielle d'une atteinte de la paroi artérielle, par exemple à l'aide d'enzymes digérant certaines composantes de la paroi (comme l'élastase), combinée ou non à des changements hémodynamiques (comme la ligature de la carotide), l'administration d'angiotensine ou d'autres moyens (comme la ligature de l'artère rénale) pour créer un état hypertensif (21). Il est difficile, dans de telles conditions, de faire la part des choses entre les mécanismes réels qui seraient responsables de la croissance ou de la rupture des anévrismes humains, et les observations liées aux conditions artificielles de création des modèles animaux. Chez l'humain, il est quasiment impossible d'être témoin de la formation des anévrismes intracrâniens ni d'étudier ces mécanismes *in vivo*. Les études pathologiques sont limitées aux autopsies et aux spécimens prélevés en cas de chirurgie, le plus souvent après la rupture, et, encore là, il existe de nombreuses difficultés techniques et conceptuelles rendant difficile de distinguer les causes et les effets de la rupture anévrismale. On peut évoquer certains mécanismes hypothétiques par le biais d'études cas-témoins comparant certains marqueurs biochimiques ou autres chez les anévrismes rompus et non rompus, avec toutes les faiblesses méthodologiques inhérentes à ce genre de devis. Ceci étant dit, nous allons revoir quelques mécanismes hypothétiques de formation anévrismale proposés dans la littérature, et qui sont illustrés dans la figure 1 (11). Selon ce modèle, on expliquerait la fréquence des anévrismes au niveau des bifurcations, non pas par une faiblesse ou un défaut localisé de la média comme par le passé, mais par une insulte hémodynamique qui serait à son plus fort aux jonctions et bifurcations artérielles où le flot sanguin est turbulent (22). Des tentatives de quantification de ce phénomène ont été effectuées à l'aide de simulations à l'ordinateur (CFD ou Computational Fluid Dynamics) en utilisant le *wall shear stress* (WSS), un indice exprimant la force frictionnelle du flot sanguin sur le plan tangentiel à la lumière artérielle (23), avec toutefois des différences dans la

méthodologie de mesure et des résultats complètement contradictoires quant à une possible association avec la progression ou la rupture anévrismale (24-27).

L'insulte hémodynamique entraînerait, par la suite, une cascade de phénomènes généraux qui ne sont pas spécifiques à la maladie anévrismale (car étant évoqués dans la physiopathologie de la plupart des maladies vasculaires, y compris les « maladies » artificiellement créées dans les modèles animaux); à commencer par la dysfonction endothéliale. Celle-ci est caractérisée par une suppression de la *nitric oxide synthase* (NOS), une régulation à la hausse de marqueurs pro-inflammatoires tels que le *monocyte chemo-attractant protein-1* (MCP-1), et une interruption des jonctions endothéliales serrées (22). Ceci entraînerait le recrutement de macrophages qui infiltreraient la paroi pour sécréter des cytokines activant le recrutement de plus de cellules inflammatoires, et relâcheraient des métalloprotéases matricielles (MMP). Ces enzymes digèrent la matrice extracellulaire pariétale, et contribueraient ainsi au déficit structurel retrouvé au niveau de la paroi des anévrismes en pathologie. Une autre actrice qui pourrait jouer un rôle dans la formation, la progression et la rupture des anévrismes est la cellule musculaire lisse (CML). En temps normal, elle se retrouve surtout dans la média, et détient plusieurs rôles clés, tels que le maintien de l'intégrité structurelle de la paroi et la synthèse de la matrice extracellulaire (11). En réponse à la dysfonction endothéliale (ou à tout traumatisme vasculaire), les CML se dissocieraient et migreraient vers l'intima où elles proliféreraient; phénomène aussi appelé hyperplasie myointimale (28, 29). Elles entreprendraient également une dédifférenciation phénotypique, perdant leur contractilité et développant un profil pro-inflammatoire; augmentant la production des MMP, du MCP-1, et d'autres cytokines (30). La production de TNF- α serait un élément déclencheur dans cette modulation phénotypique (31). Ultiment, ces cellules deviendraient apoptotiques, ce qui contribuerait à l'amincissement de la média décrit en histopathologie (11). Le stress oxydatif semblerait également jouer un rôle dans toutes ces étapes, de l'atteinte endothéliale jusqu'à l'apoptose des CML, en passant par le recrutement de cellules inflammatoires et l'activation des MMP; sans toutefois être spécifique (32).

Figure 1. – Hypothèses physiopathologiques pour la formation et rupture anévrysmale¹

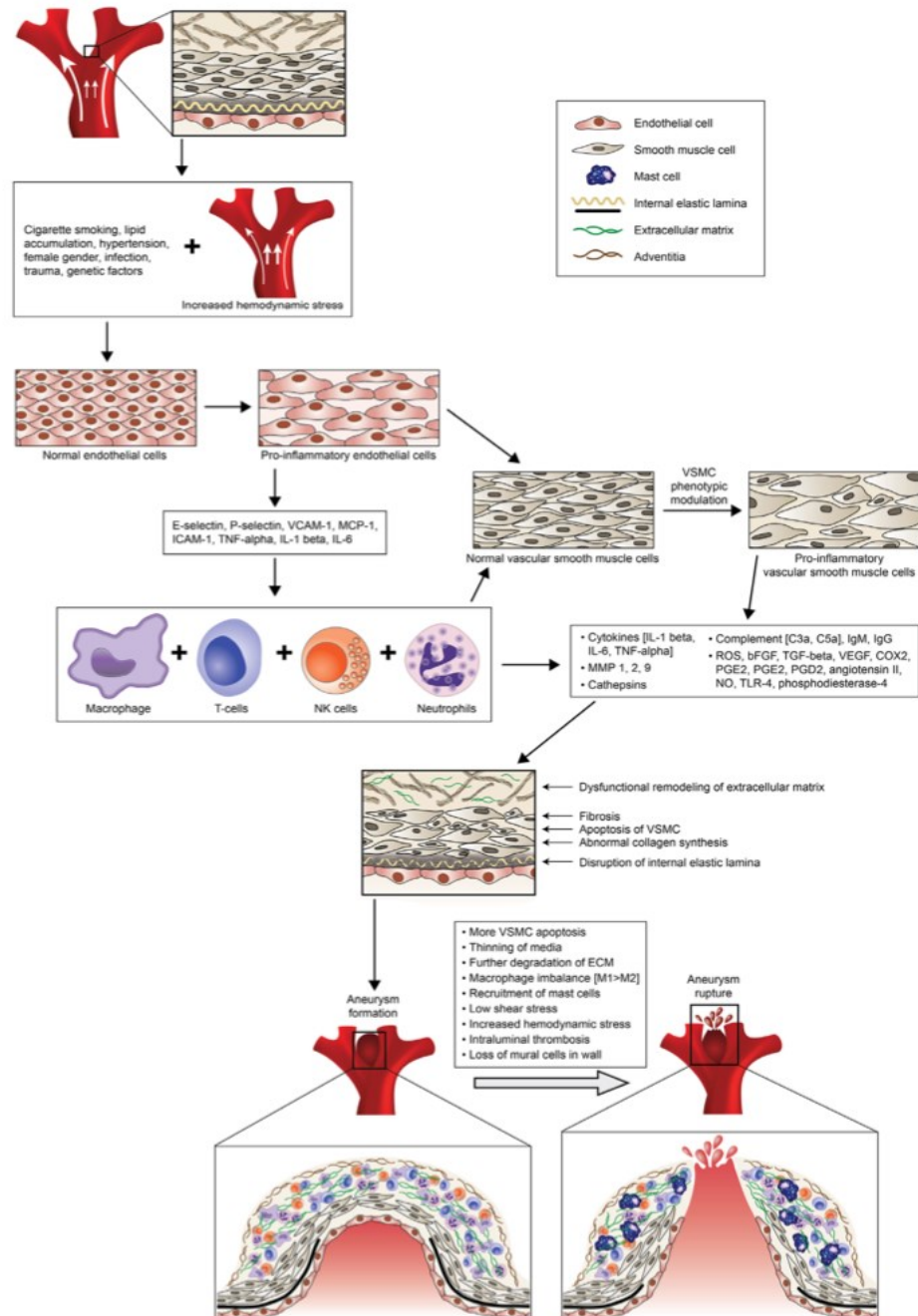


Figure. Cerebral aneurysm (CA) formation and rupture. Aneurysm formation is initiated by hemodynamically triggered endothelial dysfunction. An inflammatory response implicating several cytokines and inflammatory mediators as well as macrophages, T cells, and mast cells ensues. Concurrently, smooth muscle cells (SMCs) undergo phenotypic modulation to a proinflammatory phenotype. The inflammatory response in vessel wall leads to disruption of internal elastic lamina, extracellular matrix digestion, and aneurysm formation. Loss of mural cells and further inflammation and vessel wall degeneration ultimately lead to CA rupture. bFGF indicates basic fibroblast growth factor; COX2, cyclooxygenase-2; ECM, extracellular matrix; ICAM, intercellular adhesion molecule; IL, interleukin; MCP, monocyte chemoattractant protein; MMP, matrix metalloproteinase; NK, natural killer; NO, nitric oxide; PGD, prostaglandin D; PGE, prostaglandin E; ROS, reactive oxygen species; TGF, transforming growth factor; TLR, toll-like receptor; TNF, tumor necrosis factor; VCAM, vascular cell adhesion molecule; VEGF, vascular endothelial growth factor; and VSMC, vascular smooth muscle cell.

¹ Reproduite (avec permission d'Elsevier) à partir de la référence 11. Chalouhi, et al. (2013), Stroke, 44: 3613-22

1.3 Épidémiologie

1.3.1 Localisation anatomique

85% des anévrismes sacculaires se retrouvent au niveau de la circulation antérieure (tableau 1) (1). Chez 20 à 30% des patients, les anévrismes sont multiples (33).

Tableau 1. – Localisations les plus fréquentes des anévrismes cérébraux (rompus ou non rompus)²

| Circulation | Localisation | Prévalence |
|--------------------|--|-------------------|
| Antérieure | Artère communicante antérieure | 30% |
| | Artère communicante postérieure | 25% |
| | Artère cérébrale moyenne | 20% |
| | Bifurcation carotidienne | 7,5% |
| | Artère péricalleuse | 4% |
| Postérieure | Bifurcation basilaire | 7% |
| | Artère cérébelleuse postéro-inférieure | 3% |
| | Autres | 3,5% |

² Tiré de : 1. Brisman, et al. (2006), N Engl J Med, 355: 928-39

1.3.2 Caractéristiques démographiques

Les anévrismes cérébraux sont présents chez 2 à 5% de la population générale adulte (1). Ils affectent plus les femmes que les hommes (avec un ratio de 2:1), et leur prévalence augmente avec l'âge (34, 35). Ils sont rarement retrouvés chez la population pédiatrique, avec une légère prédominance chez les garçons (ratio 2 :1) (36). Le risque d'être porteur d'un anévrisme est similaire chez les Caucasiens, les noirs et les hispanophones de la population américaine (37). Certaines études ont suggéré un risque plus grand de rupture (mais pas de formation anévrismale) chez les Finlandais et les Japonais, mais ces études présentent des biais importants de sélection, de détection, et de nombreux facteurs confondants en lien avec le tabagisme, l'espérance de vie, l'accès à un dépistage par imagerie, ainsi que d'autres (35).

1.3.3 Prédispositions génétiques

Aucun gène dominant n'a été clairement démontré comme causal dans la formation des anévrismes. On retrouve cependant une histoire familiale chez environ 10% des patients porteurs d'anévrismes (38). Plusieurs études identifient des loci génétiques candidats possiblement impliqués dans les cas familiaux, tels que 9p21, 7q11, 19q13.3, 14q22, Xp22, ou encore 5q22-31 (12, 39-41). Le locus 9p21 (CDKN2) fut démontré comme étant celui ayant la plus forte association avec la rupture anévrismale; il est impliqué dans le remodelage pariétal vasculaire (42). Il n'est pas étonnant de noter que les séquences de plusieurs protéines d'intérêt décrites dans la section 1.2.3 s'y retrouvent également, telles que celle des MMP et des MCP-1. Cependant, la grande hétérogénéité et la mauvaise reproductibilité des résultats suggèrent que la pathogenèse génétique diffère selon la population et le type d'atteinte (familiale ou sporadique), et n'ait donc pas une influence déterminante dans la formation anévrismale (11, 43). Une hypothèse multifactorielle est plus plausible.

Les anévrismes cérébraux sont aussi associés à plusieurs maladies héréditaires ou à forte composante génétique. La polykystose rénale autosomique dominante en est l'exemple le plus commun, avec une prévalence d'anévrisme de 10-13%, et pouvant aller jusqu'à 23% pour la population en haut de 60 ans (11, 38). On retrouve également une association avec d'autres maladies affectant le collagène, comme le syndrome d'Ehlers-Danlos de type IV, le syndrome de

Marfan, la neurofibromatose de type 1, la dysplasie fibromusculaire, le syndrome de Loyes-Dietz, ou encore la sclérodémie (44-48).

1.3.4 Facteurs de risque

Nos connaissances au sujet des facteurs de risque de formation, croissance, et de rupture des anévrismes demeurent limitées; surtout pour les non rompus. En effet, elles reposent principalement sur des études observationnelles ou des séries de cas de qualité méthodologique discutable. Historiquement, et durant des décennies, on croyait que les anévrismes cérébraux étaient à haut risque de rupture, étant donné que la majorité d'entre eux étaient découverts dans un contexte de rupture, dans des proportions pouvant aller jusqu'à 10 anévrismes rompus pour 1 non rompu (49, 50). Avec l'avènement et l'accessibilité des modalités d'imagerie vasculaire non invasive, la prévalence des anévrismes non rompus, généralement découverts fortuitement, augmenta de manière exponentielle. En 1998, un projet ambitieux ayant pour objectif de cerner « l'histoire naturelle » des anévrismes non rompus, les facteurs de risque menant à la rupture, et le risque lié aux traitements chirurgical ou endovasculaire, vit le jour : *l'International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms (ISUIA)*. ISUIA était composée de deux études, une rétrospective et une prospective (51, 52). Or, toutes deux ont été affectées de failles méthodologiques majeures, en lien avec les biais systématiques du devis et la sélection des anévrismes suivis, qui étaient ceux que les cliniciens ne voulaient pas traiter (53). L'étude montra que les anévrismes non rompus étaient à très faible risque de rupture (52). L'étude identifia aussi plusieurs facteurs de risque de rupture, surtout la taille et la localisation de l'anévrisme, mais les chiffres avancés ne furent pas corroborés ou confirmés dans des études ultérieures (49, 54, 55). Après plusieurs ajustements et l'inclusion d'autres registres de cas, un dernier modèle pronostic a plus récemment été proposé : le score PHASES (56-58). Nous allons explorer, dans les deux sous-sections suivantes, quelques facteurs de risque communément étudiés dans la littérature.

1.3.4.1 Formation et croissance

Quelques études principalement de type cas-témoins ont identifié l'hypertension et le tabagisme comme étant les facteurs de risque modifiables les plus associés à la présence d'anévrisme, étant chacun associés à 2 fois plus de risque d'être porteur comparé à la population générale (59). Ceci

est partiellement corroboré, pour ce qui est de l'hypertension, par la nécessité, dans les modèles murins expérimentaux, de créer un état hypertensif (par hyper débit) pour l'induction de la formation anévrismale (60). Parmi les facteurs de risque non modifiables significatifs, notons l'histoire familiale positive, le sexe féminin, l'âge avancé, ainsi que tous les syndromes héréditaires précédemment mentionnés (35). Les données concernant une possible association entre l'hypercholestérolémie et la présence d'anévrisme sont contradictoires et peu convaincantes (59, 61, 62).

1.3.4.2 Rupture

La plupart des facteurs associés à la formation anévrismale et décrits dans la section 1.3, sont aussi des facteurs de risque pour la rupture (63, 64). On y retrouve le tabagisme, l'hypertension, la consommation excessive d'alcool, l'âge avancé, l'histoire familiale, une histoire de HSA dans le passé (35, 59, 63). Le risque de rupture augmente selon la taille de l'anévrisme. Cependant, plusieurs études rapportent une proportion significative d'anévrismes rompus de petite taille (<5mm; jusqu'à 37% de tous les anévrismes rompus d'une série de cas donnée) soulève un questionnement quant à la pertinence de cette mesure pour les décisions cliniques (65, 66). D'autres indices géométriques, tels que le « ratio d'aspect » (taille de l'anévrisme divisée par la taille du collet), le ratio de taille (taille de l'anévrisme divisé par le diamètre du vaisseau porteur), ou le *bottle-neck factor* (largeur maximale du sac anévrismal divisé par la taille du collet), ont été proposés, étudiés et associés (à postériori) au risque de rupture (67-69). La localisation de l'anévrisme semble influencer le risque de rupture : ce dernier est plus élevé pour les anévrismes des artères communicantes antérieure et postérieure, et à la bifurcation basilaire (11). Enfin, la croissance anévrismale dans un intervalle de temps donné a également été associée, a posteriori, à la rupture, tout en gardant une signification clinique incertaine (66).

1.4 Présentation clinique

1.4.1 Hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA)

Quoique la vaste majorité des anévrismes demeurent asymptomatiques durant toute la vie, certains peuvent rompre et entraîner une HSA, une complication potentiellement mortelle. L'HSA représente 5% des accidents vasculaires cérébraux, et la rupture anévrismale en est la principale cause (85%). L'âge moyen au moment de la rupture est de 55 ans, et les femmes sont deux fois plus touchées que les hommes (63). La taille moyenne d'un anévrisme rompu est de 6-7mm (63), et l'incidence annuelle de rupture est de 0,95% (70). Malgré les avancements des traitements médicaux et chirurgicaux modernes, le taux de mortalité à 30 jours avoisine 30-45%, et environ la moitié des survivants gardent de sévères déficits neurologiques incapacitants (1).

1.4.1.1 Manifestations neurologiques

Le symptôme cardinal de l'HSA, qu'elle soit causée par une rupture anévrismale ou non, est la céphalée explosive, souvent qualifiée par les patients comme étant « la pire de leur vie ». Elle est aussi décrite comme étant « en coup de tonnerre », survient chez environ 70% des patients, et atteint généralement son pic d'intensité maximale en l'espace de quelques minutes (63). La moitié des patients avec HSA ne se présentent qu'avec une céphalée, et peuvent donc parfois être diagnostiqués à tort par le personnel médical comme ayant une migraine ou une céphalée tensionnelle (71). Les patients peuvent aussi présenter des nausées, des vomissements, une altération de l'état de conscience pouvant aller jusqu'au coma (à cause de l'hypertension intracrânienne, de l'effet de masse d'un hématome associé, ou de l'hydrocéphalie secondaire), et des déficits neurologiques focaux. La sévérité de l'atteinte clinique post-HSA peut être mesurée à l'aide d'échelles validées et basées sur l'état de conscience et/ou sur la présence d'un déficit neurologique localisateur (Tableau 2) (72-74).

Tableau 2. – Échelles cliniques communément utilisées³

| | Hunt & Hess (72) | WFNS (73) | PAASH (74) |
|----------------|--|---|-------------------|
| Grade 1 | Asymptomatique, ou céphalée légère avec minime rigidité nucale | GCS 15 | GCS 15 |
| Grade 2 | Céphalée modérée à sévère, rigidité nucale, sans déficit neurologique focal autre qu'une paralysie de nerf crânien | GCS 14-13 sans déficit focal majeur (aphasie ou hémiparésie/hémiplégie) | GCS 14-11 |
| Grade 3 | Confusion, léthargie, ou déficit neurologique focal autre qu'une paralysie de nerf crânien | GCS 14-13 avec déficit focal majeur | GCS 10-8 |
| Grade 4 | État stuporeux, ou hémiparésie modérée à sévère | GCS 12-7 avec ou sans déficit focal majeur | GCS 7-4 |
| Grade 5 | Coma, posture en extension, apparence moribonde | GCS 6-3 avec ou sans déficit neurologique majeur | GCS 3 |

WFNS= World Federation of Neurosurgical Societies, PAASH= Prognosis on Admission of Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage, GCS= Glasgow Coma Scale.

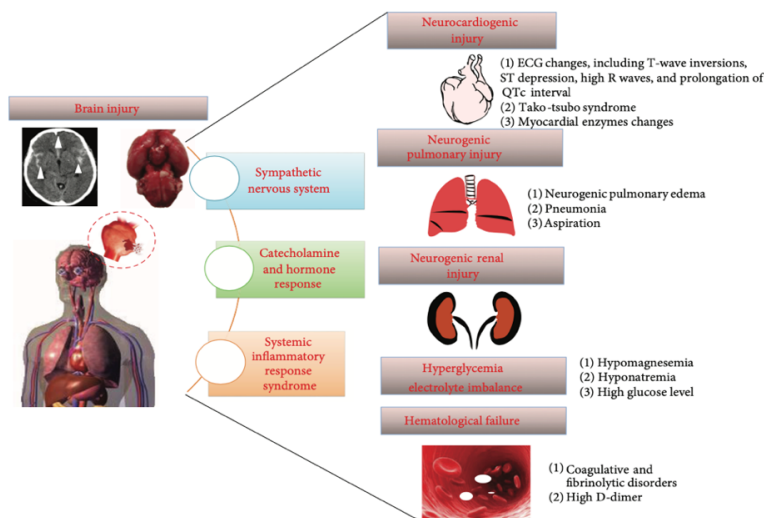
Les patients avec HSA sont également à risque d'hydrocéphalie, autant communicante (par atteinte des granulations arachnoïdiennes) que non communicante (par obstruction secondaire à un déversement intraventriculaire), et peuvent se présenter avec des symptômes d'hypertension intracrânienne décrits ci-dessus. Le vasospasme, défini comme un rétrécissement du calibre des artères cérébrales, est une complication retardée fréquente de l'HSA (75). Il est d'autant plus fréquent que l'hémorragie est importante, comme le montrent les corrélations avec la classification modifiée de Fisher (76), qui quantifie l'hémorragie au scanner. Il survient généralement de 4 à 14 jours après l'HSA, et peut conduire à une ischémie cérébrale secondaire (77).

1.4.1.2 Manifestations systémiques

L'HSA peut entraîner diverses manifestations systémiques dont les mécanismes demeurent peu connus, tels qu'un œdème pulmonaire neurogénique, un syndrome de détresse respiratoire aigu, des anomalies de contractilité et de rythme cardiaques, des déséquilibres électrolytiques, une atteinte rénale, ou encore des troubles de la coagulation (Figure 2) (78).

³ Inspiré de la référence 63. Macdonald, et al. (2017), Lancet, 389: 655-66

Figure 2. – Complications médicales extraneurologiques après une HSA⁴



1.4.2 Manifestations cliniques non reliées à la rupture

Les manifestations cliniques autres que la rupture sont rares, la plupart des anévrismes sacculaires étant découverts de façon fortuite lors de l'investigation de symptômes non liés à leur présence. L'anévrisme peut comprimer un nerf crânien de voisinage et engendrer un déficit isolé. Ainsi, le nerf oculomoteur peut être atteint par compression secondaire à un anévrisme de la communicante postérieure, ou, plus rarement, de la circulation postérieure (79). On considère ce mode de présentation comme une indication de traitement avant la rupture. Les anévrismes géants du segment caverneux de la carotide interne peuvent comprimer les nerfs III, IV, V1, V2 et VI et entraîner des paralysies oculaires, une névralgie du trijumeau ou des douleurs rétrobulbaires (80), mais étant donné leur localisation extradurale, l'HSA est exceptionnelle. Une perte de vision monoculaire, ainsi que d'autres déficits visuels, peuvent survenir par compression des voies optiques antérieures par des anévrismes du segment ophtalmique de la carotide interne (81). Les anévrismes géants de la fosse postérieure peuvent se présenter avec des symptômes liés à la compression du tronc cérébral. Enfin, certains anévrismes non rompus pourraient être la cause d'évènements ischémiques, notamment par embolisation à départ du sac anévrisimal (82).

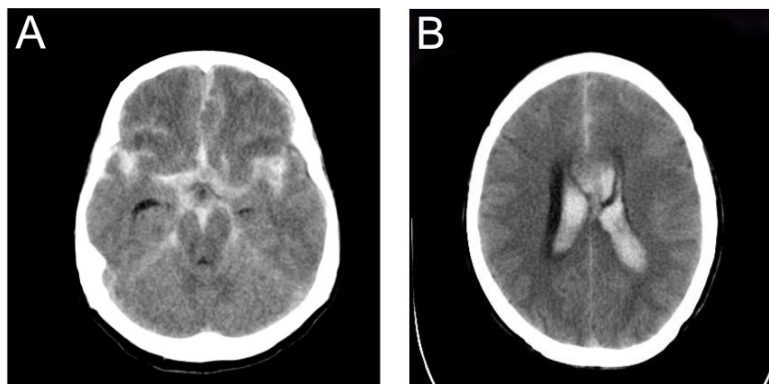
⁴ Reproduite (avec permission de Hindawi) à partir de la référence 78. Chen, et al. (2014), Biomed Res Int, 2014: 858496

1.5 Évaluation radiologique

1.5.1 Tomodensitométrie cérébrale sans contraste

Le scan cérébral sans contraste est l'imagerie initiale par excellence chez un patient se présentant avec une symptomatologie suggestive d'HSA. Lorsque réalisé dans les six premières heures depuis le début des symptômes chez des individus se présentant avec une céphalée spontanée et soudaine, sa sensibilité pour la détection d'une HSA avoisine les 100%, mais diminue à 50% après 5 jours (83). L'HSA est radiologiquement définie par la présence d'une hyperdensité au sein des citernes de la base et/ou des sillons cérébraux (figure 3A), et peut être accompagnée de déversement (ou hématorne) intraventriculaire (HIV; figure 3B). Un déversement intraparenchymateux est présent dans 30% des cas; un hématorne sous-dural chez moins de 5% des HSA (63). Le volume de saignement sous-arachnoïdien et ventriculaire influence la présentation clinique, et plusieurs échelles de sévérité radiologiques, comme celles de Fisher et Fisher modifiée, sont couramment utilisées afin d'en prédire le pronostic (76, 84-86) (Tableau 3). De plus en plus d'anévrismes cérébraux sont diagnostiqués de manière fortuite avant de rompre, étant donné l'usage exponentiel de l'imagerie dans le quotidien clinique. Il arrive parfois de diagnostiquer un anévrisme non rompu uniquement à partir d'un scan non injecté lorsque celui-ci est de grande taille, loin des structures osseuses, et exerce un effet de masse sur les structures avoisinantes. Dans un tel cas, il peut être hyperdense et présenter des calcifications (figure 4).

Figure 3. – Exemples d'HSA (A) et d'HIV (B) détectés au scan⁵



⁵ Courtoisies de A) Dr Ruslan Asadov, rID: 7602 et B) Dr David Cuete, rID: 22770; Radiopaedia.org

Tableau 3. – Échelles de sévérité de l’HSA et l’HIV⁶

| | Fisher (84) | Fisher modifié (76) | Claassen (85) | Hijdra (86) |
|----------------|--|---|--|--|
| Grade 0 | N/A | Pas de HSA, ni d’HIV | Pas de HSA, ni d’HIV | Pas de sang dans la citerne OU ventricule |
| Grade 1 | Pas de HSA, ni d’HIV | HSA mince, localisée ou diffuse sans HIV | HSA minimale ou mince, sans HIV dans aucun des ventricules latéraux | Quantité légère de sang dans la citerne / sédimentation sanguine dans la portion postérieure du ventricule |
| Grade 2 | Déposition diffuse d’une mince couche de sang, avec toutes les couches verticales <1mm d’épaisseur | HSA mince, localisée ou diffuse, avec HIV | HSA minimale ou mince, avec HIV dans les deux ventricules latéraux | Quantité modérée de sang dans la citerne / Remplissage partiel du ventricule |
| Grade 3 | Couches verticales de sang >= 1mm d’épaisseur, ou caillots localisés | HSA épaisse, localisée ou diffuse, sans HIV | HSA épaisse, remplissant complètement 2 fissures/citernes ou plus, sans HIV dans les deux ventricules latéraux | Comblement de la citerne OU du ventricule |
| Grade 4 | HSA diffus, OU pas de HSA, mais avec caillots intracérébraux ou intraventriculaires | HSA épaisse, localisée ou diffuse, avec HIV | HSA épaisse, remplissant complètement 2 fissures/citernes ou plus, avec HIV dans les deux ventricules latéraux | N/A |

Figure 4. – Anévrisme géant partiellement calcifié de la bifurcation sylvienne gauche⁷



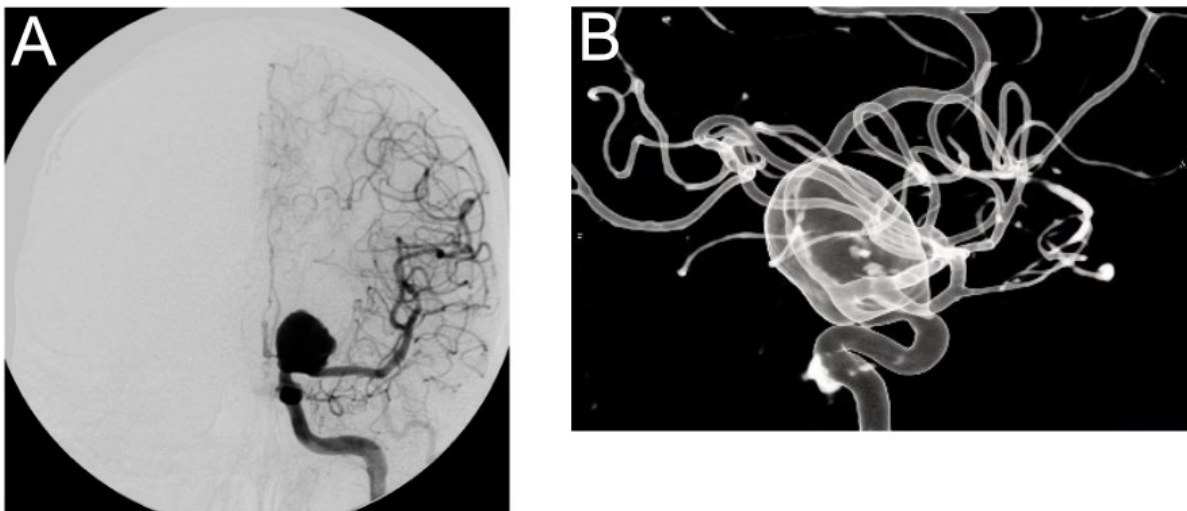
⁶ Inspiré de la référence 63. Macdonald, et al. (2017), Lancet 389(10069):655-66

⁷ Courtoisie de Dr Dirk Sehr, Radiopaedia.org, rID: 47901

1.5.2 Angiographie par cathéter

L'angiographie par cathéter représente l'étalon d'or pour la détection d'anévrismes et pour le suivi post-traitement, du fait de sa grande résolution spatiale (0,1-0,3mm), sa nature dynamique, sa capacité à mieux cerner l'anatomie anévrismale et des structures vasculaires avoisinantes, et la possibilité d'obtenir des reconstructions en 3D (figure 5) (87-89). Un autre atout est que son approche peut être immédiatement convertie, au besoin, en traitement endovasculaire. Néanmoins, elle est opérateur-dépendante, prend du temps à réaliser, et est considérée comme une modalité invasive, car associée à un risque de complications neurologiques à 0,4-0,5%, et de complications liées à la ponction artérielle ou la navigation du cathéter de 1% (90, 91).

Figure 5. – Exemples de projections angiographiques 2D (A) et 3D (B) d'anévrismes de la terminaison carotidienne gauche et carotido-ophtalmique droit respectivement⁸

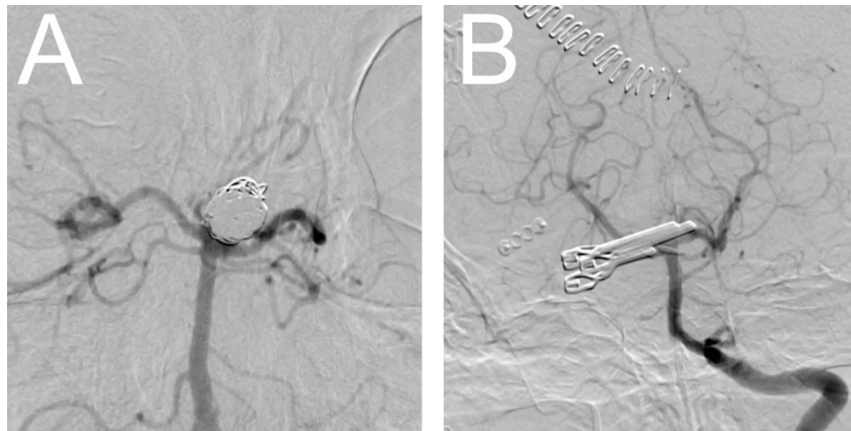


Jusqu'à récemment, l'angiographie par cathéter était systématiquement réalisée pour les suivis post-traitement, qu'il soit chirurgical ou endovasculaire (figure 6). En plus de sa précision décrite ci-dessus, elle n'est pas encline aux artéfacts causés par le matériel thérapeutique, procurant donc une meilleure évaluation du résultat post-traitement. Cependant, il faut mentionner qu'une abondance de matériel thérapeutique (comme une volumineuse masse de coils) peut rendre la détection des lésions résiduelles difficiles. L'angiographie par cathéter est de plus en plus

⁸ Courtoisies de A) Dr Frank Gaillard, rID: 4371; et B) Dr Sajith Karunasena, rID: 47289, Radiopaedia.org

remplacée par d'autres modalités non invasives, telles que l'angioscan et l'angio-IRM, comme nous allons le voir ci-dessous.

Figure 6. – Exemples angiographiques d'anévrismes de la terminaison basilaire traités par coiling (A) ou clipping (B)



1.5.3 Angiographie par tomodensitométrie (angioscan)

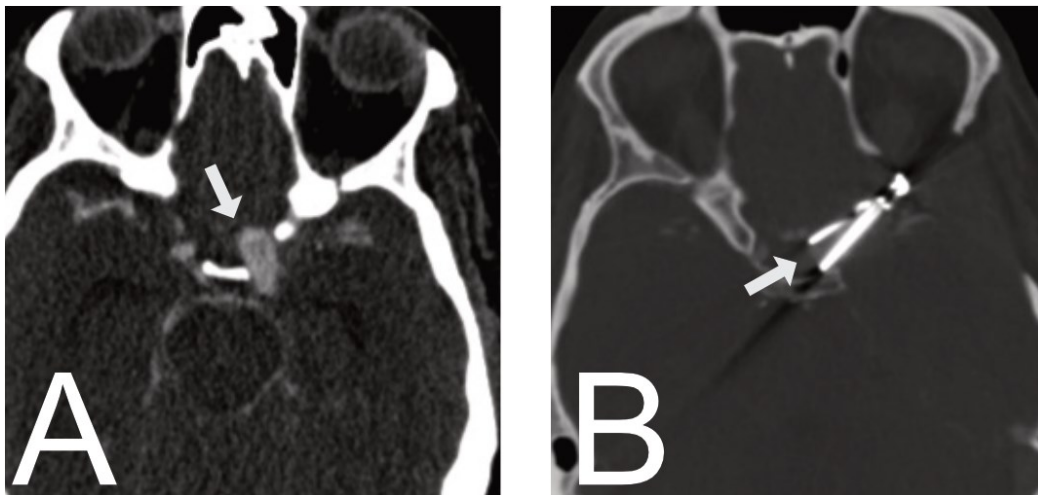
1.5.3.1 Détection

Une fois l'HSA prouvée par scan sans contraste, l'investigation est souvent complétée par angioscan cérébral afin de détecter la présence d'anévrisme et de les caractériser (Figure 7A). Son coût moindre, son accessibilité, et sa rapidité d'exécution en font une modalité non invasive largement utilisée dans les milieux cliniques. Lorsque comparée à l'angiographie conventionnelle, elle présente une sensibilité allant de 70 à 95% et une spécificité de 84 à 97% pour la détection d'anévrismes rompus (92-95). Parmi les facteurs limitant la précision de cette modalité, notons une petite taille (<3mm), une artère porteuse de petit calibre, et la présence de structures osseuses (ou du matériel métallique comme les clips et coils) à proximité (92, 94). Les causes les plus fréquentes de faux positifs sont les boucles vasculaires, les infundibuli, et les dysplasies (92). Tout comme l'angiographie conventionnelle, l'irradiation et l'allergie au contraste iodée (plus fréquente par voie intraveineuse qu'intra-artérielle cependant) représentent des inconvénients inhérents à cette modalité.

1.5.3.2 Suivi post-traitement

L'angioscan cérébral est surtout utilisé pour le suivi des anévrismes traités chirurgicalement. La quantité substantielle d'artéfacts générée par le matériel endovasculaire comme les coils limite la qualité de l'évaluation par scanner des patients embolisés (Figure 7B). Une méta-analyse récente des résultats de 13 études a montré une sensibilité et spécificité de 69% et 99% dans la détection des résidus post-chirurgie, lorsque comparées à l'angiographie conventionnelle (96). En plus des facteurs énumérés dans la section précédente, la présence d'un petit résidu (<2mm), de clip en cobalt, ou de multiples clips, limitent également la précision de cette modalité angiographique.

Figure 7. – Anévrisme carotido-ophtalmique gauche avant et après traitement par clipping



A) Cliché axial d'angioscan démontrant la présence d'un anévrisme carotido-ophtalmique gauche (flèche). B) Statut post-clipping de l'anévrisme, avec présence deux clips métalliques en regard de l'anévrisme, avec présence d'un résidu anévrismal (flèche).

1.5.4 Angiographie par résonance magnétique (angio-IRM)

1.5.4.1 Détection

L'angio-IRM, contrairement à l'angioscan ou à l'angiographie conventionnelle, ne nécessite pas d'irradier le patient ni forcément d'administrer du contraste. Ce dernier point est particulièrement intéressant pour certains groupes de patients, à savoir les patientes enceintes, ceux connus avec une allergie sévère aux agents de contraste, ou encore les insuffisants rénaux (97). La précision de l'angio-IRM s'est considérablement améliorée dans les dernières décennies,

notamment grâce à l'évolution de la modalité elle-même et de la technique; passant d'un champ à 1,5 Tesla (T) à 3T, ou encore avec le développement des séquences de temps de vol (*Time of Flight* – TOF) (98). La précision de l'angio-IRM, lorsque comparée à l'étalon d'or qu'est l'angiographie conventionnelle, est passée de 60-85% vers la fin des années 90 (99) à une sensibilité et spécificité pouvant aller jusqu'à 95% et 89% respectivement dans une méta-analyse récente (98). On n'a pas démontré d'avantages à utiliser des séquences avec injection de gadolinium plutôt que celles sans contraste, comme le TOF (98).

1.5.4.2 Suivi post-traitement

L'angio-IRM est la modalité non invasive de choix pour le suivi post-traitement endovasculaire (100). La sensibilité et la spécificité de l'angio-IRM pour la détection de résidu anévrismal après un traitement endovasculaire sont de 88% et 94%, ou de 88% et 96% respectivement, dépendamment si l'évaluation portait sur des séquences TOF ou avec contraste (101).

Figure 8. – Exemple d'angio-IRM d'un anévrisme carotido-ophtalmique droit, avant (A,C) et après embolisation (B)



1.5.5 Modalités expérimentales

Quelques modalités expérimentales – mais prometteuses – ont été étudiées afin de pouvoir identifier les anévrismes instables et plus à risque. Parmi elles, mentionnons l'imagerie de paroi vasculaire (*Vessel Wall Imaging*, ou VWI). Comme mentionné dans la section 1.2, la formation, croissance et la rupture des anévrismes cérébraux seraient intrinsèquement liées à des mécanismes inflammatoires. Ceux-ci pourraient se manifester par une prise de contraste pariétal.

De ce fait, l'hypothèse, pour un anévrisme donné, d'une association entre un rehaussement pariétal marqué (après l'administration d'une substance de contraste) en VWI et une instabilité a été proposée (102). Matsushige et al. ont aussi avancé que la VWI pourrait distinguer les anévrismes rompus de ceux non rompus chez les patients avec HSA porteurs de multiples anévrismes (103). Néanmoins, les faux positifs demeurent élevés (jusqu'à 60%), notamment en présence de changements athérosclérotiques ou d'un ralentissement de flot intra-anévrismal (104).

1.6 Traitement

Les anévrismes étant associés à une mortalité et morbidité élevée en cas de rupture, une prise en charge interdisciplinaire, autant médicale que chirurgicale ou endovasculaire, est de mise. Les différentes options thérapeutiques seront d'abord très brièvement abordées dans ce qui suit, avant d'explorer plus en détail leurs efficacités dans les dernières sections.

1.6.1 Les premiers développements thérapeutiques

Le premier traitement chirurgical des anévrismes cérébraux fut la ligature de l'artère carotide, des suites de l'observation de Jean-Louis Petit, au 18^e siècle, qui remarqua que le cerveau pouvait parfois tolérer une irrigation via une carotide unique par le biais des collatérales du cercle de Willis (105). Cependant, les résultats furent variables, imprévisibles, et souvent morbides, tel que l'ont rapporté Cogswell, Cooper et Horsley au 19^e siècle (3, 106). Au début du 20^e siècle, quelques cas d'anévrismes – découverts fortuitement en peropératoire, ou diagnostiqués par examen clinique – furent directement opérés par certains pionniers de la neurochirurgie (comme Harvey Cushing ou Norman Dott) grâce à de nouvelles techniques opératoires, malheureusement souvent infructueuses, telles que l'enveloppement (ou « *Wrapping* », consistant à recouvrir la paroi anévrismale avec un bout de muscle), ou encore la ligature par suture (7, 105). Ce n'est qu'en 1937 que Dandy proposa ce qui deviendra le « *clipping* » actuel, soit l'occlusion directe de l'anévrisme par mise en place d'un clip d'argent au niveau de son collet (107).

La technique « endovasculaire », quant à elle, a plutôt commencé à se développer 4 décennies après l'avènement de l'angiographie par Moniz, soit à partir des années 1960 avec Gallagher,

Velasquez, Mullan, Bulgakov, et bien d'autres (7). Ceux-ci, qui en étaient encore cependant à utiliser une approche partiellement chirurgicale par craniotomie ou par stéréotaxie (et non par cathétérisme des vaisseaux périphériques), proposèrent diverses méthodes pour induire la thrombose du sac anévrysmal et, ainsi, l'exclure de la circulation artérielle. Nous parlons ici d'injection peropératoire de poils de porcs, de filaments ou d'électrodes de cuivre, de carbonate de fer, ainsi que de procoagulants tels que l'acide ϵ -aminocaproïque, avec un succès plutôt modeste (3, 7). En 1964, Luessenhop et Velasquez proposèrent ce qui deviendra la pierre angulaire de l'approche endovasculaire, soit l'embolisation des anévrysmes par cathétérisme des vaisseaux intracrâniens (106, 108). Ce concept fut réellement mis en application par Serbinenko, qui proposa l'occlusion d'anévrysmes par le biais de cathéters-ballons en latex détachable introduits par ponction carotidienne (109). L'approche fit école à Kiev avec Romodanov et Shcheglov (110), puis fut réinventée et diffusée par Debrun (111). Hilal proposa, en 1988, l'utilisation de microfilaments (ou « *coils* ») de platine pour arriver aux mêmes fins (112), mais ce fut Guglielmi et Sepetka qui rendirent la technique sécuritaire en 1990 avec l'avènement de microcoils détachables ou électro-largables (113, 114). L'utilisation de ces *coils* détachables a été approuvée par la FDA en 1995 (1), facilitant sa commercialisation et son usage à l'échelle planétaire : l'ère du traitement endovasculaire moderne était née.

1.6.2 Prise en charge médicale (et chirurgicale non vasculaire)

En présence d'une HSA, les étapes les plus importantes à entreprendre sont celles de la stabilisation des voies aériennes et du statut hémodynamique, notamment en procédant à une intubation (en cas d'atteintes graves de l'état de conscience) et en visant une pression artérielle systolique inférieure à 160, mais pas trop basse pour éviter le risque d'ischémie cérébrale (115). Un renversement de l'anticoagulation, lorsque prise par le patient, est aussi nécessaire et variera selon la molécule en question. L'administration de complexes prothrombiniques humains (*Beriplex*®) est suggérée pour son action rapide et sans nécessiter de titration (116). Renverser l'effet des antiplaquettaires par une infusion de plaquettes demeure controversé (117). Un contrôle optimal de la douleur et des nausées est nécessaire pour éviter au patient de faire des efforts de Valsalva – et, ainsi, risquer d'empirer son état ou même entraîner une rerupture. Certains recommandent la prise prophylactique d'antiépileptiques comme la phénytoïne ou le

Levetiracetam (*Keppra*®) en présence d'un haut grade clinique ou radiologique (grade de Fisher), mais cette pratique demeure non fondée (115). Les patients avec hydrocéphalie peuvent nécessiter la mise en place d'une dérivation ventriculaire externe. Cette dernière peut également être installée pour la gestion des complications de l'hypertension intracrânienne. Une surveillance étroite dans les jours suivant la rupture est de mise, afin de détecter la survenue d'une hydrocéphalie ou d'un vasospasme à risque d'ischémie cérébrale retardée. Un traitement préventif par bloqueur des canaux calciques, tels que la nimodipine (*Nimotop*®), devra être débuté chez tous les patients. Lorsque nécessaire, en présence d'un vasospasme symptomatique réfractaire au traitement médical, une angioplastie des artères cérébrales pourra être envisagée (118, 119).

La prise en charge non chirurgicale des anévrismes non rompus en est encore à ses balbutiements. L'effet préventif d'une prise d'aspirine a été postulé, mais les études observationnelles ne sont pas concluantes (120). Il en est de même pour le contrôle de la pression artérielle (119). À cet égard, un essai clinique randomisé (ECR), PROTECT-U, est en cours en Allemagne et aux Pays-Bas pour vérifier l'efficacité de ces deux interventions sur la prévention des ruptures anévrismales (121).

1.6.3 Clipping chirurgical

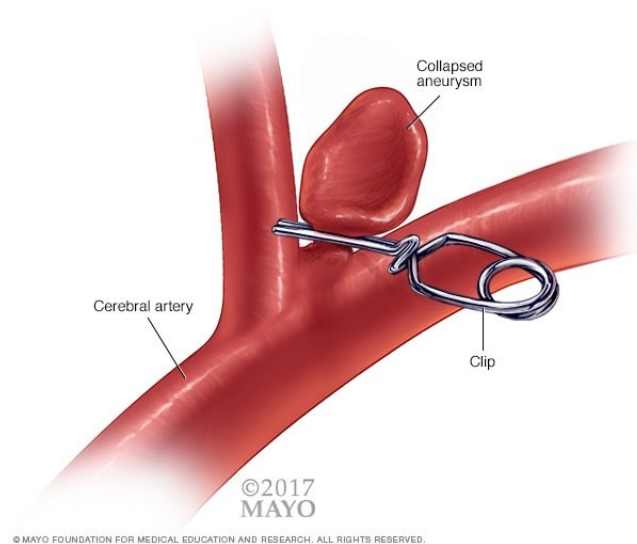
Comme mentionné dans la section 1.6.1, la ligature chirurgicale, ou *clipping*, consiste à exclure l'anévrisme de la circulation artérielle à l'aide de clampes métalliques (figure 9). Longtemps considérée comme l'unique traitement curatif, la chirurgie a été progressivement remplacée par les alternatives endovasculaires réputées moins invasives (122, 123).

L'approche chirurgicale est favorisée en présence d'un effet de masse secondaire à un hématoème, pour lequel un drainage serait indiqué (124). Certains auteurs préconisent cette approche pour les jeunes patients, avec peu ou pas de comorbidités, et porteurs de larges anévrismes de la circulation antérieure; il ne s'agit toutefois que d'opinion d'experts basés sur des comparaisons invalides de séries de cas non contrôlées (53, 125, 126).

Les chirurgies de dérivation (*bypass*), extra- ou intracrâniennes, avec occlusion de l'artère porteuse de l'anévrisme, parfois indiquées pour les anévrismes géants à morphologie complexe

après un échec au test d'occlusion par ballon, représentent des approches chirurgicales plus rares (125). Elles ne seront pas explicitées dans ce travail.

Figure 9. – Illustration schématique d'un anévrisme clippé⁹



1.6.4 Coiling endovasculaire

Le *coiling* endovasculaire consiste à occlure l'anévrisme avec des microfilaments de platine, afin d'induire une thrombose du sac et une exclusion de l'anévrisme de la circulation (figure 10). Pour ce faire, il y a d'abord mise en place d'un accès artériel, le plus souvent fémoral – quoiqu'une approche transradiale est aussi possible (127-129). Un microcathéter est ensuite guidé sous fluoroscopie jusqu'à l'anévrisme.

En plus de fournir une route « plus naturelle » vers l'anévrisme (contrairement au traitement chirurgical qui nécessite une craniotomie et une dissection des plans neuroanatomiques pour atteindre l'anévrisme), un des avantages de l'approche endovasculaire est la possibilité de suivre le traitement et de documenter son résultat final par angiographie (130).

⁹ Reproduite avec permission de la *Mayo Foundation for Medical Education and Research*, tous droits réservés.

Les anévrismes à large collet représentent une cible difficile à traiter avec des coils seulement, ces derniers pouvant faire protrusion dans l'artère porteuse. Dans de tels cas, quelques méthodes adjuvantes peuvent être utilisées : le remodelage par ballon (utilisé aussi pour contrôler les complications hémorragiques du traitement et améliorer le positionnement des coils dans le sac anévrismal) et la pose d'endoprothèses artérielles ou stents (figure 11) (131). Cette dernière méthode présente cependant un risque de thrombose (aiguë ou subaiguë) du vaisseau porteur, et requiert la prise d'une thérapie à double antiplaquettaire qui augmenterait également le risque de saignement intracrânien (132). Un ECR en cours, l'étude STAT, tente d'ailleurs de comparer l'efficacité du coiling aidé d'un stent à celui sans stent pour les anévrismes de plus de 10mm, avec un large collet ($\geq 4\text{mm}$), ou avec récurrence majeure post-coiling (133).

Figure 10. – Illustration schématique d'un anévrisme coilé¹⁰

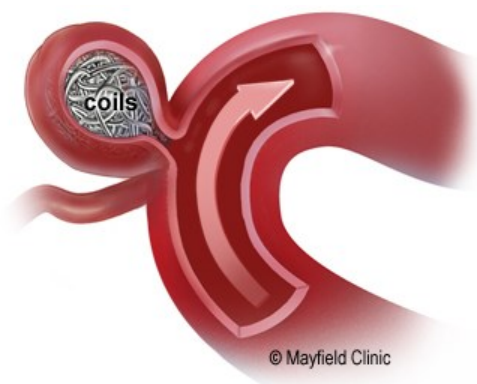
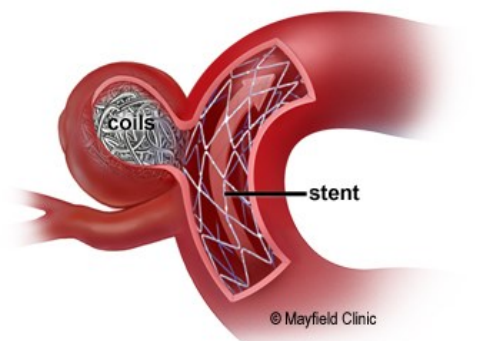


Figure 11. – Illustration schématique d'un anévrisme coilé et assisté d'un stent¹¹



¹⁰ Reproduite avec permission de Mayfield Clinic, tous droits réservés.

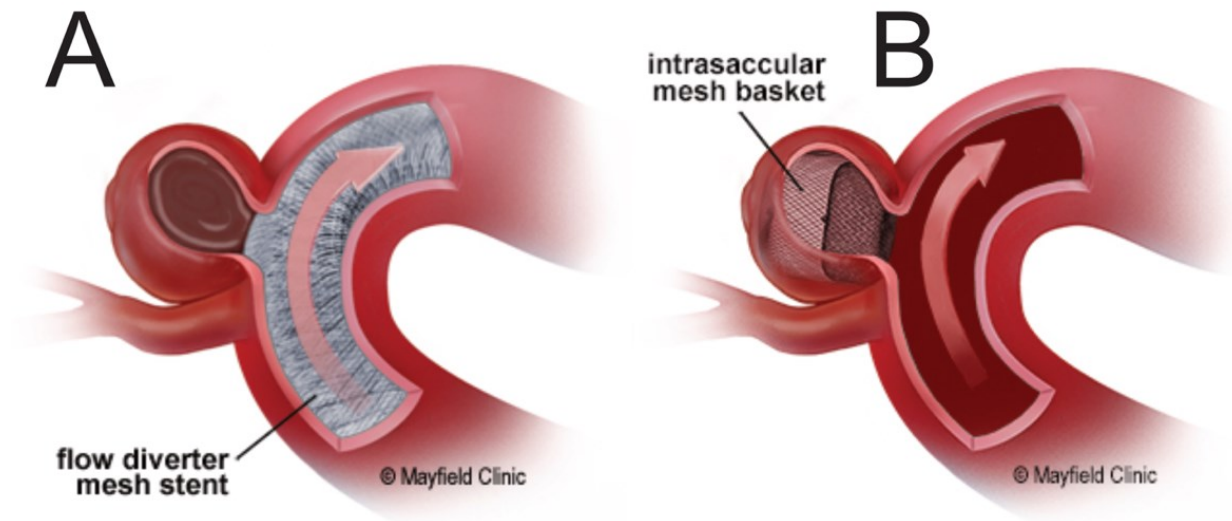
¹¹ Reproduite avec permission de Mayfield Clinic, tous droits réservés.

En plus des coils faits uniquement de platine, plusieurs autres types ont été proposés et étudiés dans la littérature, avec comme avantages théoriques l'induction d'une meilleure réponse inflammatoire (Matrix ou Cerecyte) ou l'augmentation de la densité du paquetage intra-anevrismal (Hydrogel) (134). À cet égard, quelques ECR comparant les coils simples de platine à ceux dits « bioactifs » ont été entrepris durant les 15 dernières années (135). L'étude HELPS (*HydroCoil Endovascular Aneurysm Occlusion and Packing Study*) est un ECR pragmatique comparant le traitement endovasculaire à base de coils enrobés d'hydrogel et ceux non enrobés, autant pour les anévrismes rompus que non rompus (136); 499 patients furent recrutés entre 2004 et 2007, dont 53% étaient récemment rompus. À 3 mois, le taux de mortalité fut légèrement plus élevé pour les coils d'hydrogel (3,6%) que pour ceux normaux (2,0%), sans différence significative cependant ($p=0,6$). Il n'y avait pas de différence non plus dans les résultats angiographiques pour les deux traitements ($p=0,3$) (136). L'étude multicentrique franco-allemande GREAT, qui comparait les coils à hydrogel de 2^e génération à ceux standards chez 513 patients, démontra une diminution statistiquement significative « d'issues défavorables » à 18 mois (critère composite incluant une récurrence angiographique majeure, un retraitement, une morbidité empêchant d'avoir des suivis, ou un décès) en faveur du groupe expérimental, avec une différence de risque absolue de -8,4% (IC95% : -16,2% – -0,5%) (137). D'autres ECR, tels les études PRET et HEAT comparant respectivement les coils d'hydrogel de 1^e ou 2^e génération aux coils standards, trouvèrent des résultats globalement similaires sans dépasser le seuil de significativité (138-141). McDougall et al., pour leur part, comparèrent les coils enrobés de polymères pro-inflammatoires (Matrix²) et ceux standards dans leur ECR nommé MAPS (*Matrix and Platinum Science*), en évaluant la récurrence de l'anévrisme cible (*Target aneurysm recurrence*) à 12 mois comme critère de jugement primaire. Les coils Matrix² se sont révélés non inférieurs aux coils standards, autant à 1 an qu'à 5 ans post-traitement (142, 143). Molyneux et al. comparèrent les coils « Cerecyte » (également modifiés à l'aide d'un polymère pro-inflammatoire) à ceux standards, sans différence significative pour la récurrence angiographique à 6 mois (144). En conclusion, bien qu'ils soient basés sur des principes théoriques intéressants, les coils bioactifs n'ont pas démontré d'avantages cliniques ou radiologiques majeurs comparés aux coils standards dans le traitement des anévrismes rompus comme non rompus (135, 145).

1.6.5 Diversion de flux intra-artérielle (FD) ou intrasacculaire

Durant les dernières années, de nouvelles techniques endovasculaires ont émergées. La diversion de flux intra-artérielle (ou FD, figure 12A) vise à traiter l'artère porteuse plutôt que le sac anévrismal, et remplace de manière avantageuse l'occlusion de l'artère porteuse pour les anévrismes qui ne peuvent être traités par clipping ou coiling (comme les anévrismes géants de la carotide caverneuse) (146-148). Ses applications se sont élargies aux autres types d'anévrismes, en dehors des indications approuvées (voir ci-dessous). La diversion de flux intrasacculaire (figure 12B), quant à elle, consiste à placer une endoprothèse auto-extensible faite de platine et de nitinol dans le sac anévrismal. Cette dernière, commercialisée sous le nom de WEB (Woven EndoBridge), est utilisée pour les anévrismes de bifurcation à collet large (149).

Figure 12. – Illustrations schématiques d'anévrismes traités par diversion de flux intra-artérielle (A) ou intrasacculaire (B)¹²



¹² Reproduite avec permission de Mayfield Clinic, tous droits réservés.

L'efficacité des dispositifs de FD intra-artérielle a été principalement étudiée par le biais de séries de cas sans groupe contrôle, ou encore à partir de registres observationnels (147, 150). Alors que le dispositif *Silk* fut étudié bien avant en Europe, le *Pipeline Embolization Device* (PED) fut le premier FD à être approuvé par Santé Canada et la *Food and Drugs Administration* (FDA) en 2012, avec comme indications initiales les anévrismes non rompus, à large collet de la carotide interne proximale (150). Les applications ont toutefois été élargies afin d'inclure une plus vaste gamme d'anévrismes, rompus comme non rompus, sans confirmation scientifique. L'étude qui a conduit à l'approbation des autorités américaines fut PUFs (*Pipeline for Uncoilable or Failed Aneurysms*); une série de cas prospective, multicentrique, débutée en 2008. Cette étude a suivi 108 patients sur une période de 5 ans (151). Elle a rapporté un taux d'occlusion complète de 86,8% à 1 an, et de 95% à 5 ans. 6% des anévrismes ont dû être retraités, et 5,6% des patients ont eu un AVC majeur ou sont décédés par la suite (151-153). Plusieurs autres études observationnelles suivirent, comme ASPIRe, IntrePED, PREMIER, SAFE, et SCENT, avec des résultats globalement similaires à PUFs; certaines utilisant d'autres types de FD ou incluant également des anévrismes rompus, de la circulation antérieure (autre que carotidienne infraclinoidienne) ou celle postérieure, et/ou de petites tailles (154-158). L'abondance des méta-analyses sur l'efficacité du FD, dont le nombre avoisine la vingtaine en 7 ans (et toutes majoritairement basées sur des études non contrôlées), témoigne en faveur du manque de données probantes sur le sujet (159, 160).

Quelques essais randomisés ont été rapportés. L'étude FIAT (*Flow Diversion in Aneurysms Trial*), comparant les FD au meilleur traitement standard, a recruté 112 participants (dont 78 randomisés; 39 dans chaque groupe) entre 2011 et 2015 (161). Elle a également inclus un volet de registre observationnel pour des patients non éligibles à la randomisation, mais qui pouvaient tout de même bénéficier de FD (n=39). L'étude fut temporairement arrêtée à cause de préoccupations sécuritaires, 16% des patients alloués au bras expérimental (ou l'ayant reçu sans y être alloué) ayant décédé ou devenus dépendants neurologiquement à 3 mois ou plus (modified Rankin Scale [mRS] de 3-6 (162)) (163). Les résultats angiographiques furent également en deçà de ce qui fut rapporté dans la littérature, 42,1% des anévrismes traités avec FD n'ayant pas atteint une occlusion complète à 3-12 mois; sans différence significative avec le bras standard cependant

(35,9%) (163). Elle est actuellement toujours en cours. La seconde étude est l'étude PARAT, qui comparait le traitement par le dispositif FD Tubridge au traitement par coiling assisté par stent chez 185 participants (164). Ils trouvèrent un taux d'occlusion à 6 mois significativement plus élevé pour le traitement par FD (75,3% comparé à 24,5% pour le groupe contrôle; $p < 0.001$), mais également accompagné d'un nombre plus élevé (non significatif) de complications dans le bras expérimental (164). L'étude LARGE, un 3^e ECR comparant le traitement par FD au coiling pour les anévrismes géants de la circulation antérieure, est également en cours (165).

Quant à la diversion de flux intrasacculaire, une méta-analyse sur le traitement d'anévrismes à collet large des bifurcations artérielles par dispositif WEB, publiée en 2015 et regroupant 15 séries de cas avec 588 anévrismes traités (dont 127 rompus), démontra un taux d'occlusion angiographique (85%, IC95% : 67-98%), de morbidité (4%, IC95% : 1-8%) et de mortalité (1%, IC95% : 0-2%) satisfaisants. Actuellement, seulement un ECR est en cours pour évaluer l'efficacité comparative de ce traitement, à savoir l'étude RISE (*Randomized Trial on Intra-Saccular Endobridge*) (166). Elle compare la diversion de flux intrasacculaire (par dispositif WEB ou autre) au meilleur traitement standard (endovasculaire ou chirurgical) pour les anévrismes de bifurcation à collet large, et à morphologie anatomique favorable (166).

1.6.6 Efficacité comparative des traitements et incertitude clinique

1.6.6.1 Anévrismes rompus

L'étude *International Subarachnoid Aneurysm Trial* (ISAT), comparant le clipping chirurgical au coiling endovasculaire pour les anévrismes rompus, est une pierre angulaire de la littérature sur les anévrismes (167, 168); 2143 patients furent recrutés dans 43 centres (surtout européens) entre 1994 et 2002. Le critère d'inclusion était l'éligibilité pour le traitement chirurgical comme pour le traitement endovasculaire (168), et le critère de jugement principal était le décès ou la dépendance à 1 an (défini par un mRS de 3-6). 23,5% des patients traités par voie endovasculaire n'étaient pas indépendants à 1 an, comparativement à 30,9% chez ceux traités chirurgicalement, pour une différence de risque absolu de 7,4% (IC95% : 3,6 – 11,2; $p = 0,0001$). Les resaignements furent plus élevés avec le coiling que le clipping, tout en restant minimes dans l'absolu pour les deux traitements (167, 169, 170).

Cet ECR pragmatique et méthodologiquement rigoureux a été reçu avec beaucoup de réticence par la communauté chirurgicale et a fait couler beaucoup d'encre (125). Parmi les principales critiques, notons le faible pourcentage de recrutement chez les patients éligibles, le type de patients recrutés limitant la généralisabilité des résultats (patients avec de petits anévrismes de la circulation antérieure et un bon grade clinique), l'absence de suivi angiographique systématique chez les patients clippés, et les délais de traitement dans le groupe chirurgical (125).

Comme ISAT n'a pas répondu à toutes les questions concernant les traitements endovasculaire ou chirurgical des anévrismes rompus, un nouvel essai, ISAT-2, a débuté en 2012. ISAT-2 propose d'étudier les patients exclus d'ISAT-1 (171). Celui-ci maintient le même critère de jugement primaire que ISAT, mais en ajoutant un critère secondaire (parmi d'autres) : la présence d'un anévrisme résiduel (sur angiographie) à 1 an. Des résultats intérimaires chez 103 patients traités dans 4 centres (55 au bras chirurgical, 48 au bras endovasculaire) démontrèrent des taux similaires dans la survie sans dépendance à 1 an (38% [25-53%] vs 29% [17-46%] pour les bras chirurgical et endovasculaire respectivement) (172). L'étude est toujours en cours.

Un autre ECR, le *Barrow Ruptured Aneurysm Trial* (BRAT), comparant également le clipping au coiling pour les anévrismes rompus, a recruté 471 patients entre 2003 et 2007, avec des résultats publiés à 1, 3, 6, et 10 ans, et qui démontrèrent de meilleurs résultats pour le traitement endovasculaire (173-176). L'occlusion angiographique complète à 10 ans, un des critères de jugement secondaire de l'étude, était plus élevée dans le bras chirurgical (93%) qu'endovasculaire (22%; $p < 0,001$). Cependant, des faiblesses méthodologiques importantes limitent la portée pratique de l'étude (176). De plus, l'étude a également été critiquée pour la quantité impressionnante d'analyses de sous-groupe post hoc effectuées (177).

Que cela soit dans ISAT, ISAT-2 ou BRAT, les anévrismes de l'artère cérébrale moyenne demeurent sous-représentés. Ceci est, en grande partie, attribué à la croyance que cette catégorie d'anévrisme serait mieux traitée par clipping, quoique cela reste à prouver (178). À cet effet, un nouvel ECR, le *Middle Cerebral Artery Aneurysm Trial* (MCAAT), débutera sous peu (179).

1.6.6.2 Anévrismes non rompus

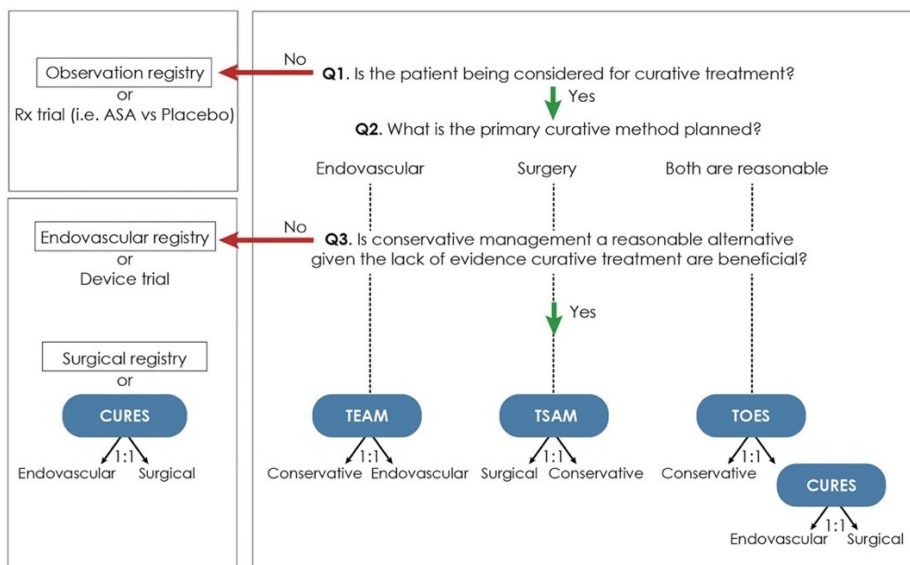
S'il persiste des questions non répondues concernant les anévrismes rompus, la prise en charge des anévrismes non rompus est encore plus problématique (49, 54, 55, 180, 181). Alors qu'il fait peu de doute qu'un anévrisme rompu doive être traité (pour éviter une rerupture), le traitement des anévrismes non rompus demeure controversé. L'incertitude ne se limite pas à la décision de traiter ou non, mais aussi au choix du traitement. Les développements des techniques endovasculaires, de même que les résultats d'ISAT, ont fait pencher la balance vers le traitement endovasculaire; cependant, il ne faut pas extrapoler les résultats d'ISAT aux non rompus (49).

Quelques ECR dédiés aux anévrismes non rompus ont vu le jour, tels que TEAM et CURES comparant le coiling endovasculaire au traitement conservateur ou au clipping chirurgical respectivement (180, 182). Le premier a dû être avorté après le recrutement de 80 patients en 3 ans (180). L'essai CURES a pour critère primaire l'échec du traitement; critère composite défini comme un échec initial au traitement, une HSA ou un résidu anévrisimal à 1 an (182). Des résultats intérimaires chez 104 sur 134 patients traités (48 clipping, 56 coiling) ne démontrèrent pas de différence significative entre les deux traitements sur l'issue primaire à 1 an (183). L'étude CURES est toujours en cours.

L'incertitude clinique sur le traitement des anévrismes non rompus demeure d'actualité, telle que révèle la grande disparité entre cliniciens dans la prise en charge de ces anévrismes (181, 184-186). Après l'échec de l'étude TEAM (180), un nouvel ECR pragmatique, le *Comprehensive Aneurysm Management* (CAM), a récemment été initié (187). Celui-ci met à l'étude les options de prises en charge actuelles des anévrismes non rompus, tout en restant axé sur le bien-être du patient (figure 13). 282 participants ont été recrutés en date du 23 février 2021¹³.

¹³ Information tirée d'un tweet datant du 23 février 2021 du compte @RaymondJeanMD1 (<https://twitter.com/raymondjeanmd1/status/1364359635097034758?s=21>)

Figure 13. – Méthodes d'allocation de prise en charge dans l'étude CAM¹⁴



1.6.7 Résultats angiographiques des traitements

1.6.7.1 L'angiographie comme critère de jugement de substitution

Le but ultime du traitement des anévrismes, qu'ils soient rompus ou non, est de prévenir un saignement ou un resaignement. En pratique, les cliniciens n'attendent pas que ces événements surviennent pour juger de l'efficacité du traitement de leurs patients. Ils ont, en général, recours à l'angiographie. De même, les événements hémorragiques sont trop rares pour être utilisés comme critère de jugement principal des essais cliniques randomisés, à moins d'inclure un grand nombre de patients suivis sur une période prolongée. De ce fait, les résultats angiographiques sont couramment utilisés en tant que critère de substitution dans les essais cliniques, un résultat angiographique inférieur signalant – en principe – un plus grand risque de rupture future (142, 188). Il faut cependant se rappeler que cette association n'a jamais encore été démontrée pour les anévrismes non rompus (2, 189, 190).

L'importance des résultats angiographiques dans la définition du succès ou de l'échec des différents traitements est illustrée dans le tableau 4, qui résume les critères de jugement primaires ou secondaires d'ECR publiés ou en cours.

¹⁴ Reproduite avec permission d'Elsevier à partir de la référence 187. Darsaut, et al. (2020), World Neurosurg, 141: e770-e7

Tableau 4. – ECR (publiés ou en cours) comparant les traitements des anévrismes et utilisant les résultats angiographiques

| Étude | Anévrismes inclus | Traitements comparés | Critère principal | Résultats angiographiques |
|----------------------------|---|--------------------------------------|---|----------------------------------|
| ISAT (167-170) | Rompus | Clipping vs. Coiling | mRS>2 à 1 an (incluant décès) | Critère secondaire variable |
| ISAT-2 (171) | Rompus | Clipping vs. Coiling | mRS>2 à 1 an (incluant décès) | Critère secondaire |
| BRAT (173-176) | Rompus | Clipping vs. Coiling | mRS>2 à 1 an (incluant décès) | Critère secondaire |
| CURES (183, 187) | Non rompus | Clipping vs. Coiling | Échec initial OU HSA OU anévrisme résiduel à 1 an | Critère primaire |
| CAM (187) | Non rompus | Multiples (cf. fig 13) | mRS <3 à 10 ans | N/A |
| MCAAT (179) | Rompus et non rompus (ACM seulement) | Clipping vs. Endovasculaire | Occlusion initiale ET pas d'HSA ET pas de retraitement ET pas d'anévrisme résiduel à 1 an | Critère primaire |
| TEAM (180) | Non rompus (favorables au coiling) | Coiling vs. Conservateur | mRS>2 à 1 an (incluant décès) | Critère secondaire |
| STAT (133) | Non rompus | Coiling avec stent vs. Sans stent | Récidive angiographique à 1 an OU HSA OU retraitement | Critère primaire |

| Étude | Anévrismes inclus | Traitements comparés | Critère principal | Résultats angiographiques |
|----------------------------|--|---|--|----------------------------------|
| PRET (139, 140) | Rompus et non rompus (>10mm ou avec récurrence post-coil) | Coiling (Hydrogel vs standard) | Récidive angiographique OU HSA OU retraitement OU effet de masse à 6-18 mois | Critère primaire |
| HELPS (136, 191) | Rompus et non rompus (favorables au coiling) | Coiling (Hydrogel vs. Standard) | Récidive angiographique majeure à 18 mois | Critère primaire |
| GREAT (137) | Rompus et non rompus (favorables au coiling) | Coiling (Hydrogel 2 ^e gen vs. Standard) | Récidive angiographique majeure OU retraitement OU morbidité importante OU décès à 18 mois | Critère primaire |
| HEAT (138) | Rompus et non rompus (favorables au coiling) | Coiling (Hydrogel 2 ^e gen vs. Standard) | Récidive angiographique au suivi final | Critère primaire |
| MAPS (142, 143) | Rompus et non rompus (favorables au coiling) | Coiling (Matrix vs standard) | Récidive angiographique à 1 an OU retraitement OU décès | Critère primaire |
| CERECYTE (144) | Rompus et non rompus (favorables au coiling) | Coiling (Cerecyte vs. Standard) | Occlusion complète OU collet stable OU amélioration de l'apparence à 6 mois | Critère primaire |
| FIAT (161, 163) | Rompus et non rompus (favorables au FD) | FD vs. Meilleur traitement standard | Occlusion complète/subtotale ET mRS≤2 à 3-12 mois | Critère primaire |
| PARAT (164) | Non rompus (géants) | FD vs. Coiling avec stent | Occlusion complète à 6 mois | Critère primaire |
| RISE (166) | Anévrisme de bifurcation à collet large | WEB vs. Meilleur traitement standard | Occlusion complète/subtotale ET mRS ≤2 à 12 mois | Critère primaire |

1.6.7.2 Classifications angiographiques existantes

La catégorisation des résultats angiographiques est une étape primordiale de l'évaluation du succès des traitements (192). La littérature sur l'évaluation angiographique des résidus anévrismaux post-traitement propose de multiples classifications. Dans leurs revues systématiques de 2015 et de 2018, Ernst et al. ont recensé 21 échelles angiographiques différentes pour l'évaluation d'anévrismes coilés (193), alors que Kotowski et al. ont retrouvé 37 échelles pour les anévrismes clippés (194). Malheureusement, seule une faible proportion de ces échelles a fait l'objet d'une évaluation de leur fiabilité (ou reproductibilité) et, lorsque ce fut le cas, les classifications proposées ne visaient à s'appliquer qu'à un seul type de traitement ou une seule modalité d'imagerie. Certaines classifications validées pour une modalité d'imagerie ou un traitement donné furent abondamment réutilisées en dehors de leur champ de validation (193, 194). Or, la comparaison valide de l'efficacité des traitements ne peut se faire sans outil fiable et standardisé pour tous les traitements et modalités à la fois; une comparaison essentielle, mais qui reste à faire.

De multiples classifications furent proposées pour l'évaluation du degré d'occlusion après de nouveaux traitements endovasculaires, telles que l'échelle SMART pour la diversion intra-artérielle, ou BOSS pour la diversion intrasacculaire; avec des mesures de fiabilité plutôt modestes et souvent contradictoires selon les études (195-198).

Cependant, la classification endovasculaire la plus fréquemment utilisée en pratique est celle de Montréal ou de « Raymond-Roy » (figure 14), une classification d'abord proposée avec 4 catégories, puis simplifiée à trois catégories et validée pour les résultats du coiling en angiographie conventionnelle ou en angio-IRM (199-203). Elle fut ensuite adaptée à l'évaluation des résultats post-chirurgicaux (figure 15) (194). Nous verrons bientôt comment elle sera modifiée pour nos travaux (pages 89-90, 103-104).

Figure 14. – Classification de Raymond-Roy à 3 catégories pour les résultats endovasculaires¹⁵

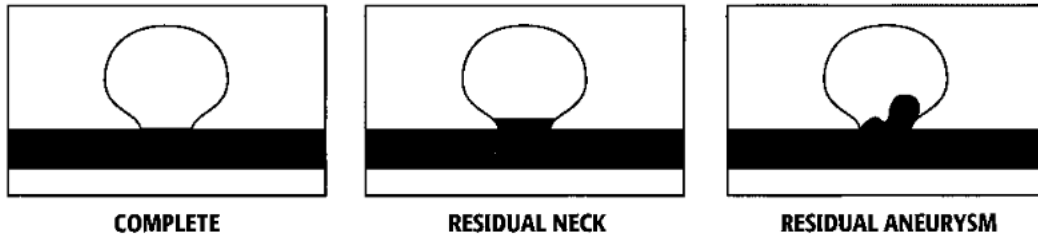
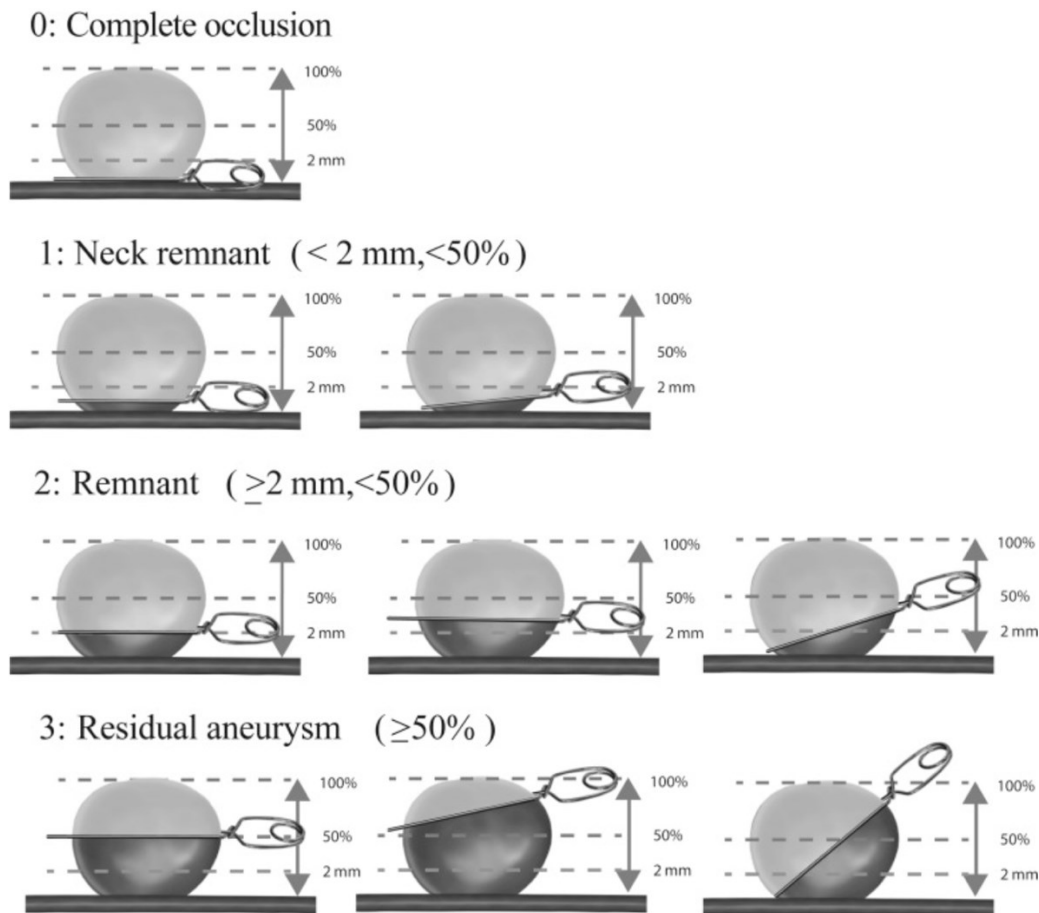


Figure 15. – Classification de Kotowski à 4 catégories pour les résultats chirurgicaux¹⁶



¹⁵ Reproduite avec permission de la référence 201. Roy, et al. (2001), Stroke, 32: 1998-2004

¹⁶ Reproduite avec permission de la référence 194. Kotowski, et al. (2019), World Neurosurg, 121: e302-e21

Chapitre 2 – La fiabilité inter- et intra-observateur

Les études de fiabilité inter-/intra-observateur ont pour objectif d'évaluer la reproductibilité de l'interprétation de tests diagnostiques, une des caractéristiques les plus fondamentales de la méthode scientifique. Leurs applications peuvent être très diversifiées, de la revue systématique de la littérature à la recherche qualitative. Incontournables en radiologie (où la reproductibilité de l'interprétation est primordiale pour les soins aux patients), elles sont malheureusement négligées ou de médiocre qualité, en comparaison aux études de précision diagnostique (204, 205). Le présent chapitre ne prétend pas être une revue exhaustive, mais plutôt un guide pratique à l'élaboration d'une étude de fiabilité inter-observateur en radiologie, en allant de la sélection des sujets et des juges jusqu'au choix du coefficient de fiabilité. Nous en profiterons pour expliquer la méthodologie utilisée pour cette maîtrise.

2.1 Introduction

2.1.1 Pertinence

Les tests diagnostiques jouent un grand rôle dans la pratique médicale, que cela soit pour confirmer ou infirmer la présence d'une maladie, ou encore en mesurer sa sévérité. Si la reproductibilité est une notion fondamentale, elle n'est souvent pas prise en compte dans l'évaluation de la qualité d'un test, spécialement lorsqu'un étalon d'or (*gold standard*) est disponible. On est alors porté à estimer sa performance en utilisant les concepts de sensibilité, de spécificité, de valeurs prédictives positive (VPP) ou négative (VPN); toutes dépendantes dudit étalon d'or (Tableau 5). La notion de prévalence d'une maladie est également importante, et influence fortement les VPP et VPN d'un test donné. De ce fait, un test diagnostique est généralement plus utile chez une population cible, à risque de la maladie étudiée. Par exemple, un test de détection du VIH utile en Afrique du Sud ne performera pas de la même façon au Canada. Alors qu'il soit classiquement enseigné que la sensibilité et la spécificité soient indépendantes de la prévalence, ce concept a récemment été remis en question (206).

Tableau 5. – Tableau schématique 2x2 des résultats d'un test en présence d'un étalon d'or

| | Étalon d'or (+) | Étalon d'or (-) | |
|----------|--------------------------|--------------------------|------------------|
| Test (+) | a | b | VPP $a/(a+b)$ |
| Test (-) | c | d | VPN $d/(c+d)$ |
| | Sensibilité $a/(a+c)$ | Spécificité $d/(b+d)$ | Total |

Prévalence= $(a+c)/(a+b+c+d)$; VPP= valeur prédictive positive; VPN= valeur prédictive négative.

Revenons cependant aux notions de reproductibilité et d'exactitude : la réalité est telle qu'un étalon d'or est souvent inaccessible, inexistant, ou imparfait (206). À titre d'exemple, on ne peut opérer les patients qui se révèlent négatifs pour prouver l'absence de maladie. Même lorsqu'une autopsie est disponible, cette dernière demeure limitée pour un bon nombre de pathologies (207). Finalement, même l'étalon d'or est assujéti à la notion de fiabilité: il peut lui-même se révéler non reproductible lorsqu'il est testé rigoureusement (208, 209). Nous retenons donc que même en présence d'un étalon d'or parfait, reproductible et disponible chez tous les sujets, tout test diagnostique devra faire l'objet d'une évaluation de sa reproductibilité. De plus, dans de nombreux contextes cliniques, seule la reproductibilité peut servir d'indicateur de la qualité du test parce qu'il n'y a pas de véritable étalon d'or (Tableau 6).

La reproductibilité du résultat d'un test peut être estimée en mesurant le degré de concordance entre deux (ou plusieurs) observateurs utilisant ce test pour juger de la présence de la maladie en question. Pour les tests dépendant d'une interprétation humaine, comme c'est le cas en radiologie, la concordance entre les interprétations de plusieurs lecteurs demeure souvent le maillon faible.

Tableau 6. – Tableau schématique 2x2 des résultats d'un test en l'absence d'un étalon d'or

| | Évaluateur 1 (+) | Évaluateur 1 (-) | |
|---------------------|----------------------|----------------------|--------------|
| Évaluateur 2 (+) | a | b | E2+ (VPP) |
| Évaluateur 2 (-) | c | d | E2- (VPN) |
| | E1+ (Sensibilité) | E1- (Spécificité) | Total |
| | (Prévalence?) | | |

E1+, E1-, E2+, E2- : Totaux marginaux positifs et négatifs pour chaque évaluateur. En l'absence d'étalon d'or, il n'est pas possible d'estimer les différents paramètres de performance diagnostique ni la prévalence. Cependant, en cas de sélection aléatoire, les totaux marginaux peuvent donner une idée de la prévalence réelle.

2.1.2 Définitions

Toute comparaison scientifique fait appel aux notions, si vagues soient-elles, de ressemblance et de différence entre les sujets. Les tests diagnostiques servent le plus souvent à catégoriser les patients. Les termes « fiabilité » et « accord » sont souvent utilisés de manière interchangeable dans la littérature, malgré le fait que certains, comme Kottner et al., les considèrent comme conceptuellement différents (205). Ce dernier définit la fiabilité comme étant la capacité d'un outil de mesure à différencier entre des sujets (ou objets); et l'accord comme étant le degré jusqu'à quel point les jugements sont identiques (205). Dans les deux cas, ces concepts permettent d'apprécier une facette importante de la qualité de l'outil de mesure étudié, et leur devis d'étude demeure le même. Dans ce qui suit, nous parlerons exclusivement du concept de fiabilité pour les tests nécessitant une interprétation « humaine », même si, en principe, il pourrait être applicable aux tests « objectifs » ou automatisés.

La fiabilité inter-observateur d'un outil donné peut être estimée par l'observation et l'analyse de l'évaluation d'un groupe de sujets (ou objets) par plusieurs juges. La fiabilité intra-observateur quant à elle n'implique qu'un juge à la fois, évaluant les mêmes sujets à plus d'une reprise (Tableau 7). La fiabilité intra-observateur est trop souvent négligée, ou même absente, dans les études publiées en radiologie (204). Pourtant, elle est, à plusieurs égards, le type de fiabilité le

plus fondamental, plus même que l'inter-observateur : si les juges ne peuvent être concordants avec eux-mêmes, ils ne le seront pas avec autrui.

Tableau 7. – Différences méthodologiques entre fiabilité inter- et intra-observateur

| | Juges | Sujets | Évaluation | Outil |
|--------------------------|------------------------|-----------|------------------------|---------|
| Inter-observateur | Plusieurs (≥ 2) | Les mêmes | Une | Le même |
| Intra-observateur | Un seul | Les mêmes | Plusieurs (≥ 2) | Le même |

La définition de fiabilité inter-observateur que nous retenons est celle de Gwet:

Inter-rater reliability is defined as the propensity for any two (or more) observers taken from the target observer population, to assign the same judgment to any given subject chosen from the target subject population, chance agreement having been removed from consideration (210).

De cette définition, nous retenons trois éléments essentiels à considérer lors de la conception d'une étude de fiabilité inter-observateur, à savoir :

1. Le choix des juges, parmi la variété de juges qui utiliseront éventuellement le test (« *the target observer population* »);
2. Le choix des sujets, parmi la variété de patients chez qui on utilisera éventuellement le test (« *the target subject population* »);
3. Le calcul d'un estimé de la fiabilité ou de la reproductibilité corrigée pour la chance.

Chacun de ces éléments sera abordé dans les prochaines sections.

2.2 Choix des juges

La sélection des évaluateurs est une phase souvent négligée dans les études de fiabilité inter-observateur. La première étape est de tenter de définir ce qu'est un juge. En ce sens, dans le domaine de la santé, les évaluateurs devraient être familiers, dans le cadre de leur domaine d'expertise et de pratique, avec l'évaluation et/ou la prise en charge des sujets (ou objets) évalués. Le domaine d'expertise des juges devra également leur permettre de comprendre et d'utiliser l'outil (ou instrument) de mesure à l'étude (210). À l'intérieur de ce cadre, la multiplicité

et la diversité (en termes d'expertise et d'expérience) sont garantes de la généralisation des résultats.

2.3 Choix des sujets

Un sujet (ou un cas) est l'élément qui fera l'objet d'un jugement de la part des évaluateurs. Il pourrait s'agir de patients, ou d'images, de vidéos, d'articles scientifiques ou autres. Tout comme pour les évaluateurs, il est essentiel de définir ce qu'est un sujet, notamment en formulant des critères d'inclusion et d'exclusion. L'objectif premier de la sélection des sujets est d'obtenir un échantillon aussi diversifié que possible en termes « d'états » de la maladie que l'instrument à l'étude tente de mesurer, en assurant une couverture aussi complète que possible de la variété ou du spectre de patients qui seront éventuellement évalués. Ceci implique souvent de procéder à une sélection artificielle des sujets. Ceci est d'autant plus vrai pour les maladies à très forte (>80%) ou très faible (<20%) prévalence. Par exemple, si un outil fournit une mesure dichotomique (comme la présence ou l'absence d'une maladie donnée), l'échantillon de sujets sélectionnés pourrait être composé d'environ 50% ayant réellement la maladie, et 50% ne l'ayant pas. Ceci peut être extrapolé pour les études évaluant un outil à n catégories, pour lesquels le ratio de chaque catégorie ($1/n$) doit être préservé dans le groupe de sujets (211). La raison d'un tel choix est justifiée par les limitations statistiques de la majorité des coefficients de fiabilité inter-/intra-observateur couramment utilisés. En effet, ceux-ci sont à risque de résultats paradoxaux, caractérisés par une faible fiabilité malgré un haut pourcentage d'accord entre les juges (212, 213). Ce paradoxe sera approfondi dans la section 2.4.1.2. L'estimation du nombre de sujets et de juges requis, quant à lui, sera brièvement discutée dans la section 2.6.

2.4 Choix du coefficient de fiabilité

La prochaine étape dans la conception d'une étude de fiabilité est la sélection du coefficient statistique. Ce choix est influencé par plusieurs paramètres, dont la nature de la variable à mesurer (nominale, ordinale, intervalle, ratio, ou continue), le nombre de juges, et le nombre de catégories (Tableau 8).

Tableau 8. – Résumé des caractéristiques des principaux coefficients de fiabilité

| Coefficient de fiabilité | Nombres de catégories | | Nombre de lecteurs | | Type de variable | | | Tolérance aux valeurs manquantes | Résistance aux paradoxes |
|---|-----------------------|-----------|--------------------|-----------|------------------|-----------------------------|----------|----------------------------------|--------------------------|
| | 2 | 3 ou plus | 2 | 3 ou plus | Nominale | Ordinale, intervalle, ratio | Continue | | |
| Kappa de Cohen (K_C) | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | ✓ | | ✓ | |
| Pi de Scott (K_S) | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | ✓ | | ✓ | |
| Alpha de Krippendorff (α_K) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓* | |
| Kappa de Fleiss (K_F) | ✓ | ✓ | | ✓ | ✓ | ✓ | | | |
| Kappa de Conger (K_{CO}) | ✓ | ✓ | | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | |
| Kappa de Light (K_L) | ✓ | ✓ | | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | |
| $AC_{1/2}$ de Gwet (K_G) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | ✓ |
| Brennan-Pediger (K_{BP}) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | ✓ |
| Coefficient de corrélation intraclass (ICC) | N/A | N/A | ✓ | ✓ | | | ✓ | ✓ | N/A |
| Graphique de Bland-Altman | N/A | N/A | ✓ | | | | ✓ | | N/A |

* L'Alpha de Krippendorff tolère des valeurs manquantes tant que chaque sujet est évalué par un minimum de 2 lecteurs. Les sujets ayant un jugement d'un seul lecteur sont exclus.

2.4.1 Mesures qualitatives

2.4.1.1 Pourcentage d'accord observé (P_o)

Un des premiers indices proposés dans la littérature pour mesurer l'étendue de l'accord entre deux ou plusieurs juges est le pourcentage d'accord observé (P_o). Il est caractérisé par le nombre de sujets pour lesquels les juges s'accordent, divisé par le nombre total de sujets (Figure 16). Quoique simple et intuitif, cet indice n'est pas corrigé pour la chance : les juges peuvent toujours « s'accorder » sur de nombreux cas par pur hasard et ainsi surestimer la fiabilité. Par exemple, si une grande majorité des cas sont « négatifs » (ce qui est pratiquement toujours le cas en médecine), la loi des grands nombres fera en sorte qu'ils s'accorderont sur un jugement négatif pour une majorité de cas. En pratique, cet indice n'est jamais utilisé seul.

Figure 16. – Pourcentage d'accord observé (P_o)

$$P_o = \frac{a + d}{N}$$

| | | | | |
|--------|-----|--------|-----|-----|
| | | Juge 1 | | |
| | | (+) | (-) | |
| Juge 2 | (+) | a | b | J2+ |
| | (-) | c | d | J2- |
| | | J1+ | J1- | N |

2.4.1.2 Kappa de Cohen (K_c)¹⁷

En 1960, Cohen proposa un des premiers coefficients comportant une correction pour la chance : la statistique Kappa (K_c) (214). Il utilise le pourcentage d'accord observé (P_o), à partir duquel on soustrait la « portion attribuée seulement à la chance », estimée mathématiquement par un pourcentage d'accord attendu par chance seule (P_a). Ce pourcentage est calculé à partir des totaux marginaux de chaque juge (Figure 17). Le Kappa de Cohen est limité à deux juges seulement, mais peut être utilisé pour les jugements ayant deux catégories ou plus (211). Il peut,

¹⁷ Par souci de simplification, et ce, pour le reste du chapitre, les abréviations des coefficients ne comporteront pas d'accent circonflexe, malgré qu'il s'agisse d'estimations.

cependant, être utilisé en présence de données manquantes (c.-à-d., si un sujet n'a été évalué que par un juge). Le Kappa de Cohen est sujet à des biais statistiques qui dépendent de la composition du groupe de sujets, tel que nous allons le voir ci-dessous.

Figure 17. – Kappa de Kohen (K_C)

$$P_o = \frac{a + d}{N}$$

$$P_a = \frac{(J1+)}{N} \times \frac{(J2+)}{N} + \frac{(J1-)}{N} \times \frac{(J2-)}{N}$$

$$P_a = \frac{(J1+) \times (J2+) + (J1-) \times (J2-)}{N^2}$$

$$\kappa_C = \frac{P_o - P_a}{1 - P_a}$$

| | | | | |
|--------|-----|--------|-----|-----|
| | | Juge 1 | | |
| | | (+) | (-) | |
| Juge 2 | (+) | a | b | J2+ |
| | (-) | c | d | J2- |
| | | J1+ | J1- | N |

2.4.1.2.1 Paradoxes du Kappa

Les statistiques Kappas sont affectées par la prévalence (212). Tout comme les valeurs prédictives positives et négatives d'un test donné peuvent être basses dans une population à faible prévalence – malgré de bonnes spécificité et sensibilité, il en est de même pour la fiabilité, qui peut être basse malgré un haut pourcentage d'accord entre les juges. Ce paradoxe n'est qu'apparent; il est intimement relié aux totaux marginaux, qui, lorsque déséquilibrés, produisent des coefficients bas en dépit d'un accord important en pourcentage (212, 213). Dans une situation de sélection aléatoire de sujets, la prévalence réelle se reflète sur les totaux marginaux des évaluateurs. Par exemple, si une maladie est quasiment inexistante dans une population, et que les sujets sont sélectionnés aléatoirement, la majorité des sujets risquent d'être classés négatifs par les juges. Cette situation – qui peut également s'appliquer en situation de très forte prévalence – est à la base du premier paradoxe, car le pourcentage d'accord attendu par la chance seule (P_a) se retrouve anormalement élevé. Par exemple, dans la figure 18, si l'on sélectionne aléatoirement 100 patients dans une population avec une faible prévalence d'une maladie donnée (scénario 1) ou dans une autre avec une prévalence avoisinant les 50% (scénario 2), et que cela se reflète dans les totaux marginaux des juges, la fiabilité est plus basse dans le 1^{er} scénario (K_C de 0,65 vs 0,74) malgré un plus grand pourcentage d'accord (97% vs 87%). Un second

paradoxe est obtenu lorsqu'il y a un débalancement « asymétrique » des totaux marginaux, c'est-à-dire non congruents entre les juges¹⁸, en comparaison à un débalancement « symétrique », quand ces totaux sont numériquement identiques (Figure 19). Afin de remédier à ces deux paradoxes statistiques, il est possible, comme explicité dans la section 2.3, de procéder à une sélection artificielle des cas, ou encore d'utiliser d'autres coefficients plus robustes aux paradoxes, comme nous allons le voir plus bas.

Figure 18. – Démonstration du 1^{er} paradoxe du Kappa

| | | Scénario 1 | | Scénario 2 | |
|--------|-----|-------------------------|-----|--------------------------|-----|
| | | Prévalence (réelle)= 1% | | Prévalence (réelle)= 50% | |
| | | $P_o = 0,97$ | | $P_o = 0,87$ | |
| | | $K_c = 0,65$ | | $K_c = 0,74$ | |
| | | Juge 1 | | Juge 1 | |
| | | (+) | (-) | (+) | (-) |
| Juge 2 | (+) | 3 | 2 | 39 | 5 |
| | (-) | 1 | 94 | 8 | 48 |
| | | 4 | 96 | 47 | 53 |
| | | | 100 | | 100 |

Figure 19. – Démonstration du 2^e paradoxe du Kappa

| | | Scénario 1 | | Scénario 2 | |
|--------|-----|--------------------------|-----|---------------------------|-----|
| | | Débalancement symétrique | | Débalancement asymétrique | |
| | | $P_o = 0,60$ | | $P_o = 0,60$ | |
| | | $K_c = 0,13$ | | $K_c = 0,26$ | |
| | | Juge 1 | | Juge 1 | |
| | | (+) | (-) | (+) | (-) |
| Juge 2 | (+) | 45 | 15 | 25 | 35 |
| | (-) | 25 | 15 | 5 | 35 |
| | | 70 | 30 | 30 | 70 |
| | | | 100 | | 100 |

¹⁸ Par débalancement symétrique ou congruent, on veut dire que les totaux marginaux positifs (+) des deux juges sont tous les deux plus grands (ou plus petits) que leurs totaux négatifs (-) respectifs.

2.4.1.3 Coefficient Pi de Scott (K_s)

Scott proposa, 5 ans avant Cohen, un coefficient ayant également une correction pour la chance. Cependant, cette dernière (P_a) est mathématiquement différente de celle de Cohen (211). Il a d'ailleurs été fortement critiqué par sa définition statistique du P_a , qui part de la prémisse que tous les accords arrivent d'abord par pure chance (211). Il peut être utilisé en présence de deux juges ou plus, de deux catégories ou plus, et en présence de données manquantes. Il est également très sensible à la prévalence (1^{er} paradoxe), mais pas à l'inhomogénéité des distributions marginales (2^e paradoxe) (211). C'est pour cette raison que certains auteurs l'ont surnommé le « Bias-Adjusted Kappa (BAK) » (215).

2.4.1.4 Alpha de Krippendorff (α_k)

Le coefficient α de Krippendorff, souvent utilisé dans le domaine des communications, représente une autre alternative pour l'estimation de la fiabilité inter-observateur. Contrairement aux autres coefficients, il est mathématiquement basé sur le désaccord observé (et non l'accord), corrigé pour le désaccord attendu par chance (216). Il a le grand avantage d'être très flexible en termes de nature de variable, de nombre de juges et de catégories. Il peut aussi être utilisé en présence de données manquantes, tant que chaque sujet est évalué par au moins 2 juges (211, 216). Il donne des résultats très similaires au coefficient Kappa généralisé de Fleiss, surtout en l'absence de données manquantes, et en présence de 5 juges ou plus. Il est également proie aux paradoxes du Kappa (217).

2.4.1.5 Kappa généralisé de Fleiss (K_F)

En 1971, Fleiss proposa un coefficient (K_F) se voulant être une généralisation du kappa en présence de plus de 2 juges et/ou catégories. Il peut être approximé au coefficient Pi de Scott en présence de 2 lecteurs, et au coefficient α_k si le nombre de lecteurs est plus grand et en l'absence de données manquantes (211, 217). Ce dernier point est d'ailleurs son principal inconvénient: tout sujet ayant au moins un jugement manquant doit être exclu des calculs (216). De plus, le coefficient est proie aux mêmes paradoxes statistique, et il se prête aussi moins bien aux variables de plus haut degré que celles nominales (216, 217).

2.4.1.6 Kappa généralisé de Light (K_L)

Le Kappa de Light (K_L) est une extension du Kappa de Cohen en présence de plus de 2 juges. Il est calculé en faisant la moyenne des K_C pour toutes les paires de juges (211). Par exemple, en présence de quatre juges (A, B, C, D), un K_C sera d'abord calculé pour chaque pair de juge (AB/AC/AD/BC/BD/CD). Le K_L représente la moyenne de ces K_C . Il est donc proie aux mêmes biais et paradoxes que le K_C .

2.4.1.7 Kappa généralisé de Conger (K_{CO})

Tout comme le K_L , Le Kappa de Conger (K_{CO}) est également une extension du Kappa de Cohen en présence de plusieurs juges. Il est obtenu en calculant un pourcentage d'accord observé (P_o) pour tous les juges, à partir duquel on soustrait la moyenne des pourcentages attendus par chance (P_a) pour chaque pair de juge. Il est sujet aux mêmes biais que le K_C (211).

2.4.1.8 Coefficients AC_1/AC_2 de Gwet (K_G)

Gwet proposa, en 2008, un coefficient qui a le grand avantage d'être résistant aux paradoxes du kappa (218). Son calcul intègre la nouvelle notion de sujets « faciles » et sujets « difficiles » à juger. Il est souvent attendu, pour ces derniers, d'être jugés aléatoirement, entraînant donc un accord inter-observateur par pure chance (219). Le K_G est conceptuellement défini par la propension d'accord entre les lecteurs pour les sujets qui sont difficiles à juger (que Gwet appelle aussi sujets « *non-textbook* ») (211). Ces derniers ne sont pas formellement identifiés pour chaque étude, mais orientent les calculs de probabilités intégrés dans ce coefficient (219). Le coefficient AC_1 est adapté pour les données nominales, tandis que le AC_2 est adapté pour les données ordinales et d'intervalle. Ces deux coefficients peuvent être utilisés en présence de 2 catégories/lecteurs ou plus, et tolèrent la présence de données manquantes.

2.4.1.9 Coefficient de Brennan-Prediger (K_{BP})

En 1981, Brennan et Prediger proposèrent le plus simple des coefficients corrigés pour la chance¹⁹. En effet, ils définirent P_a comme étant, tout simplement, l'inverse du nombre de catégories (q) :

$$\kappa_{BP} = \frac{P_o - P_a}{1 - P_a} = \frac{P_o - \frac{1}{q}}{1 - \frac{1}{q}}$$

Par exemple, en présence de quatre catégories, nous obtenons :

$$\kappa_{BP} = \frac{P_o - \frac{1}{4}}{1 - \frac{1}{4}} = \frac{P_o - 0,25}{0,75}$$

L'avantage principal du K_{BP} est qu'il est résistant aux paradoxes des statistiques kappas. Cependant, étant donné qu'il considère, pour prémisse, que tous les jugements surviennent par chance, la correction peut parfois être plus sévère que nécessaire. Le K_{BP} peut être utilisé avec deux catégories/juges ou plus, et tolère les valeurs manquantes (211). Il peut également être pondéré pour les variables non nominales (220).

2.4.1.10 Types de variables, accord partiel, et pondération

La majorité des coefficients décrits ci-dessus ont été initialement proposés dans le cas de jugements impliquant une variable nominale. À titre de rappel, une variable nominale est une variable dont les catégories ne sont pas naturellement ordonnées. Le genre, la religion, la couleur de cheveux, ou encore le groupe sanguin, en sont quelques exemples. Dans de tels cas, pour un sujet donné, les juges peuvent être soit en accord « total » (s'ils s'accordent sur la même catégorie), soit en désaccord « total » (le moins que leurs jugements divergent), étant

¹⁹ À noter que certains auteurs ont proposé un coefficient intitulé « *Prevalence-Adjusted and Bias-Adjusted Kappa* » (PABAK), mais qui s'avère être absolument identique au K_{BP} .

donné que deux catégories consécutives d'une variable nominale sont considérées comme autant différentes que la première et la dernière catégorie. Cela dit, il arrive que l'on désire regrouper certaines catégories de variable nominale selon la pertinence clinique. Considérons trois catégories d'une variable nominale comme suit : « Maladie A.1 », « Maladie A.2 », ou « Pas de maladie ». Cliniquement, l'intérêt pourrait être de savoir si le patient a la maladie A (que cela soit la forme A.1 ou A.2) ou non. Dans un tel cas, on pourrait accepter un accord partiel entre deux lecteurs optant pour « Maladie A.1 » et « Maladie A.2 » respectivement (voir ci-dessous).

Les variables ordinales, quant à elles, sont définies par la présence d'un ordre naturel entre leurs catégories, sans que la « distance » entre deux catégories adjacentes ne soit identique pour autant. Le statut socio-économique (faible, moyen, élevé), ou encore une échelle d'accord (très en désaccord, en désaccord, neutre, d'accord, très d'accord) en sont deux exemples. Un désaccord entre deux juges ayant respectivement choisi des catégories adjacentes d'une variable ordinaire n'a pas le même poids que s'ils avaient opté pour des catégories non voisines : l'accord peut donc être partiel, et ceci doit pouvoir se refléter dans l'estimation du coefficient de fiabilité. Le même problème se pose pour les variables quantitatives d'intervalle (comme la température ou l'année civile; avec des catégories ordonnées et équidistantes l'une de l'autre, mais sans zéro absolu défini) et celles de rapport (ou ratio, qui ont les mêmes caractéristiques que celles d'intervalle, mais avec la présence d'un zéro absolu); qui ne seront cependant pas explorées dans ce chapitre par souci de concision.

La solution réside dans la pondération des jugements selon le degré d'accord (c.-à-d. la proximité des jugements) entre les évaluateurs, tout en conservant toujours le plein poids (soit 1) pour les accords parfaits. Plusieurs méthodes de pondération ont été proposées dans la littérature (220). Le choix d'une pondération plutôt qu'une autre est relié à la nature de la variable (Tableau 9), mais demeure généralement purement arbitraire (220). Prenons, comme exemple, une étude d'accord basée sur un outil à 5 catégories. Le tableau 10 reflèterait la (non-)pondération si la variable était considérée comme nominale, tandis que les tableaux 11 à 13 sont quelques exemples de pondération couramment utilisés²⁰.

²⁰ Par souci de concision, les calculs des pondérations des tableaux 11 à 13 ne sont pas explicités dans ce travail.

Tableau 9. – Pondérations généralement utilisées selon le type de variable

| Type de variable Pondération | Ordinale | Intervalle | Ratio |
|---------------------------------|----------|------------|----------|
| Ordinale | X | | |
| Linéaire | | X | X |
| Quadratique | | X | X |
| Radicale | | X | X |
| Ratio | | | X |
| Circulaire | | | X |
| Bipolaire | | | X |

Tableau 10. – Jugement non pondéré (i.e. nominal)

| Jugement | Jugement | | | | |
|----------|----------|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 4 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |

Tableau 11. – Pondération linéaire

| Jugement | Jugement | | | | |
|----------|----------|------|------|------|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1 | 1 | 0,75 | 0,5 | 0,25 | 0 |
| 2 | 0,75 | 1 | 0,75 | 0,5 | 0,25 |
| 3 | 0,5 | 0,75 | 1 | 0,75 | 0,5 |
| 4 | 0,25 | 0,5 | 0,75 | 1 | 0,75 |
| 5 | 0 | 0,25 | 0,5 | 0,75 | 1 |

Tableau 12. – Pondération quadratique

| Jugement | Jugement | | | | |
|----------|----------|------|------|------|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1 | 1 | 0,94 | 0,75 | 0,44 | 0 |
| 2 | 0,94 | 1 | 0,94 | 0,75 | 0,44 |
| 3 | 0,75 | 0,94 | 1 | 0,94 | 0,75 |
| 4 | 0,44 | 0,75 | 0,94 | 1 | 0,94 |
| 5 | 0 | 0,44 | 0,75 | 0,94 | 1 |

Tableau 13. – Pondération ordinale

| Jugement | Jugement | | | | |
|----------|----------|-----|-----|-----|-----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1 | 1 | 0,9 | 0,7 | 0,4 | 0 |
| 2 | 0,9 | 1 | 0,9 | 0,7 | 0,4 |
| 3 | 0,7 | 0,9 | 1 | 0,9 | 0,7 |
| 4 | 0,4 | 0,7 | 0,9 | 1 | 0,9 |
| 5 | 0 | 0,4 | 0,7 | 0,9 | 1 |

2.4.2 Mesures quantitatives

Les variables d'intervalle et de ratio, malgré leur nature quantitative, peuvent bénéficier des mêmes méthodes statistiques décrites dans la section précédente. Cependant, il n'en est pas de même pour les variables quantitatives continues, pour lesquelles la notion d'accord « parfait » (c.-à-d. deux juges ayant exactement le même score pour le même sujet) n'est plus un indicateur représentatif d'une bonne fiabilité. Est-il attendu que deux juges, ayant pour but de mesurer la taille de sujets avec le même outil, parviennent exactement à la même mesure? Dans la même lignée, comment – et jusqu'à quel point – une différence légère des mesures quantitatives continues entre deux juges se reflète-t-elle sur leur fiabilité inter-observateur? Une méthodologie différente s'impose. Nous allons brièvement présenter ci-dessous deux méthodes pour quantifier le degré d'accord pour ce type de données, à savoir : le coefficient intraclass et le graphique de Bland-Altman.

2.4.2.1 Coefficient de corrélation intraclasse (ICC)

Le coefficient de corrélation intraclasse (ICC) est un coefficient qui implique l'estimation (et la comparaison) de la variabilité attribuée aux sujets (V_s) et celle attribuée aux lecteurs (V_L). Plus V_L dépasse V_s , plus la fiabilité inter-observateur sera basse (221). Son calcul statistique varie selon du modèle d'étude expérimental utilisé, à savoir :

- A. Modèle 1A : Chaque sujet est évalué par un groupe différent de lecteurs;
- B. Modèle 1B: Chaque lecteur évalue un groupe différent de sujets;
- C. Modèle 2 (Devis factoriel aléatoire) : Le même échantillon aléatoire de sujets est évalué par le même échantillon aléatoire de lecteurs;
- D. Modèle 3 (Devis factoriel mixte) : Le même échantillon aléatoire de sujets est évalué par le même échantillon fixé (non aléatoire) de lecteurs.

Seuls les deux derniers modèles permettent d'estimer à la fois la fiabilité inter-observateur et intra-observateur; par souci de concision, et parce qu'il est le plus utilisé en pratique, nous aborderons uniquement le modèle 2. L'ICC, pour ce modèle, est mathématiquement défini comme suit²¹ :

$$ICC = \frac{\sigma_S^2}{\sigma_S^2 + \sigma_L^2 + \sigma_{SL}^2 + \sigma_E^2}$$

Où σ_S^2 représente la variance attribuée aux sujets; σ_L^2 celle attribuée aux lecteurs; σ_{SL}^2 celle attribuée à l'interaction sujet-lecteur (lorsque présente); et σ_E^2 à la variance-erreur. Cette formule est, en pratique, simplifiée et calculée en termes de somme moyenne des carrés (« *Mean of squares* »), et s'apparente aux calculs d'ANOVA (222). L'ICC varie entre 0 et 1, et s'approche du 1 à mesure que la variabilité entre lecteurs est basse; témoignant alors d'une haute fiabilité inter-observateur. Le contraire, cependant, n'est pas nécessairement vrai : un faible ICC ne veut pas, pour autant, signifier que la fiabilité est basse, car cela pourrait être secondaire à une variance-erreur élevée. D'où l'importance de bien planifier le contexte expérimental de l'étude, afin de minimiser toute source de variabilité autre que celle des sujets et des lecteurs.

²¹ Il s'agit ici de la formule théorique générale pour la fiabilité inter-observateur. La fiabilité intra-observateur a une autre formule que nous n'aborderons pas ici.

2.4.2.2 Méthode de Bland-Altman

Cette méthode, principalement visuelle et basée sur des calculs simples, a été proposée par Bland et Altman en 1983 (223). Elle tente de représenter graphiquement la magnitude des différences de jugement entre les lecteurs, et a l'avantage de fournir des résultats très intuitifs et pratiques pour les chercheurs (221). Elle n'est pas sans inconvénient cependant, le plus important étant la limitation à 2 lecteurs seulement par graphique. Il faut aussi que les différences entre les jugements suivent une distribution normale, et qu'il n'y ait pas de variabilité attribuée à une interaction sujet-lecteur; ce qui n'est pas toujours le cas (221). La méthode Bland-Altman peut être effectuée en trois étapes :

1. Calculer, pour chaque sujet, la moyenne et la différence entre les jugements des deux lecteurs;
2. Créer un graphique en nuage de points, où chaque point représente un sujet ayant pour coordonnées la différence (dans l'axe des y) et la moyenne (dans l'axe des x) des jugements;
3. Tracer trois lignes horizontales dans le graphique, correspondant à :
 - a. La moyenne des différences de jugements;
 - b. La limite inférieure de l'accord à 95% (moyenne des différences – 1,96*Écart-type des différences);
 - c. La limite supérieure de l'accord à 95% (moyenne des différences + 1,96*Écart-type des différences).

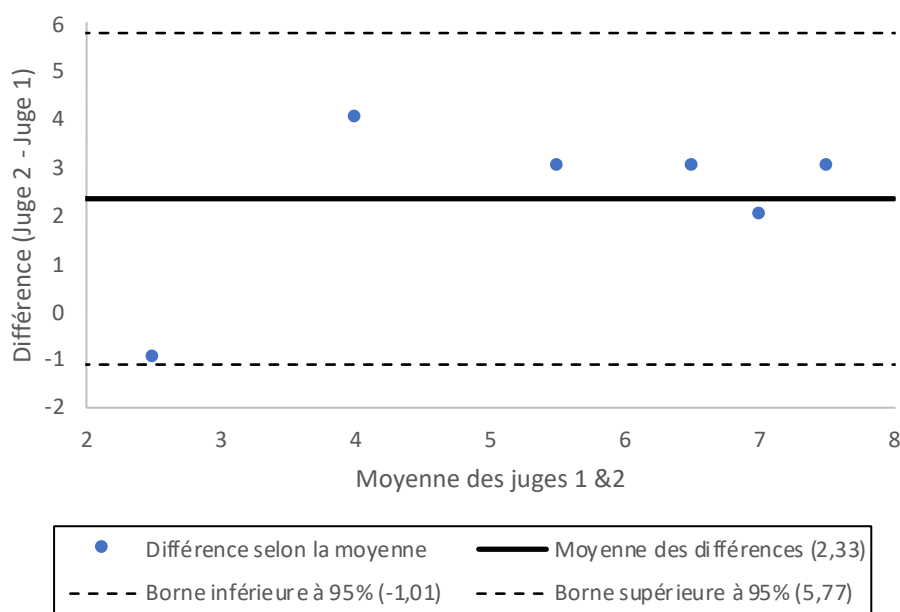
Considérons le tableau suivant, où deux juges attribuent un score (allant de 1 à 10) à 6 sujets. Les deux dernières colonnes indiquent les moyennes et différences de jugement calculées pour chaque sujet.

Tableau 14. – Scores de deux juges pour 6 sujets

| Sujet | Juge 1 | Juge 2 | Moyenne | Différence |
|-------|--------|--------|---------|------------|
| 1 | 5 | 8 | 6,5 | 3 |
| 2 | 3 | 2 | 2,5 | -1 |
| 3 | 6 | 8 | 7 | 2 |
| 4 | 2 | 6 | 4 | 4 |
| 5 | 6 | 9 | 7,5 | 3 |
| 6 | 4 | 7 | 5,5 | 3 |

La figure 20 représente le graphique de Bland-Altman pour ces résultats, incluant les trois lignes horizontales décrites ci-dessus.

Figure 20. – Graphique de Bland-Altman basé sur le tableau 14



En général, plus les points sont proches de la moyenne (et à l'intérieur des limites à 95%), plus l'accord est considéré comme élevé. Cependant, l'intervalle d'accord statistique n'équivaut pas forcément à un intervalle d'acceptabilité, et pourrait donc être considéré comme étant trop étroit ou trop large, dépendamment du contexte clinique, biologique, et/ou analytique. C'est pour cela qu'il est de bonne pratique de définir, à priori et basé sur le contexte, la différence maximale acceptable avant de procéder à la méthode de Bland-Altman, puis de la confronter à l'intervalle obtenu statistiquement (224).

2.6 Taille d'échantillon

Il est nécessaire, pour toute étude de fiabilité inter- ou intra-observateur, d'établir le nombre requis de sujets et de lecteurs. Or, malgré le caractère essentiel d'une telle démarche, très peu de méthodes ont été proposées dans la littérature; et quand ce fut le cas, elles étaient soit computationnellement complexes, soit limitées à certains cas de figure (225). Par exemple, Flack et Cantor proposèrent, en 1988 et 1996 respectivement, une approche dédiée au Kappa de Cohen pour 2 juges seulement (226, 227). Donner et Rotondi, en 2010, proposèrent une table dédiée aux variables dichotomiques, pour déterminer le nombre de sujets dépendamment du nombre de lecteurs, du kappa anticipé, de la limite minimale de l'intervalle de confiance (à 95%) désiré, ainsi que de « la probabilité – assumée constante entre les juges – qu'un jugement soit vrai » (228). La rigidité, les prémisses conceptuelles (tels que la connaissance du kappa anticipé ou de la probabilité qu'un jugement soit vrai), et le caractère non exhaustif de ces méthodes limitent grandement leur utilisation par les chercheurs. Gwet proposa une méthode se voulant être une « règle de pouce », en une à deux étapes et basée sur le pourcentage d'accord observé (P_o) – dont la formule est constante pour tous les coefficients de fiabilité, à quelques exceptions près – afin de remédier à ce problème (225). Cette méthode vise à établir le nombre minimal de lecteurs et de sujets pour obtenir un niveau de précision acceptable, et est dérivée de calculs de variance de P_o (non montrés ici).

Le nombre minimal de sujet requis est estimé par la formule suivante :

$$n = \frac{1}{E^2}$$

Où n représente le nombre de sujets, et E la marge d'erreur désirée à 95%. Plus la marge est petite, plus le nombre de sujets sera grand. La valeur de cette dernière peut être grossièrement estimée, entre autres, en multipliant un P_o tiré d'une étude passée par 0,2 (225).

La 2^e étape consiste à la détermination du nombre de lecteurs à partir de la formule suivante :

$$r = \frac{2}{cv}$$

Où r est le nombre de lecteurs requis, et cv le coefficient de variation anticipé (c'est-à-dire, du rapport de l'erreur standard sur P_0). En d'autres termes, cv représente la magnitude anticipée de l'erreur sur le pourcentage d'accord, et grandit à mesure que le nombre de lecteurs diminue. Les tableaux 15 et 16 indiquent quelques valeurs tirées des formules mentionnées ci-dessus, selon la précision voulue.

Tableau 15. – Taille d'échantillon requise de sujets selon la marge d'erreur désirée à 95%

| Marge d'erreur désirée (à 95%) | Nombre de sujets requis |
|---------------------------------------|--------------------------------|
| 5% | 400 |
| 10% | 100 |
| 15% | 44 |
| 20% | 25 |
| 25% | 16 |
| 30% | 11 |

Tableau 16. – Nombre de lecteurs requis selon le coefficient de variation désiré

| Coefficient de variation désiré | Nombre de lecteurs requis |
|--|----------------------------------|
| 5% | 40 |
| 10% | 20 |
| 15% | 14 |
| 20% | 10 |
| 25% | 8 |
| 30% | 7 |
| 40% | 5 |
| 50% | 4 |
| 70% | 3 |
| 100% | 2 |

Ce qui a été mentionné ci-dessus s'applique aux coefficients (corrigés pour la chance) en présence de variables nominales, ordinales, d'intervalle ou de ratio; et non à l'ICC. Traditionnellement, le calcul de la taille d'échantillon (pour les études impliquant une comparaison de moyenne) nécessite la spécification de la puissance statistique, du seuil de signification statistique (α), et de la taille d'effet (c.-à-d. la différence minimale détectable) désirés. Pour l'ICC, il faut établir

l'intervalle de confiance désiré, le seuil de confiance de cet intervalle (90%, 95%, ou 99%), et la valeur anticipée de l'ICC (basée sur des études antérieures ou pilotes) (221). L'intervalle de confiance désiré est considéré comme « raisonnablement étroit » s'il est inférieur à 40% de la valeur de l'ICC anticipée; et peut être estimé de la sorte (222). À des fins de concision, les calculs détaillés ne seront pas explicités ici. Cependant, il est possible de se référer à l'ouvrage de Gwet, qui propose des graphiques simples indiquant le nombre de sujets requis en présence de 2 à 5 lecteurs (222). Gardons en tête que la précision augmente à mesure que le nombre de sujets augmente, mais que ce n'est pas forcément le cas avec le nombre de lecteurs, dont le bénéfice n'est pas aussi évident au-delà de 5 lecteurs (221).

2.7 Intervalles de confiance

L'estimation des intervalles de confiance implique le calcul de la variance (et de l'écart-type) des coefficients. L'estimation de cette dernière varie grandement selon le coefficient, le nombre de lecteurs, et la présence de pondération ou non (225). La formule générale, au seuil de confiance $(1 - \frac{\alpha}{2})$ voulu, est la suivante :

$$IC(\kappa)_{1-\frac{\alpha}{2}} = \kappa \pm z_{1-\frac{\alpha}{2}} * \sigma_{\kappa}$$

Où κ représente l'estimé du coefficient de fiabilité, $z_{1-\frac{\alpha}{2}}$ le quantile de la distribution normale standard selon le seuil de signification désiré, et σ_{κ} l'écart-type du coefficient. Cette méthode n'est généralement applicable qu'en présence d'un grand nombre de sujets, et tend à sous-estimer l'erreur-type (216). Une seconde méthode, beaucoup plus fiable et moins vulnérable aux biais, consiste à calculer l'intervalle de confiance avec des techniques de ré-échantillonnage, comme le *bootstrap*. Ce dernier consiste à simuler la création de multiples nouveaux échantillons (par tirage avec remise) à partir de la sélection initiale, puis de calculer le coefficient de fiabilité pour chacun. L'intervalle de confiance est ensuite obtenu en ordonnant les coefficients obtenus par ordre croissant, et en sélectionnant les coefficients correspondant aux quantiles du seuil de signification. Pour B itérations *bootstrap*, et un niveau de confiance à $1 - \alpha$, les coefficients correspondant aux quantiles $B * (\frac{\alpha}{2})$ et $B * (1 - \frac{\alpha}{2})$ correspondront aux bornes inférieure et

supérieure de l'intervalle de confiance respectivement. Par exemple, pour un seuil de confiance 95% et 1000 itérations *bootstrap*, les 25^e et 975^e coefficients formeront l'intervalle de confiance.

2.8 Interprétation des résultats

Plusieurs échelles d'interprétation des coefficients ont été décrites dans la littérature; la plus célèbre étant celle de Landis et Koch (Tableau 17), dont l'étendue va de « pauvre » jusqu'à « presque parfait » selon le résultat obtenu (229). Une autre échelle, plus simple, mais plus sévère, est celle de Fleiss (Tableau 18), qui considère tout kappa en deçà de 0,40 comme pauvre et inacceptable. Ces deux échelles (ainsi que plusieurs autres) ont été initialement proposées pour le kappa seulement, mais sont, en pratique, couramment utilisées pour tous les coefficients. Malgré cela, il importe de mentionner que les catégories de ces échelles ont été déterminées de manière purement subjective et arbitraire (du propre aveu de leurs auteurs), et ne tiennent pas compte de paramètres importants, tels que l'intervalle de confiance du kappa, ou le nombre de sujets et de lecteurs. En effet, peut-on interpréter de la même manière un kappa de 0,6 obtenu à partir de 10 sujets et 2 lecteurs que s'il avait été obtenu pour 100 sujets et 15 lecteurs? Qu'en est-il de ce même kappa de 0,6, s'il a une erreur standard de $\pm 0,05$ ou de $\pm 0,3$?

Tableau 17. – Échelle de Landis et Koch

| Kappa | Force de l'accord |
|--------------|--------------------------|
| <0,0 | Pauvre |
| 0,0 – 0,20 | Léger |
| 0,21 – 0,40 | Correct |
| 0,41 – 0,60 | Modéré |
| 0,61 – 0,80 | Substantiel |
| 0,81 – 1,00 | Presque parfait |

Tableau 18. – Échelle de Fleiss

| Kappa | Force de l'accord |
|--------------|--------------------------|
| <0,40 | Pauvre |
| 0,40 – 0,75 | Intermédiaire à bon |
| >0,75 | Excellent |

À cet égard, Gwet propose une nouvelle méthode hybride d'interprétation des résultats, intégrant les échelles existantes et utilisant des méthodes d'étalonnage probabiliste, qui se veut comme suit : (une fois que le coefficient et son intervalle de confiance ont été calculés) (230) :

1. Choisir une échelle de notre choix (comme celle de Landis et Koch);
2. Calculer (à partir de l'erreur standard) la probabilité que le coefficient tombe dans chacune des catégories de l'échelle;
3. Calculer la probabilité cumulative, à partir de la catégorie la plus haute et en allant vers le bas;
4. Déterminer la catégorie finale comme étant celle où la probabilité cumulative atteint 95%.

Les lecteurs désireux d'en savoir plus à propos du calcul des probabilités mentionnées ci-dessus peuvent se référer à l'ouvrage de Gwet (230). L'avantage d'une telle approche, comparée à la méthode d'interprétation classique (uniquement basée sur les échelles), est qu'elle tient compte de la qualité méthodologique de l'étude et de la précision de l'estimé obtenu (230).

2.9 Autres éléments à considérer

Tout d'abord, il est fortement recommandé de suivre les lignes directrices GRRAS pour la conception et la mise en place d'une étude de fiabilité inter-/intra-observateur (205). Outre le choix des sujets et juges, et le volet statistique décrit ci-dessus, quelques autres paramètres doivent être définis et pris en compte, à commencer par le choix de l'instrument qui permettra aux évaluateurs de poser un jugement. La nature de cet instrument (catégorielle nominale ou ordinale, continue ...) guidera le choix du coefficient statistique approprié. Un questionnaire pourra être construit avec les cas sélectionnés, et contiendra également une brève description de l'instrument et de la manière de l'utiliser, ainsi que les questions en lien avec le(s) jugement(s) désiré(s). Il est également possible d'entraîner formellement les lecteurs à l'utilisation de l'instrument, avec quelques cas pilotes. Idéalement, on essaiera de reproduire un contexte d'évaluation le plus réaliste possible à la pratique clinique. Cependant, il arrive de devoir faire des compromis esthétiques, logistiques ou autres pour faciliter la diffusion du questionnaire et le recrutement multicentrique, voire international des juges. Les jugements doivent être effectués de manière indépendante. En cas de seconde évaluation et afin de prévenir les biais de rappel

dans l'estimation de la fiabilité intra-observateur, les évaluations doivent être espacées dans le temps, et l'ordre des sujets permuté (205).

2.10 Conclusion

L'étude de fiabilité inter-/intra-observateur est un devis très prometteur, pragmatique et essentiel dans le domaine de la recherche biomédicale, mais qui nécessite cependant une planification minutieuse; du choix des sujets, juges, et du coefficient, jusqu'à l'interprétation des résultats.

Chapitre 3 – Résumé méthodologique complémentaire

Ce chapitre est un complément d'information de la méthodologie retrouvée dans les articles des chapitres 4 et 5. Il est suggéré de s'y référer également. Notons d'abord que ces deux études furent effectuées en concordance avec les lignes directrices GRRAS (205) et PRISMA (231).

3.1 Objectifs et hypothèses

Les deux objectifs principaux de mon projet, qui ont été explorés respectivement dans mes deux articles, furent :

1. Évaluer la fiabilité inter et intra-observateur du grade d'occlusion, à l'angiographie par cathéter, des anévrismes cérébraux traités par clipping ou coiling, à l'aide d'une nouvelle classification;
2. Évaluer la fiabilité inter et intra-observateur du grade d'occlusion, à l'angioscan et l'angio-IRM, des anévrismes cérébraux traités par clipping ou coiling, à l'aide de cette même classification.

Les objectifs secondaires, identiques pour les deux articles furent :

3. Évaluer la fiabilité inter et intra-observateur de la prise en charge clinique des anévrismes cérébraux traités par clipping ou coiling en fonction du résultat angiographique;
4. Évaluer la présence et la force d'association entre le grade angiographique et la prise en charge proposée.

Les objectifs secondaires propres au 1^{er} article seulement furent :

5. Effectuer une revue systématique des classifications angiographiques existantes d'anévrismes traités par clipping ou coiling;
6. Établir, via consensus d'expert et basé sur la revue systématique, une nouvelle classification angiographique qui sera adaptée aux deux traitements (clipping et coiling) et aux trois modalités angiographiques (angiographie par cathéter, angioscan et angio-IRM);

7. Évaluer la fiabilité inter et intra-observateur du grade d'occlusion, à l'angiographie par cathéter, des anévrismes cérébraux traités par clipping ou coiling, lorsque la classification est dichotomisée en présence d'anévrisme résiduel ou non;
8. Évaluer la fiabilité inter et intra-observateur de la prise en charge clinique des anévrismes cérébraux traités par clipping ou coiling, lorsque celle-ci est dichotomisée en suivi ou retraitement.

Nos hypothèses prédéfinies furent les suivantes :

1. La fiabilité inter-observateur de la classification angiographique sera substantielle (kappa entre 0,61 et 0,8) pour les résultats d'angiographie par cathéter, qu'elle soit dichotomisée ou non;
2. La fiabilité intra-observateur de la classification sera au moins substantielle (kappa supérieur à 0,6), pour chaque lecteur, pour les résultats d'angiographie par cathéter; qu'elle soit dichotomisée ou non;
3. La fiabilité inter-observateur de la classification sera substantielle (kappa entre 0,61 et 0,8) pour les résultats d'angioscan et angio-IRM;
4. La fiabilité intra-observateur de la classification sera au moins substantielle (kappa supérieur à 0,6), pour chaque lecteur, pour les résultats d'angioscan et angio-IRM;
5. La fiabilité inter-observateur de la prise en charge clinique sera modérée (kappa entre 0,41 et 0,6) pour les résultats d'angiographie par cathéter comme ceux des modalités non invasives;
6. La fiabilité intra-observateur de la prise en charge clinique sera au moins modérée (kappa supérieur à 0,4) pour les résultats d'angiographie par cathéter comme ceux des modalités non invasives;
7. Il y aura une forte corrélation (coefficient supérieur à 0,6) entre le grade d'occlusion et la prise en charge clinique, pour les résultats d'angiographie par cathéter comme ceux des modalités non invasives; ce, pour chaque lecteur.

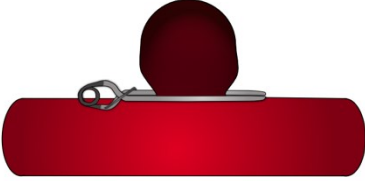
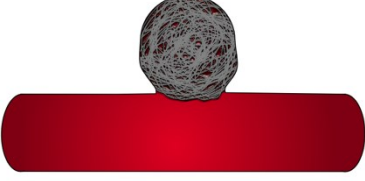
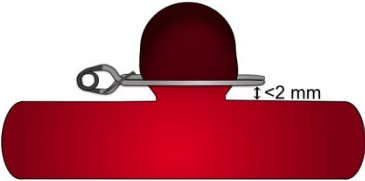
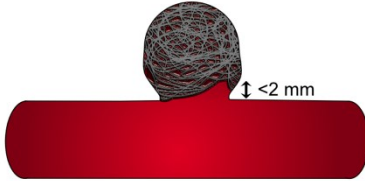
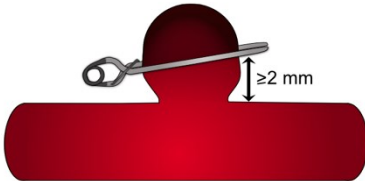
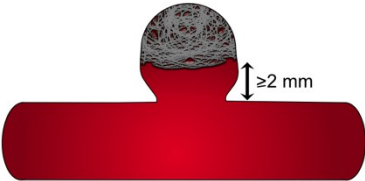
3.2 Revue systématique

Basées sur les lignes directrices PRISMA (231), deux revues systématiques, recensant les classifications angiographiques post-clipping et post-coiling respectivement, ont été effectuées dans 5 bases de données (CINAHL, EBM, COCHRANE, EMBASE, et MEDLINE). Les articles, rédigés en français ou en anglais jusqu'en juin 2019, et qui proposaient et/ou validaient une classification angiographique du degré d'occlusion après clipping chirurgical ou coiling endovasculaire chez des adultes, étaient inclus (voir annexe 3).

3.3 Classification angiographique

Un panel de 3 cliniciens seniors (deux neuroradiologues d'intervention, et un neurochirurgien vasculaire) a revu les classifications extraites de la revue systématique, et a proposé une nouvelle classification angiographique à 3 catégories, simple et adaptée aux deux traitements et trois modalités d'imageries à la fois (Figure 21). Elle représente une variante de la classification de Montréal (Figure 14) (201), qui est la plus utilisée pour le traitement endovasculaire, avec comme différence principale une définition plus précise du grade 2 (collet résiduel inférieur à 2mm par estimation visuelle seulement), dont le seuil est inspiré d'une autre classification validée pour les résultats post-traitement chirurgical (Figure 15) (194). La pertinence de cette modification sera abordée et discutée abondamment dans les chapitres 4 à 6.

Figure 21. – Classification angiographique proposée

| | CLIP | COIL |
|---|--|--|
| <u>GRADE 1</u> Occlusion complète |  |  |
| <u>GRADE 2</u> Collet résiduel (<2mm) |  |  |
| <u>GRADE 3</u> Anévrisme résiduel |  |  |

3.4 Sujets

Les critères d'inclusion des patients (pour les deux études) furent les suivants :

- Homme ou femme adulte (>18 ans);
- Présence d'au moins un anévrisme cérébral, rompu ou non rompu, ayant été traité au CHUM par clipping chirurgical ou coiling endovasculaire;
- Imagerie de suivi post-traitement (angiographie par cathéter, angio-IRM ou angioscan) disponible et de bonne qualité.

Les critères d'exclusion, quant à eux, furent les suivants:

- Anévrisme cérébral traité par une combinaison de traitements, ou par d'autres traitements que le clipping ou le coiling;

- Présence d'une autre anomalie vasculaire concomitante (ex. : malformation artérioveineuse);
- Imagerie non disponible ou de mauvaise qualité.

La taille d'échantillon minimale, pour chaque étude, a été établie à 24 sujets par groupe de traitement à partir la table pratique de Donner et Rotondi, considérant un kappa attendu de 0,6; une borne inférieure d'intervalle de confiance à 95% à 0,4; une prévalence de 0,3; et la participation de 5 lecteurs (228). Ce nombre a été majoré à 30 cas par groupe pour un total de 60 par étude, afin de pallier les différences méthodologiques liées à la participation d'une grande diversité de lecteurs d'expertise variable, au désir d'effectuer des analyses de sous-groupe, et à l'utilisation de variables autres que dichotomiques, non prises en compte dans la table de Donner et Rotondi.

Comme un des buts premiers de la classification sera de servir de critère de jugement de certaines études cliniques comparant les traitements endovasculaires et chirurgicaux, une préférence a été accordée lors de la sélection aux patients ayant été inclus dans les études CURES (pour les anévrismes non rompus) et ISAT-II (pour les rompus). De plus, afin de minimiser les paradoxes du kappa (212, 213), les cas ont été sélectionnés de sorte à respecter un ratio de 1:1:1 selon le degré d'occlusion rapporté dans les comptes rendus officiels : anévrisme bien occlus, anévrisme résiduel, ou résidus variés.

La définition d'un cas (ou sujet) fut la suivante pour chacun de mes articles respectivement :

1. Une séquence vidéo, à vitesse optimale, de la projection angiographique post-traitement mettant en évidence le résidu maximal, lorsqu'il y en a un;
2. Une séquence vidéo, à vitesse optimale, de la série axiale d'angioscan (pour les anévrismes clippés) ou d'angio-IRM (pour les anévrismes coilés).

Le choix d'une séquence vidéo, contrairement à un examen DICOM sur PACS, a été pris pour faciliter la distribution du portfolio électronique à une multitude de lecteurs internationaux. Au total, 120 cas, traités au CHUM entre 1995 et 2019, ont été inclus: 60 cas par étude; 30 cas post-clipping et 30 post-coiling suivis par angiographie par cathéter; et le même nombre suivi par angio-IRM (post-coiling) ou par angioscan (post-clipping).

3.5 Juges

Un juge a été défini comme étant un clinicien étant impliqué dans le diagnostic et/ou la prise en charge des anévrismes cérébraux. Quatre catégories de lecteurs ressortent alors : neuroradiologues interventionnels (NRI), neuroradiologues diagnostiques (NRD), neurochirurgiens vasculaires (NCHX), et neurologues interventionnels (NI). Les lecteurs pratiquant depuis plus de 10 ans étaient considérés comme « seniors », et ceux ayant une expérience moindre, comme « juniors ». Une sous-catégorie de neuroradiologues interventionnels, soit ceux ayant une expérience en laboratoire d'imagerie (« *Core lab* »), a également été définie. Des 29 et 32 lecteurs invités à participer dans chaque étude, 19 et 24 lecteurs ont répondu favorablement respectivement (Tableau 19).

Tableau 19. – Caractéristiques des lecteurs inclus dans chaque étude

| Lecteurs | 1 ^{re} étude (n=19) | 2 ^e étude (n=24) |
|-------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Expérience | | |
| 0-5 ans | 5 (26%) | 7 (29%) |
| 6-10 ans | 5 (26%) | 7 (29%) |
| 11-20 ans | 2 (11%) | 6 (25%) |
| 20+ ans | 7 (37%) | 4 (17%) |
| Spécialité | | |
| Core Lab | 4 (21%) | 2 (8%) |
| NRI | 9 (47%) | 11 (46%) |
| NRD | 2 (11%) | 2 (8%) |
| NCHX | 4 (21%) | 7 (29%) |
| NI | 4 (21%) | 4 (17%) |

3.6 Questionnaire

3.6.1 Angiographie par cathéter (1^{re} étude)

Un PDF interactif fut bâti et envoyé aux lecteurs (Annexe 1). Celui-ci contenait une page de présentation (avec les consignes et la description de la classification à l'étude), ainsi que deux questions à choix multiples pour chaque cas, à savoir : le grade angiographique de l'anévrisme (1 : Occlusion complète; 2 : collet résiduel [$<2\text{mm}$]; 3 : anévrisme résiduel) et la prise en charge clinique (A : suivi tardif [3-5 ans] ou aucun suivi; B : suivi rapproché [6-18 mois], C : retraitement chirurgical; ou D : retraitement endovasculaire). En parallèle, un dossier infonuagique contenant les vidéos de chaque cas fut mis à disposition des lecteurs. La vitesse de chaque vidéo fut optimisée pour permettre une évaluation adéquate du cas; néanmoins, il fut possible aux lecteurs d'ajuster la vitesse à leur guise, et aussi de défiler la vidéo manuellement en déplaçant le marqueur dans la barre de progression de la vidéo. Un document explicatif fut également mis à leur disposition à cet égard (Annexe 2). Les lecteurs n'étaient pas formellement entraînés à utiliser la classification, et ont procédé à l'évaluation des cas de manière indépendante. Quinze lecteurs sur 19 ont procédé à une deuxième évaluation des cas – dans un ordre permuté – à au moins un mois d'intervalle avec la première.

3.6.2 Angioscan et angio-IRM (2^e étude)

Le même exercice qu'en 3.6.1 a été reconduit avec les cas d'angioscan et angio-IRM, mais en utilisant un questionnaire en ligne intégrant questions et cas, construit dans le gestionnaire de données REDCap (232, 233). Vingt lecteurs sur 24 procédèrent à une 2^e évaluation des cas à distance, dans un ordre permuté.

3.7 Analyses statistiques

Les logiciels R 3.5.3 (R Core Team, Vienne, Autriche), SPSS 25.0 (SPSS, Chicago, Illinois), et Stata 16.0 (StataCorp, College station, Texas) furent utilisés pour les analyses suivantes. Le coefficient alpha de Krippendorff (α_K) fut sélectionné pour estimer les accords inter- et intra-observateurs sur la classification angiographique et sur la prise en charge clinique; ces deux variables étant considérées comme ordinales et pondérées en conséquence. Le choix de ce coefficient a été

influencé par sa meilleure adéquation pour les variables de nature ordinale et un grand nombre de lecteurs (216). Plusieurs sous-groupes de lecteurs et de sujets ont été présélectionnés pour analyses subséquentes :

- Expérience des lecteurs : Junior (0-10ans), Senior (>10 ans)
- Spécialité des lecteurs : NRI, NRD, NCHX, NI, et Core lab
- Type de traitement : clipping, coiling

Les intervalles de confiance à 95% ont été estimés par la méthode bootstrap avec 1000 itérations, et l'interprétation des résultats fut basée sur l'échelle de Landis et Koch (Tableau 16) (229). La comparaison de proportions des jugements entre les différents sous-groupes d'anévrismes et de lecteurs, de même que la corrélation entre le grade angiographique et la prise en charge clinique, ont été respectivement explorées avec des tests exacts de Fisher et V de Cramer.

3.8 Considérations éthiques

3.8.1 Comité d'éthique de recherche

Le protocole du projet a été soumis et approuvé par le comité d'éthique de recherche (CÉR) du CRCHUM en date du 27 octobre 2018 (n°18.234).

3.8.2 Consentement des participants

Il s'agit de deux études rétrospectives sur dossier. Tel qu'approuvé par le comité d'éthique et en accord avec l'article 5.5B de l'énoncé politique des trois conseils (EPTC 2) de 2018, le consentement des participants n'est pas requis pour les recherches « basées exclusivement sur l'utilisation secondaire de renseignements non identificatoires » (234).

3.8.3 Accès et traitements des données

Toutes les données relatives aux caractéristiques des patients ont été collectées dans un fichier Excel protégé par mot de passe. Chaque entrée a été anonymisée, avec un accès restreint à la clé d'identification reliant les numéros de dossiers aux codes anonymes. Cette dernière, également protégée par un mot de passe différent, n'est accessible qu'à deux auteurs. Les séries vidéo des cas ont également été anonymisées au moment de leur téléchargement du PACS, tout en restant

retraçables, au besoin, avec la même clé d'identification mentionnée ci-dessus. Les données identificatoires des lecteurs ont aussi été codées, afin de protéger leur confidentialité.

3.8.4 Conservation des données

Les deux fichiers Excel, ainsi que toutes les séries vidéo, resteront conservés dans un serveur sécurisé du CHUM et accessible par deux personnes seulement (AB, GG), pour une période de 10 ans après la fin de l'étude.

3.8.5 Diffusion des résultats

Les résultats furent présentés, oralement comme par affiche, à l'échelle locale (Journées universitaires du département de radiologie de l'Université de Montréal 2020 et 2021; Congrès du CRCHUM 2021), provinciale (SRQ 2020), nationale (CAR 2021), et internationale (ASNR 2020). Ils ont également été publiés dans *Neuroradiology* en février 2021 et dans *American Journal of Neuroradiology* en juillet 2021 (voir chapitres 4 et 5). Aucune donnée identificatoire n'a été incluse dans les données et résultats diffusés, rendant, à toute fin pratique, impossible de retracer les patients.

3.8.6 Financement

Les deux études furent principalement financées par une bourse de formation à la maîtrise du FRQS (concours 2019-2021; 35000\$ + 5834\$ supplémentaire en lien avec la pandémie COVID). Parmi les autres sources de financement secondaires, notons :

- Bourse de vulgarisation scientifique de l'Association Étudiante en Sciences Biomédicales aux Cycles Supérieurs de l'Université de Montréal (AÉSBCSUM) (500\$; avril 2021);
- Bourse d'excellence en recherche du CRCHUM – niveau maîtrise (1500\$; septembre 2020);
- Bourse de support à la recherche de l'Association des Médecins Résidents de Montréal (AMRM) (250\$; juillet 2020);
- Bourse de mobilité des résidents de la faculté de médecine de l'Université de Montréal (500\$; décembre 2019);

- Bourse de dépannage du programme de sciences biomédicales de l'Université de Montréal (4000\$, janvier 2019).

3.9 Contributions des auteurs

Les tableaux 20 et 21 indiquent la contribution relative à chaque auteur. Néanmoins, voici un aperçu plus détaillé de mes propres contributions. J'ai conçu, rédigé et soumis le protocole au comité d'éthique. J'ai procédé à la collecte de toutes les données démographiques, cliniques et radiologiques des patients nécessaires à l'étude. Ceci inclut l'exportation et l'édition de vidéos de séquences angiographiques avec un logiciel d'édition vidéo. J'ai construit les deux portfolios de 60 cas, incluant le questionnaire en ligne (pour le 2^e article) en utilisant la base de données RedCAP du CRCHUM. J'ai envoyé le formulaire à plusieurs cliniciens et recueilli leurs réponses. J'ai permuté l'ordre des cas puis renvoyé le questionnaire pour une seconde évaluation quelques semaines plus tard. J'ai collecté les réponses des formulaires, procédé moi-même au nettoyage des données, à la présentation des statistiques descriptives et à l'analyse statistique en utilisant le logiciel R (Alpha de Krippendorff; test exact de Fisher; et test V de Cramer). J'ai aussi créé les figures de mes articles (incluant la figure principale du schéma de la classification proposée) avec le logiciel Affinity Designer. J'ai rédigé la totalité des articles, puis révisé de multiples versions suite aux suggestions de mes superviseurs. J'ai conçu la revue systématique avec l'aide de mon collègue Behzad Farzin, qui a ensuite pris en charge ce volet de la recherche. Cependant, j'ai rédigé les résultats de sa section également. J'ai soumis moi-même mon 1^{er} article une première fois au journal AJNR, qui a refusé l'article; puis j'ai retravaillé mon article en répondant aux commentaires des réviseurs d'AJNR pour le soumettre au journal *Neuroradiology*, qui l'a accepté après révision. Il en est de même pour le second article, qui fut accepté d'emblée avec révisions à AJNR.

Tableau 20. – Contributions des auteurs – 1^{er} article

| Auteur | Conception et design | Acquisition de données | Analyse et interprétation des données | Rédaction de l'article | Révision critique de l'article | Approbation finale de la version publiée | Accord pour être responsable de la totalité du travail |
|--------------------------------|----------------------|------------------------|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|--|--|
| 1. Anass Benomar | X | X | X | X | X | X | X |
| 2. Behzad Farzin | X | X | X | X | X | X | X |
| 3. David Volders | X | X | | | X | X | X |
| 4. Guylaine Gevry | X | X | | | X | X | X |
| 5. Justine Zehr | X | | X | | X | X | X |
| 6. Robert Fahed | | X | | | X | X | X |
| 7. William Boisseau | | X | | | X | X | X |
| 8. Jean-Christophe Gentric | | X | | | X | X | X |
| 9. Elsa Magro | | X | | | X | X | X |
| 10. Lorena Nico | | X | | | X | X | X |
| 11. Daniel Roy | | X | | | X | X | X |
| 12. Alain Weill | | X | | | X | X | X |
| 13. Charbel Mounayer | | X | | | X | X | X |
| 14. François Guilbert | | X | | | X | X | X |
| 15. Laurent Létourneau-Guillon | | X | | | X | X | X |
| 16. Grégory Jacquin | | X | | | X | X | X |
| 17. Chiraz Chaalala | | X | | | X | X | X |
| 18. Marc Kotowski | | X | | | X | X | X |
| 19. Thanh N Nguyen | | X | | | X | X | X |
| 20. David Kallmes | | X | | | X | X | X |
| 21. Phil White | | X | | | X | X | X |
| 22. Tim E Darsaut | X | X | X | X | X | X | X |
| 23. Jean Raymond | X | X | X | X | X | X | X |

Tableau 21. – Contribution des auteurs – 2^e article

| Auteur | Conception et design | Acquisition de données | Analyse et interprétation des données | Rédaction de l'article | Révision critique de l'article | Approbation finale de la version publiée | Accord pour être responsable de la totalité du travail |
|-------------------------------|----------------------|------------------------|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|--|--|
| 1. Anass Benomar | X | X | X | X | X | X | X |
| 2. Behzad Farzin | X | X | | X | X | X | X |
| 3. Guylaine Gevry | X | X | | | X | X | X |
| 4. William Boisseau | | X | | | X | X | X |
| 5. Daniel Roy | | X | | | X | X | X |
| 6. Alain Weill | | X | | | X | X | X |
| 7. Daniela Iancu | | X | | | X | X | X |
| 8. François Guilbert | | X | | | X | X | X |
| 9. Laurent Létourneau-Guillon | | X | | | X | X | X |
| 10. Grégory Jacquin | | X | | | X | X | X |
| 11. Chiraz Chaalala | | X | | | X | X | X |
| 12. Michel W Bojanowski | | X | | | X | X | X |
| 13. Moujahed Labidi | | X | | | X | X | X |
| 14. Robert Fahed | | X | | | X | X | X |
| 15. David Volders | X | X | | | X | X | X |
| 16. Thanh N Nguyen | | X | | | X | X | X |
| 17. Jean-Christophe Gentric | | X | | | X | X | X |
| 18. Elsa Magro | | X | | | X | X | X |
| 19. Grégoire Boulouis | | X | | | X | X | X |
| 20. Géraud Forestier | | X | | | X | X | X |
| 21. Jean-François Hak | | X | | | X | X | X |
| 22. Jimmy S Ghostine | | X | | | X | X | X |
| 23. Zul Kaderali | | X | | | X | X | X |
| 24. Jai JS Shankar | | X | | | X | X | X |
| 25. Marc Kotowski | | X | | | X | X | X |
| 26. Tim E Darsaut | X | X | X | X | X | X | X |
| 27. Jean Raymond | X | X | X | X | X | X | X |

Chapitre 4 – Angiographic results of surgical or endovascular treatment of intracranial aneurysms: a systematic review and inter-observer reliability study²²

Anass Benomar¹, Behzad Farzin¹, David Volders², Guylaine Gevry¹, Justine Zehr³, Robert Fahed⁴, William Boisseau¹, Jean-Christophe Gentric⁵, Elsa Magro⁶, Lorena Nico⁷, Daniel Roy¹, Alain Weill¹, Charbel Mounayer⁸, François Guilbert¹, Laurent Létourneau-Guillon¹, Gregory Jacquin⁹, Chiraz Chaalala¹⁰, Marc Kotowski¹¹, Thanh N. Nguyen¹², David Kallmes¹³, Phil White¹⁴, Tim E. Darsaut¹⁵, Jean Raymond¹

Affiliations:

1. Department of Radiology, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montreal, QC, Canada
2. Department of Diagnostic Radiology, Queen Elizabeth II Health Sciences Centre, Halifax, NS, Canada
3. Department of Mathematics and Statistics, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada
4. Division of Neurology, The Ottawa Hospital, Ottawa, ON, Canada
5. Service de neuroradiologie interventionnelle, Hôpital de la Cavale Blanche, CHRU de Brest, Brest, France
6. Service de neurochirurgie, Hôpital de la Cavale Blanche, CHRU de Brest, Brest, France
7. Service de radiologie, CHU de Caen Normandie, Caen, France
8. Service de neuroradiologie interventionnelle, Hôpital Dupuytren, CHU Limoges, Limoges, France
9. Department of Medicine, Division of Neurology, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montreal, QC, Canada
10. Division of Neurosurgery, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montreal, QC, Canada
11. Service de neurochirurgie, Hôpital de la Providence, Neuchâtel, Switzerland
12. Department of Neurology, Neurosurgery, and Radiology, Boston Medical Center, Boston, MA, USA
13. Department of Radiology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA
14. Neuroradiology, Newcastle Upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Newcastle Upon Tyne, UK.
15. Department of Surgery, Division of Neurosurgery, Walter C. Mackenzie Health Sciences Centre, University of Alberta Hospital, Edmonton, AB, Canada

²² Version de l'article acceptée pour publication à *Neuroradiology*, avant la mise en page finale. Lien vers l'article publié : <https://www.doi.org/10.1007/s00234-021-02676-0> © Springer. **Matériel supplémentaire disponible à l'annexe 3 du mémoire.**

ABSTRACT

Purpose: Results of surgical or endovascular treatment of intracranial aneurysms are often assessed using angiography. A reliable method to report results irrespective of treatment modality is needed to enable comparisons. Our goals were to systematically review existing classification systems, and to propose a 3-point classification applicable to both treatments and assess its reliability.

Methods: We conducted two systematic reviews on classification systems of angiographic results after clipping or coiling to select a simple 3-category scale that could apply to both treatments. We then circulated an electronic portfolio of angiograms of clipped (n=30) or coiled (n=30) treated aneurysms, and asked raters to evaluate the degree of occlusion using this scale. Raters were also asked to choose an appropriate follow-up management for each patient based on the degree of occlusion. Agreement was assessed using Krippendorff's α statistics (α_k) and relationship between occlusion grade and clinical management analyzed using Fisher's exact and Cramer's V tests.

Results: The systematic reviews found 70 different grading scales with heterogeneous reliability (kappa values from 0.12 to 1.00). The 60-patient portfolio was independently evaluated by 19 raters of diverse backgrounds (neurosurgery, radiology, neurology) and experience. There was substantial agreement ($\alpha_k=0.76$, 95%CI, 0.67–0.83) between raters, regardless of background, experience, or treatment used. Intra-rater agreement ranged from moderate to almost perfect. A strong relationship was found between angiographic grades and management decisions (Cramer's V: 0.80 ± 0.12).

Conclusion: A simple 3-point scale demonstrated sufficient reliability to be used in reporting aneurysm treatments or in evaluating treatment results in comparative randomized trials.

Keywords: Inter-rater reliability; intracranial aneurysms; classification system; Digital subtraction angiography.

Abbreviations: DSA: Digital subtraction angiography; MRA: Magnetic resonance angiography; CTA: Computed tomography angiography; FU: Follow-up.

INTRODUCTION

The main clinical goal of surgical or endovascular treatments of intracranial aneurysms is to prevent future aneurysmal hemorrhage [1]. However, clinicians need a means to judge whether treatment has been successful before rupture occurs. The most commonly used clinical method to measure initial treatment success is angiography [2]. Angiographic results are also commonly used as a surrogate outcome to evaluate endovascular innovations in case series or to compare treatments in randomized trials [3-8]. Angiographic results are also a focal point in the debate that opposes endovascular and surgical treatment. Although endovascular treatment of ruptured aneurysms was shown to lead to better 1-year clinical outcomes in the ISAT trial, it has been associated with suboptimal aneurysm occlusions, long-term recurrences and a small but still greater risk of rebleeding as compared to surgical clipping [9,10]. For unruptured aneurysms, the purported better long-term protection against rupture that surgical clipping may provide is related to better initial angiographic results, but this has never been proven [11]. A randomized assessment of the angiographic results of the two treatments has yet to be completed [12-14]. To properly compare the angiographic results of both clipping and coiling requires a standardized, reliable classification, applicable to both treatments [15]. Many classification systems have been published, but most are dedicated to one treatment or the other. Previous studies reported 21 different angiographic grading scales for aneurysm assessment following coiling, and 37 different nomenclatures of angiographic results after surgical clipping, but only a few scales have been tested, and even fewer shown to be reliable [11,16-18]. A frequently used classification system of the angiographic results of coiling initially included 4 categories, but was later simplified to 3 categories [19-21]. The system has also been adapted to post-clipping angiographic results [11]. There is currently no classification system designed to apply to both surgical and endovascular treatments.

We sought to systematically review all of the published classification systems for angiographic results and their reported reliabilities. Our next aim was to precisely define a simple grading scale applicable to both coiling and clipping. We then performed an inter and intra-rater agreement study to assess the reliability of this grading scale in adjudicating the results of both treatments

and tried to estimate the clinical significance of the various scores in terms of management decisions.

MATERIAL AND METHODS

This paper was written in accordance with the Guidelines for Reporting Reliability and Agreement Studies (GRRAS) [22] and the PRISMA guidelines for systematic reviews [23], and approval was obtained from our institutional review board.

Systematic review

Two electronic searches, one for the angiographic results of each treatment modality, were performed using CINAHL, EBM, COCHRANE, EMBASE and MEDLINE databases with no starting date specification and included publications in English and French up to June 25th, 2019. (**Annex 3, Online resources 1,2**). One author (BF) defined and tested the search strategy and extracted data from all articles. Articles were reviewed in detail by two authors (BF, AB) and discrepancies resolved in consensus with a senior author (JR). Clinical studies of adult patients that proposed a classification system to describe the degree of occlusion of intracranial aneurysms after coiling or clipping were included, with special attention paid to studies reporting inter-observer reliability.

Case selection

We selected and assembled an electronic portfolio of catheter angiograms of 60 patients with aneurysms treated by clipping (n=30) or coiling (n=30). The number of cases per treatment group was chosen to be >24, to achieve sufficient power to assess reliability for each treatment modality according to recommendations [24,25]. Cases were selected to include an approximately balanced number of presumed completely occluded, residual aneurysms and “grey zone” cases in a 1:1:1

ratio to reduce the chance of kappa paradoxes [26,27]. Seventeen aneurysms (28%; 10 coiled and 7 clipped) were actually retreated. To facilitate the participation of various interpreters from multiple centers and countries, for each case, a video was prepared, which scrolled slowly through an angiographic series in the projection that best showed the post-treatment residuum, when present. Cases were patients with ruptured or unruptured aneurysms treated from January 1999 to January 2019 at one tertiary care center (Centre Hospitalier de l'Université de Montréal). Patient and aneurysm characteristics included in the portfolio are presented in **Table 1**.

Table 1. True characteristics* of patients and aneurysms included in the portfolio

| Characteristics | Clipped (n=30) | Coiled (n=30) | Total (n=60) |
|-----------------------------|----------------|---------------|--------------|
| Male | 12 (40%) | 9 (30%) | 21 (35%) |
| Age (yr) | 50.5 ± 12.4 | 48.3 ± 9.8 | 49.4 ± 11.1 |
| Ruptured aneurysms* | 16 (53%) | 20 (67%) | 36 (60%) |
| Retreated aneurysms | 7 (23%) | 10 (33%) | 17 (28%) |
| Anterior circulation | 27 (90%) | 24 (80%) | 51 (85%) |
| Aneurysm size (mm) | | | |
| < 4 mm | 6 (20%) | 2 (7%) | 8 (13%) |
| 4-10 mm | 17 (57%) | 19 (63%) | 36 (60%) |
| > 10 mm | 7 (23%) | 9 (30%) | 16 (27%) |
| Wide neck (>4mm) | 9 (33%) | 13 (43%) | 22 (39%) |

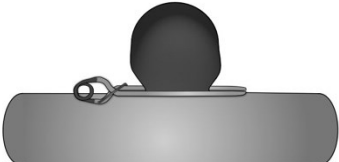
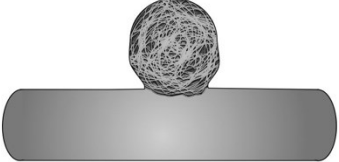
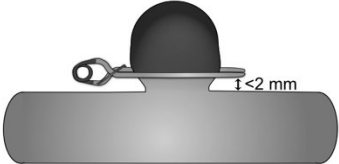
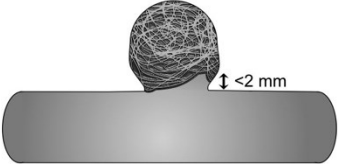
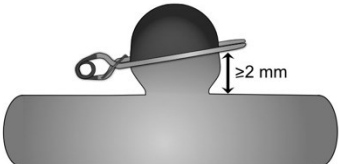
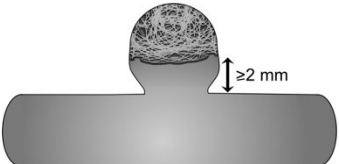
Data displayed as n (%), or mean ± SD. * In the portfolio, all aneurysms were considered as having been ruptured in a 65 year-old patient.

Classification system

Three senior authors (2 interventional neuroradiologists and 1 neurosurgeon) reviewed all of the published scales and multiple clinical cases in a consensus session to propose a classification with a few categories applicable to surgical and endovascular results, as assessed by any angiographic imaging modality (DSA, CTA or MRA). They agreed on a 3-item grading scale (based on the most frequently used endovascular classification [20,21]) but modified slightly in order to improve the reliability of the judgment between residual necks and aneurysms. Grade 1 represented complete aneurysm occlusion; Grade 2, a residual neck (less than 2mm using visual estimation [eyeballing] only); and Grade 3, a residual aneurysm (**Figure 1**). The 2-mm cut-off value defining

grade 2 as opposed to grade 3 results was inspired from a previously validated post-clipping classification system [11].

Figure 1. Proposed grading scale to evaluate the angiographic outcome of aneurysms treated with surgical or endovascular management

| | CLIP | COIL |
|---|---|--|
| <u>GRADE 1</u> Complete Occlusion |  |  |
| <u>GRADE 2</u> Residual Neck (<2mm) |  |  |
| <u>GRADE 3</u> Residual Aneurysm |  |  |

Raters

Twenty-nine clinicians were invited to participate; 19 raters (9 interventional neuroradiologists, 4 neurosurgeons, 4 interventional neurologists, and 2 diagnostic neuroradiologists) from 5 different countries responded (66%). Nine raters were considered senior (more than 10 years of practice), and 4 had previously served as reviewers in a core lab (**Online Resource 5**). Fifteen raters (79%) agreed to review the same cases again in a permuted order at least two months apart for the intra-rater reliability portion of the study.

Agreement study

The raters, who were not formally trained to use the classification, were asked to independently classify each of the 60 cases using the 3-grade system described above. To estimate the clinical significance of the various grades, raters were also asked, for each case, to choose the best follow-up management for that patient, assuming the angiographic results in question concerned a 65 year old patient with no other medical problems who had a ruptured aneurysm and had attained a good clinical outcome. Available choices were: 'Follow-up imaging in 3 to 5 years (or none at all)'; 'close follow-up (6-18 months)'; 'immediate retreatment by endovascular means'; or 'immediate retreatment by surgical means'. The last two choices were then combined as 'immediate retreatment (either by clipping or coiling)' for analyses.

Statistical analysis

Agreement between raters for the grading scale and for the clinical management question were estimated using Krippendorff's α (α_K) statistics. Calculations were performed using R 3.5.3 (R Core Team, Vienna, Austria), SPSS 25.0 (SPSS, Chicago, Illinois) and Stata 16.0 (StataCorp, College station, Texas), and 95% confidence intervals estimated using 1000 bootstrap iterations. Interpretation of α_K values were according to Landis and Koch [28]. Comparisons of proportions of ratings between relevant aneurysm and rater subgroups, as well as the strength of association between the raters' classification and the corresponding management of the patient, were evaluated using Fisher's exact test followed by Cramer's V test.

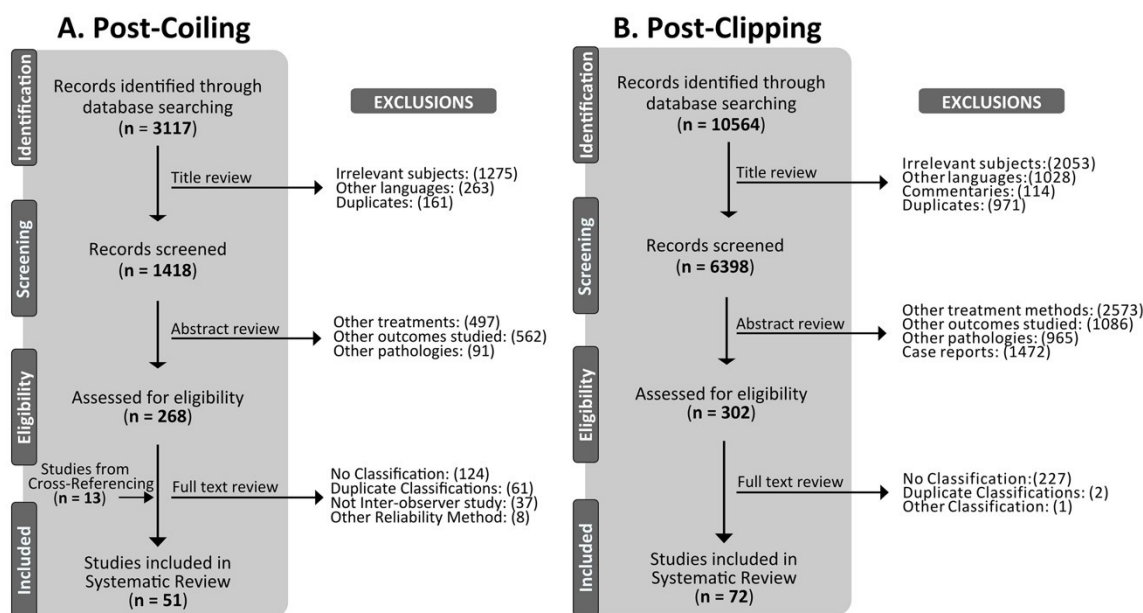
RESULTS

Systematic reviews

Fifty-one studies reporting 26 different grading scales (with 2-6 categories) to classify the angiographic results of endovascular coiling were identified (**Figure 2A**). Inter-rater reliability was reported in 27 studies, with Kappa values ranging from 0.12 to 1.00. Twenty-three of the studies had only 2 raters, one had 3, and the other two each had 10 and 15 raters. Sample size varied from 20 to 434 patients (**Online Resources 3 and 10**).

The systematic review of the angiographic results of surgery yielded 72 studies, which proposed 44 different grading scales using 2-6 categories (**Figure 2B**). Inter-rater reliability was reported in 9 studies, with Kappa values ranging from 0.17 to 0.90. Seven of 9 studies had only 2 raters, while the two others had 3 and 10 raters. Sample size ranged from 22 to 84 patients (**Online Resources 4 and 10**). The reliability of the same classification system, as used by the same raters, on the results of both clipping and coiling has never been studied.

Figure 2. Flowcharts for the systematic reviews of angiographic results after aneurysm treatment with coiling and clipping



Reliability study

Inter-rater agreement for all patients and raters was substantial when using 3 categories ($\alpha_K=0.76$; 95%CI, 0.67–0.83), and remained so after dichotomization ($\alpha_K=0.74$; 95%CI, 0.63–0.83). Agreement ranged from substantial to almost perfect for all subgroups of raters. Senior observers ($\alpha_K=0.77$; 95%CI, 0.68–0.83) and core lab readers ($\alpha_K=0.83$; 95%CI, 0.74–0.89) were not significantly more reliable than juniors ($\alpha_K=0.75$; 95%CI, 0.65–0.82). Overall agreement was substantial for the clipped ($\alpha_K=0.75$; 95%CI, 0.57–0.85) and the coiled ($\alpha_K=0.76$; 95%CI, 0.65–

0.84) aneurysm subgroups (**Table 2**). Intra-rater agreement ranged from substantial ($\alpha_k=0.78$; 95%CI, 0.61–0.90) to almost perfect ($\alpha_k=0.95$; 95% CI, 0.89 – 0.99), with no major differences between the reliability of judgments made by seniors or juniors, nor between raters with different training backgrounds, for both clipped and coiled aneurysms (**Online Resource 6**).

Table 2. Inter-rater agreement for the classification (3-grade and dichotomized) according to aneurysm treatment, years of experience and training background

| | Inter-rater agreement (n _{Raters} =19) | |
|---------------------|---|-------------------------|
| | 3-grade (1 vs 2 vs 3) | Dichotomized (1+2 vs 3) |
| Overall | 0.76 (0.67 – 0.83) | 0.74 (0.63 – 0.83) |
| Treatment | | |
| Surgical | 0.75 (0.57 – 0.85) | 0.79 (0.63 – 0.90) |
| Endovascular | 0.76 (0.65 – 0.84) | 0.69 (0.52 – 0.82) |
| Experience | | |
| Junior (0-10 yrs) | 0.75 (0.65 – 0.82) | 0.73 (0.62 – 0.82) |
| Senior (>10 yrs) | 0.77 (0.68 – 0.83) | 0.73 (0.62 – 0.82) |
| Background | | |
| Core Lab | 0.83 (0.74 – 0.89) | 0.83 (0.71 – 0.94) |
| INR | 0.75 (0.65 – 0.82) | 0.74 (0.63 – 0.84) |
| DNR | 0.74 (0.56 – 0.88) | 0.72 (0.48 – 0.92) |
| NSX | 0.78 (0.66 – 0.85) | 0.72 (0.58 – 0.84) |
| INL | 0.83 (0.72 – 0.89) | 0.75 (0.60 – 0.87) |

Data displayed as Krippendorff's α (α_k) (95% Confidence Interval) for ordinal 3-grade and dichotomized classification. Classification grades: 1, Complete occlusion; 2, Residual neck (<2mm); 3, Residual aneurysm. INR: Interventional neuroradiology; DNR: Diagnostic neuroradiology; NSX: Neurosurgery; INL: Interventional Neurology.

Clinical management

When the choice of follow-up clinical management was dichotomized into whether to perform follow-up imaging or re-treat the aneurysm, perfect agreement existed among all 19 raters for 30/60 cases (50%). Choices for retreatment (n=323 choices out of 1130) were more frequently by endovascular (84%) than surgical means (16%).

Inter-rater agreement for the 3 choices of follow-up management was substantial ($\alpha_K=0.64$; 95%CI, 0.52–0.72 with 3 choices; $\alpha_K =0.71$; 95%CI, 0.60–0.79 after dichotomization into follow-up or retreatment). Agreement was similar for clipped ($\alpha_K=0.65$; 95%CI, 0.45–0.76) and coiled aneurysms ($\alpha_K=0.58$; 95%CI, 0.40–0.70), for senior raters ($\alpha_K=0.69$; 95%CI, 0.57–0.78) and junior raters ($\alpha_K=0.58$; 95%CI, 0.48–0.66), and between subspecialties. Core lab readers had almost perfect agreement ($\alpha_K=0.80$; 95%CI, 0.70–0.88) (**Table 3**). The mean overall intra-rater agreement regarding follow-up was substantial ($\alpha_K=0.77\pm0.09$), and again did not vary according to years of experience or training background (**Online Resource 7**).

Table 3. Inter-rater agreement for the clinical follow-up management (3-grade and dichotomized) according to aneurysm treatment, years of experience and training background

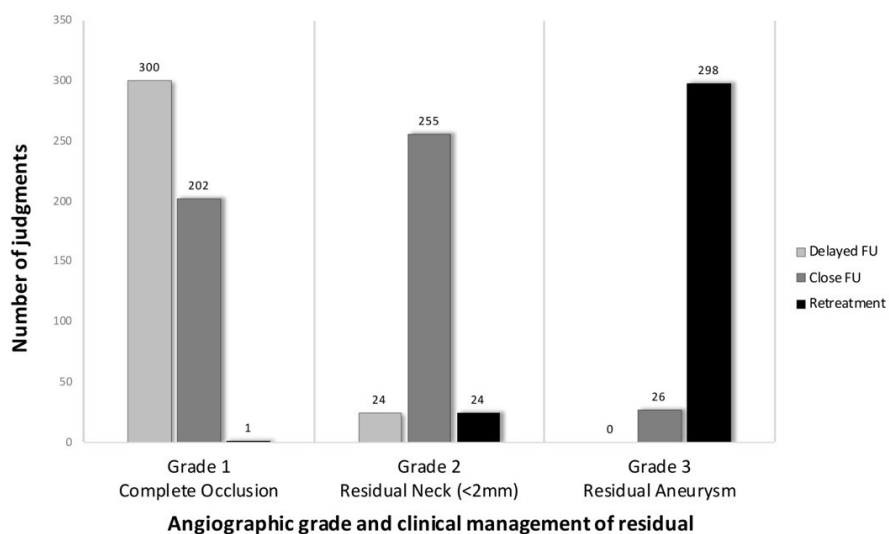
| | Inter-rater agreement ($n_{\text{Raters}} =19$) | |
|-------------------|---|-------------------------|
| | 3-grade (1 vs 2 vs 3) | Dichotomized (1+2 vs 3) |
| Overall | 0.64 (0.52 – 0.72) | 0.71 (0.60 – 0.79) |
| Treatment | | |
| Surgical | 0.65 (0.45 – 0.76) | 0.75 (0.61 – 0.86) |
| Endovascular | 0.58 (0.40 – 0.70) | 0.65 (0.47 – 0.79) |
| Experience | | |
| Junior (0-10 yrs) | 0.58 (0.48 – 0.66) | 0.63 (0.52 – 0.73) |
| Senior (>10 yrs) | 0.69 (0.57 – 0.78) | 0.77 (0.65 – 0.87) |
| Background | | |
| Core Lab | 0.80 (0.70 – 0.88) | 0.87 (0.75 – 0.96) |
| INR | 0.65 (0.51 – 0.75) | 0.76 (0.65 – 0.87) |
| DNR | 0.57 (0.32 – 0.74) | 0.68 (0.43 – 0.88) |
| NSX | 0.68 (0.56 – 0.76) | 0.61 (0.45 – 0.74) |
| INL | 0.54 (0.38 – 0.66) | 0.67 (0.50 – 0.82) |

Data displayed as Krippendorff's α (α_K) (95% Confidence Interval) for ordinal 3-grade and dichotomized clinical management. Clinical management grades: 1: Delayed FU (3-5 years, or none at all); 2: Close FU (6-18 months); 3: Retreatment (endovascular or surgical). INR: Interventional neuroradiology; DNR: Diagnostic neuroradiology; NSX: Neurosurgery; INL: Interventional neurology.

Relationship between angiographic results and clinical management

For the theoretical ruptured aneurysm patient, raters had a strong tendency to opt for delayed follow-up with grade 1 (complete) occlusions, close follow-up for grade 2, and immediate retreatment for grade 3 aneurysm remnants (**Figure 3**). However, choices were not equivalent for clipped and coiled aneurysms: clipped grade 1 aneurysms were more likely to be managed with delayed follow-up, while coiled grade 1 aneurysms were more closely followed ($p<0.001$) (**Online Resource 8, Figure 8A**). This asymmetry was also seen for grade 2 aneurysm remnants ($p=0.03$). Recommended management for grade 3 aneurysm residuals did not differ according to the initial type of treatment ($p=0.06$). Rater training background did not seem to make a difference. Individual raters all had a significant association ($p<0.001$) between the choice of grade of residual (i.e. complete occlusion, residual neck less than 2 mm, or residual aneurysm) and clinical management (delayed follow-up, close follow-up or immediate retreatment). This correlation was strong for all raters (mean Cramer's V of 0.80 ± 0.12) (**Online Resource 8, Table 8A**). As for the angiographic results of aneurysms which were actually retreated in real life ($n=17$), the vast majority of raters graded them as residual aneurysms (grade 3) and opted for a retreatment (**Online Resource 9**).

Figure 3. Total number of follow-up management choices ($n=1130$) per chosen grade of aneurysm residuum



Legend: A judgment is defined as a rater's choice of grade and clinical follow-up management for a selected treated aneurysm. FU: Follow-up.

DISCUSSION

The two systematic reviews showed substantial variability in the reporting and classifications of angiographic results of aneurysm treatments. Scales were specifically applied to one type of treatment using one imaging modality. Most grading scales had not been evaluated for reliability; when they were, the number of raters was generally too small (2 or 3) for reliability to be generalizable. The end result is that we found that the angiographic results of aneurysm treatments published in our literature cannot be validly compared.

The classification we propose proved to be reliable and reproducible among various clinicians of diverse backgrounds and expertise regarding patients treated with clipping or coiling. This result contrasts with previous studies where reliability could only achieve a substantial level when classification systems were dichotomized or used by expert core lab raters [16,18]. This better reproducibility was obtained by defining residual necks in a more precise fashion (<2mm). This 2mm threshold was not meant to be precisely measured. A larger value (such as 3mm) was felt to be too permissive, while 1mm would be difficult to apply in practice given the limitations of vascular imaging technologies in the presence of metallic foreign bodies such as clips or coils. This arbitrary cut-off may be intuitively problematic for small aneurysms (< 4mm for example). In addition, on an individual basis, we do not expect clinicians to evaluate or manage a 3mm residuum the same way for initial aneurysms that measure 4 or 24 mm in diameter. This shortcoming may be an acceptable consequence of a classification system that is repeatable for most patients treated with clipping or coiling when rated by observers of various backgrounds and expertise. The merit of this classification is that it could allow comparisons between surgical clipping and endovascular coiling in randomized trials, and also permit comparisons being made between future publications.

The 3 categories of the proposed scale were shown to be clinically meaningful, as there existed a strong correlation between the grade of occlusion and clinical follow-up management selected

by each rater, whether they had a surgical or endovascular training background. However, the clinical meaning of a complete occlusion (grade 1) or a residual neck (grade 2) differed depending on whether the patient had been treated with surgery or with coiling. This finding may be in accordance with the widely held beliefs of many practitioners, but could be problematic if angiographic results are to serve as endpoints for randomized trials that compare surgical and endovascular treatments. This contrast between clipped and coiled patients was not true for residual aneurysms (grade 3), suggesting that this grade may be the appropriate cut-off for angiographic results to serve as a surrogate outcome measure for comparing clipping to coiling [4,12,14]. This concept is further reinforced by the high agreement between raters for cases which were actually retreated in real life, the vast majority of which were rated to be residual aneurysms (grade 3) with retreatment recommended (**Online Resource 9**). This finding seems to confirm a recent publication linking angiographic residual aneurysms with clinical outcomes such as retreatments or rebleeding [29].

Our study has several limitations. First, although we tried to include a diversity of cases representative of real practice, case selection remained artificial and arbitrary. Results might have been different with a different selection of treated aneurysms. We did not construct the portfolio using a random sample, because while it may have preserved statistical inferences to the population of interest, a random sample from a routine case series would have included few residual aneurysms and few re-treatments (lower than 5-10%). Using small proportions increases the risk of paradoxical results when reporting kappa indices [26,27,30-32]. The context of evaluation also differed from normal practice, and we only provided selected angiographic projections. Access to the multiple angiographic series on a PACS system would have been more realistic and might have introduced more variability. However, a previous study showed similar results when raters had access to all series on a PACS system or when raters reviewed only selected images [18]. Another research design choice that weakens generalizability to normal practice is that raters were artificially asked to consider the 'same ruptured aneurysm patient' to study the clinical significance of the three angiographic grades in isolation from other clinical factors that could influence clinical decisions. The endovascular patients in the portfolio only included patients who had been treated with coil embolization. Whether the classification we

propose would show the same reliability if other devices, such as stents, flow diverters, or intrasaccular flow diverters had been used, remains to be studied. A common classification system that could apply to all treatments is needed if we are to reliably compare results and identify best practice [8]. Finally, we only evaluated reliability using catheter angiography. Non-invasive vascular imaging modalities are increasingly used to follow aneurysm patients. An additional problem in comparing results is that patients treated with surgical clipping are commonly followed by CTA, while patients treated with coiling are commonly followed by MRA. The 2mm definition of a residual neck may be found to be particularly problematic for aneurysms occluded with multiple clips when followed by CTA due to artifacts. Whether the classification we propose will turn out to be reliable when applied to CTA of clipped or MRA of coiled aneurysms remains to be studied.

CONCLUSION

A simple classification system to grade post-treatment angiographic results was shown to be reliable and clinically relevant for aneurysm patients treated by clipping or coiling. This classification could be used to adjudicate results of comparative trials as well as to standardize the reporting of clipped or coiled aneurysms.

REFERENCES

1. Macdonald RL, Schweizer TA (2017) Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 389 (10069):655-666. doi:10.1016/S0140-6736(16)30668-7
2. Johnston SC, Dowd CF, Higashida RT, Lawton MT, Duckwiler GR, Gress DR et al. (2008) Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) study. *Stroke* 39 (1):120-125. doi:10.1161/STROKEAHA.107.495747
3. White PM, Lewis SC, Nahser H, Sellar RJ, Goddard T, Gholkar A et al. (2008) HydroCoil Endovascular Aneurysm Occlusion and Packing Study (HELPS trial): procedural safety and operator-assessed efficacy results. *AJNR Am J Neuroradiol* 29 (2):217-223. doi:10.3174/ajnr.A0936
4. Darsaut TE, Findlay JM, Raymond J, Group CC (2011) The design of the Canadian UnRuptured Endovascular versus Surgery (CURES) trial. *Can J Neurol Sci* 38 (2):236-241. doi:10.1017/s0317167100011392
5. Raymond J, Roy D, White PM, Fiorella D, Chapot R, Bracard S et al. (2008) A Randomized Trial Comparing Platinum and Hydrogel-coated Coils in Patients Prone to Recurrence after Endovascular Treatment (The PRET Trial). *Interv Neuroradiol* 14 (1):73-83. doi:10.1177/159101990801400110
6. Becske T, Kallmes DF, Saatci I, McDougall CG, Szikora I, Lanzino G et al. (2013) Pipeline for uncoilable or failed aneurysms: results from a multicenter clinical trial. *Radiology* 267 (3):858-868. doi:10.1148/radiol.13120099
7. Pierot L, Moret J, Barreau X, Szikora I, Herbreteau D, Turjman F et al. (2018) Safety and efficacy of aneurysm treatment with WEB in the cumulative population of three prospective, multicenter series. *J Neurointerv Surg* 10 (6):553-559. doi:10.1136/neurintsurg-2017-013448
8. Darsaut TE, Chapot R, Raymond J (2020) Changing the Rules of the Game: The Problem of Surrogate Angiographic Outcomes in the Evaluation of Aneurysm Treatments. *AJNR Am J Neuroradiol*. doi:10.3174/ajnr.A6825

9. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA et al. (2005) International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 366 (9488):809-817. doi:10.1016/S0140-6736(05)67214-5
10. Burkhardt JK, Chua MHJ, Weiss M, Do ASS, Winkler EA, Lawton MT (2017) Risk of Aneurysm Residual Regrowth, Recurrence, and de Novo Aneurysm Formation After Microsurgical Clip Occlusion Based on Follow-up with Catheter Angiography. *World Neurosurg* 106:74-84. doi:10.1016/j.wneu.2017.06.110
11. Kotowski M, Farzin B, Fahed R, Guilbert F, Chagnon M, Darsaut TE et al. (2019) Residual Cerebral Aneurysms After Microsurgical Clipping: A New Scale, an Agreement Study, and a Systematic Review of the Literature. *World Neurosurg* 121:e302-e321. doi:10.1016/j.wneu.2018.09.100
12. Darsaut TE, Jack AS, Kerr RS, Raymond J (2013) International Subarachnoid Aneurysm Trial - ISAT part II: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 14:156. doi:10.1186/1745-6215-14-156
13. Darsaut TE, Findlay JM, Magro E, Kotowski M, Roy D, Weill A et al. (2017) Surgical clipping or endovascular coiling for unruptured intracranial aneurysms: a pragmatic randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88 (8):663-668. doi:10.1136/jnnp-2016-315433
14. Darsaut TE, Desal H, Cognard C, Januel AC, Bourcier R, Boulouis G et al. (2020) Comprehensive Aneurysm Management (CAM): An All-Inclusive Care Trial for Unruptured Intracranial Aneurysms. *World Neurosurg* 141:e770-e777. doi:10.1016/j.wneu.2020.06.018
15. Cloft HJ, Kallmes DF (2011) Scaling back on scales with a scale of scales. *AJNR Am J Neuroradiol* 32 (2):219-220. doi:10.3174/ajnr.A2432
16. Tollard E, Darsaut TE, Bing F, Guilbert F, Gevry G, Raymond J (2012) Outcomes of endovascular treatments of aneurysms: observer variability and implications for interpreting case series and planning randomized trials. *AJNR Am J Neuroradiol* 33 (4):626-631. doi:10.3174/ajnr.A2848

17. Ernst M, Yoo AJ, Kriston L, Schonfeld MH, Vettorazzi E, Fiehler J (2015) Is visual evaluation of aneurysm coiling a reliable study end point? Systematic review and meta-analysis. *Stroke* 46 (6):1574-1581. doi:10.1161/STROKEAHA.114.008513
18. Jamali S, Fahed R, Gentric JC, Letourneau-Guillon L, Raoult H, Bing F et al. (2016) Inter- and Intrarater Agreement on the Outcome of Endovascular Treatment of Aneurysms Using MRA. *AJNR Am J Neuroradiol* 37 (5):879-884. doi:10.3174/ajnr.A4609
19. Raymond J, Roy D, Bojanowski M, Moumdjian R, L'Esperance G (1997) Endovascular treatment of acutely ruptured and unruptured aneurysms of the basilar bifurcation. *J Neurosurg* 86 (2):211-219. doi:10.3171/jns.1997.86.2.0211
20. Roy D, Milot G, Raymond J (2001) Endovascular treatment of unruptured aneurysms. *Stroke* 32 (9):1998-2004. doi:10.1161/hs0901.095600
21. Raymond J, Guilbert F, Weill A, Georganos SA, Juravsky L, Lambert A et al. (2003) Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke* 34 (6):1398-1403. doi:10.1161/01.STR.0000073841.88563.E9
22. Kottner J, Audige L, Brorson S, Donner A, Gajewski BJ, Hrobjartsson A et al. (2011) Guidelines for Reporting Reliability and Agreement Studies (GRRAS) were proposed. *J Clin Epidemiol* 64 (1):96-106. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.03.002
23. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 6 (7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097
24. Donner A, Rotondi MA (2010) Sample size requirements for interval estimation of the kappa statistic for interobserver agreement studies with a binary outcome and multiple raters. *Int J Biostat* 6 (1):Article 31. doi:10.2202/1557-4679.1275
25. Fahed R, Darsaut TE, Farzin B, Chagnon M, Raymond J (2020) Measuring clinical uncertainty and equipoise by applying the agreement study methodology to patient management decisions. *BMC Med Res Methodol* 20 (1):214. doi:10.1186/s12874-020-01095-8

26. Feinstein AR, Cicchetti DV (1990) High agreement but low kappa: I. The problems of two paradoxes. *J Clin Epidemiol* 43 (6):543-549. doi:10.1016/0895-4356(90)90158-l
27. Cicchetti DV, Feinstein AR (1990) High agreement but low kappa: II. Resolving the paradoxes. *J Clin Epidemiol* 43 (6):551-558. doi:10.1016/0895-4356(90)90159-m
28. Landis JR, Koch GG (1977) The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33 (1):159-174
29. McDougall CG, Johnston SC, Hetts SW, Gholkar A, Barnwell SL, Vazquez Suarez JC et al. (2020) Five-year results of randomized bioactive versus bare metal coils in the treatment of intracranial aneurysms: the Matrix and Platinum Science (MAPS) Trial. *J Neurointerv Surg*. doi:10.1136/neurintsurg-2020-016906
30. Byrt T, Bishop J, Carlin JB (1993) Bias, prevalence and kappa. *J Clin Epidemiol* 46 (5):423-429. doi:10.1016/0895-4356(93)90018-v
31. Quarfoot A, Levine RA (2016) How Robust Are Multirater Interrater Reliability Indices to Changes in Frequency Distribution? *The American Statistician* 70 (4):373-384. doi:10.1080/00031305.2016.1141708
32. Gwet KL (2014) The Kappa Coefficient and Its Paradoxes. In: *Handbook of Inter-Rater Reliability: The Definitive Guide to Measuring The Extent of Agreement Among Raters*. 4th edn. Advanced Analytics, LLC, Gaithersburg, MD, pp 57-62.

Chapitre 5 – Non-invasive angiographic results of clipped or coiled intracranial aneurysms: an inter and intra-observer reliability study²³

Anass Benomar¹, Behzad Farzin¹, Guylaine Gevry¹, William Boisseau¹, Daniel Roy¹, Alain Weill¹, Daniela Iancu¹, François Guilbert¹, Laurent Létourneau-Guillon¹, Grégory Jacquin², Chiraz Chaalala³, Michel W Bojanowski³, Moujahed Labidi³, Robert Fahed⁴, David Volders⁵, Thanh N Nguyen⁶, Jean-Christophe Gentric⁷, Elsa Magro⁸, Grégoire Boulouis⁹, Géraud Forestier¹⁰, Jean-François Hak¹¹, Jimmy S Ghostine¹², Zul Kaderali¹³, Jai JS Shankar¹⁴, Marc Kotowski¹⁵, Tim E Darsaut¹⁶, Jean Raymond¹.

Affiliations:

1. Department of Radiology, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montreal, QC, Canada
2. Department of Medicine, Division of Neurology, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montreal, QC, Canada
3. Division of Neurosurgery, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montreal, QC, Canada
4. Division of Neurology, The Ottawa Hospital, Ottawa, ON, Canada
5. Department of Diagnostic Radiology, Queen Elizabeth II Health Sciences Centre, Halifax, NS, Canada
6. Department of Neurology, Neurosurgery, and Radiology, Boston Medical Center, Boston, MA, USA
7. Department of interventional neuroradiology, Hôpital de la Cavale Blanche, CHRU de Brest, Brest, France
8. Department of neurosurgery, Hôpital de la Cavale Blanche, CHRU de Brest, Brest, France
9. Department of neuroradiology, CHRU Tours, Tours, France
10. Department of neuroradiology, University Hospital of Limoges, Limoges, France
11. Department of Medical Imaging, University Hospital Timone APHM, Marseille, France.
12. Department of radiology, Jean-Talon Hospital, Montreal, QC, Canada
13. Section of Neurosurgery, Health Sciences Centre, Winnipeg, MB, Canada
14. Department of radiology, Health Sciences Centre, Winnipeg, MB, Canada
15. Department of neurosurgery, Hôpital de la Providence, Neuchâtel, Switzerland
16. Department of Surgery, Division of Neurosurgery, Walter C. Mackenzie Health Sciences Centre, University of Alberta Hospital, Edmonton, AB, Canada

²³ Version de l'article acceptée pour publication à *AJNR*, avant la mise en page finale. Lien vers l'article publié : <https://doi.org/10.3174/ajnr.A7236> © AJNR. Matériel supplémentaire disponible à l'annexe 4 du mémoire.

ABSTRACT

Background and Purpose: Non-invasive angiography is commonly used to assess the outcome of surgical or endovascular treatments of intracranial aneurysms in clinical series or randomized trials. We sought to assess whether a standardized 3-grade classification system could reliably be used to compare CTA and MRA results of both treatments.

Materials and Methods: An electronic portfolio composed of CTAs of 30 clipped and MRAs of 30 coiled aneurysms was independently evaluated by 24 raters of diverse experience and training backgrounds. Twenty raters performed a second evaluation one month later. Raters were asked which angiographic grade and management decision (retreatment; close or long-term follow-up) would be most appropriate for each case. Agreement was analyzed using Krippendorff's α (α_K) statistics and the relationship between angiographic grade and clinical management choice using Fisher's exact and Cramer's V tests.

Results: Inter-rater agreement was substantial ($\alpha_K=0.63$, 95%CI: 0.55 – 0.70): results were slightly better for MRA results of coiling ($\alpha_K=0.69$, 95%CI: 0.56 – 0.76), than for CTA results of clipping ($\alpha_K=0.58$, 95%CI: 0.44 – 0.69). Intra-rater agreement was substantial to almost perfect. Inter-rater agreement regarding clinical management was moderate for both clipped ($\alpha_K=0.49$, 95%CI: 0.32 – 0.61) and coiled subgroups ($\alpha_K=0.47$, 95%CI: 0.34 – 0.54). Choice of clinical management was strongly associated with size of residual (Cramer's V= 0.77±0.14), but complete occlusions (grade 1) were followed more closely after coiling than after clipping (P=0.01).

Conclusion: A standardized 3-grade scale was found to be a reliable and clinically meaningful tool to compare results of clipping and coiling of aneurysms using CTA or MRA.

Abbreviation key: α_K = Krippendorff's Alpha

INTRODUCTION

The main goal of intracranial aneurysm treatments is to prevent ruptures or rebleeding. However, because such events may be devastating, many clinicians verify angiographic results to determine the success of therapy in each patient¹⁻³. Ruptures or rebleeding are relatively infrequent. For this reason, angiographic results are often selected as outcome measures in clinical trials comparing aneurysm treatments⁴⁻⁸. However, the repeatability of angiographic outcome measures must be verified prior to widespread use.

Catheter angiography, the gold standard to diagnose aneurysms and to assess the results of treatment, has increasingly been replaced by non-invasive CTA and MRA in the last decades^{9,10}. One problem is that non-invasive angiographic modalities are used differently depending on treatments: surgically managed patients are often followed by CTA, while patients treated with coils are more often followed by MRA^{9,10}. When judging the comparative success of therapy in clinical reports, it would seem that comparing CTA results of clipping with MRA results of coiling would be problematic, given the different diagnostic accuracies of the two modalities^{11,12}. This problem is particularly relevant for clinical trials: we cannot require a catheter angiogram solely for the purposes of the study when safer, non-invasive tests clinically suffice for most patients¹³. The problem is compounded by the proliferation of grading scales, many which are tailored to various devices and treatment modalities^{3,14,15}. A standardized method of reporting angiographic results that would facilitate comparisons between treatments and imaging modalities is needed.

A simple, 3-grade classification for the adjudication of results of clipped and coiled aneurysms has previously shown to be reproducible when applied to catheter angiography¹⁵. The questions that remained unanswered after a systematic review¹⁵ and that we sought to address in this work were: 1) Can the same angiographic classification system be used to evaluate CTA results of clipping and MRA results of coiling? 2) Are results repeatable when judged by various raters? 3) Does the grade of occlusion obtained by clipping and assessed by CTA or by coiling and assessed by MRA have the same meaning in terms of clinical management?

MATERIAL AND METHODS

This paper was written in accordance with the Guidelines for Reporting Reliability and Agreement Studies (GRRAS)¹⁶.

Patient selection

An electronic portfolio of 30 clipped and 30 coiled aneurysms was constructed. For each treatment modality, we aimed to include a wide spectrum of patients, with a balanced ratio (1:1:1) of completely occluded, residual aneurysms and grey zone cases to minimize the paradoxes of Kappa statistics^{17,18}. The number of patients per treatment group was estimated to be sufficient (>24) according to recommendations^{19,20}. For each patient, a high-definition video of the axial MRA or CTA sequences of the coiled or clipped aneurysm was provided. Patients, ruptured and unruptured, were selected from the clinical series of one tertiary care center (Centre Hospitalier de l'Université de Montréal). Patient and aneurysm characteristics are summarized in **Table 1**.

Table 1. Characteristics of patients and aneurysms included in the portfolio

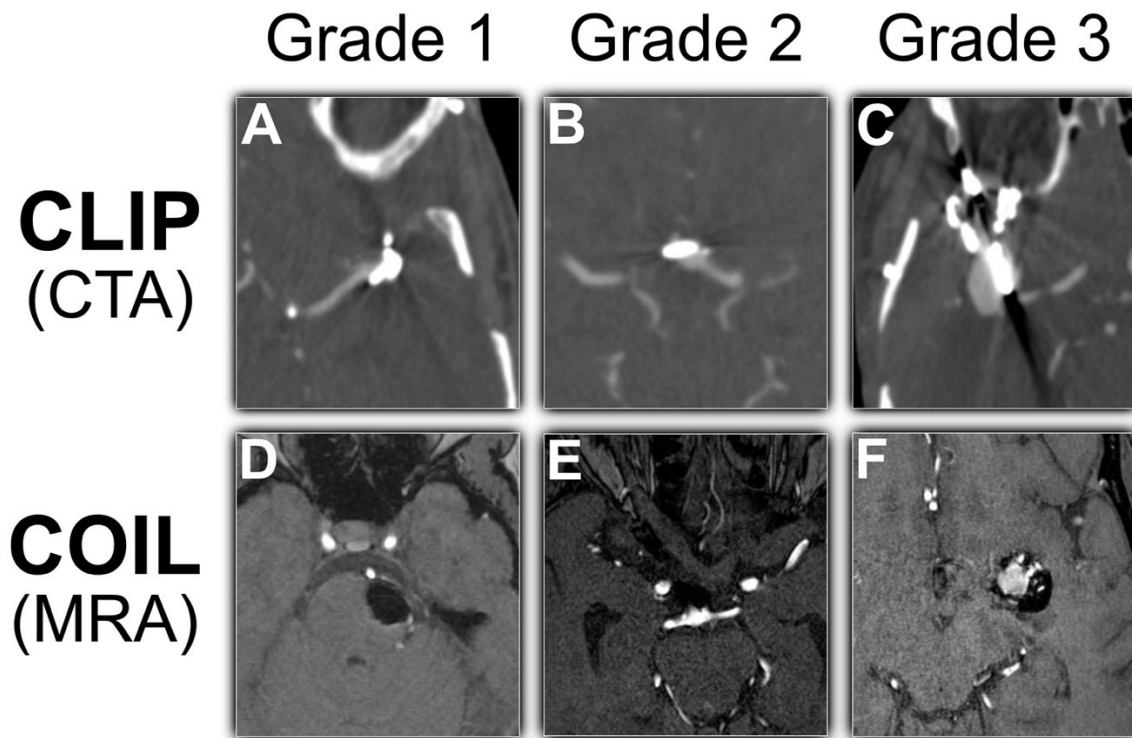
| Characteristics | Clipped (n=30) | Coiled (n=30) | Total (n=60) |
|----------------------|----------------|---------------|---------------|
| Women | 24 (80%) | 22 (73%) | 46 (77%) |
| Age (yr) | 54.5 ± 10.4 | 51.1 ± 13.0 | 52.8 ± 11.8 |
| Ruptured aneurysms | 15 (50%) | 20 (67%) | 35 (58%) |
| Retreated aneurysms | 4 (13%) | 6 (20%) | 10 (17%) |
| Anterior circulation | 28 (93%) | 19 (63%) | 47 (78%) |
| Aneurysm size (mm) | 11.0 (2 - 27) | 9.7 (3 - 30) | 10.4 (2 - 30) |
| Wide neck (>4mm) | 17 (56%) | 14 (47%) | 31 (52%) |

Data displayed as n (%), mean ± SD, or mean (min-max).

Grading scale

The grading scale is a variant of the Raymond-Roy classification²¹. Categories of the standardized 3-grade classification system included: 1, complete occlusion; 2, residual neck (defined as less than 2mm using visual estimation); and 3, residual aneurysm¹⁵ (**Figure 1**). Raters were not trained for the use of this classification system prior to their assessment.

Figure 1. Illustrative cases from the portfolio of CTA clipped or MRA coiled aneurysms for each grade.



A (left MCA), **B** (ACoA), and **C** (right MCA) are CTA examples of clipped aneurysms, while **D** (left SCA), **E** (basilar tip) and **F** (left MCA) are MRA examples of coiled aneurysms. Grade 1 (**A,D**): Complete Occlusion; Grade 2 (**B,E**): Residual Neck (less than 2 mm using visual estimation only); Grade 3 (**C,F**): Residual Aneurysm.

Raters

Thirty-two clinicians were invited to participate; 24 (75%) raters (11 interventional neuroradiologists, 7 neurosurgeons, 4 interventional neurologists and 2 diagnostic neuroradiologists) from 4 different countries accepted. Twenty raters agreed to perform a second evaluation of the cases in a permuted order at least one month later. There were 10 senior raters with more than 10 years of experience. Two of the interventional neuroradiologists had past experience as core lab reviewers. Rater characteristics are shown in **Online Table 1 (Annex 4)**.

Agreement study

An electronic survey was created and sent to the raters using the REDCap online database manager hosted at the Centre Hospitalier de l'Université de Montréal^{22,23}. For each of the 60 cases, raters were asked to assess the grade of occlusion, and to choose the most appropriate clinical management assuming all angiographic results concerned a ruptured aneurysm in a 65 year-old patient with a good outcome and no other medical problems. Possible options were: 'Follow-up imaging in 3 to 5 years (or none at all)'; 'close follow-up (6-18 months)'; and 'immediate retreatment by endovascular means'; or 'immediate retreatment by surgical means'. The last two choices were then merged as 'immediate retreatment (either by surgical or endovascular means)'. Clinically meaningful differences were also assessed for all cases and were defined, in accordance with McDonald et al.²⁴, as cases for which at least one rater recommended follow-up (close or delayed) and one other rater recommended retreatment (surgical or endovascular).

Statistical analysis

All calculations were performed using R 3.5.3 software (R Core Team, Vienna, Austria). Inter- and intra-rater agreements for the grading scale and for the clinical management choices were estimated using Krippendorff's α (α_K) statistics, and the 95% confidence intervals determined using 1000 bootstrap iterations. Interpretation of α_K values was given in accordance to Landis and Koch²⁵. Comparisons of proportions of ratings between pre-specified aneurysm and rater subgroups, as well as the strength of association between the raters' angiographic verdict and the management of the patient, were evaluated using Fisher's exact test followed by a Cramer's V test, with a significance threshold of 0.05.

RESULTS

Grading scale

The number of aneurysms judged to be completely occluded (grade 1) by various raters varied between 10 (17%) and 36 (60%). Similarly, residual aneurysms (grade 3) were judged to be present in 11 (18%) to 36 (60%) of patients. Perfect agreement among all 24 raters was found in

7/60 (12%) patients, or in 22/60 (37%) after dichotomization of the scale into absence or presence of a residual aneurysm (grade 1+2 vs. 3). The distribution of angiographic verdicts differed between clipped and coiled aneurysms ($P= 0.01$): clipped aneurysms were more often judged to be completely occluded, coiled aneurysms were more often judged to harbor residual necks, while residual aneurysms were similarly allocated (**Online Figure 1**).

Overall inter-rater agreement of the grading scale for all raters and all patients was substantial ($\alpha_k= 0.63$, 95%CI, 0.55 – 0.70). When treatment and imaging modality were considered separately, agreement was substantial for coiled aneurysms followed by MRA ($\alpha_k= 0.69$, 95%CI, 0.56 – 0.76), and moderate for clipped aneurysms followed by CTA ($\alpha_k= 0.58$; 95%CI, 0.44 – 0.69), yet with overlapping confidence intervals. Better agreement for coiled cases assessed by MRA than clipped aneurysms assessed by CTA was also a trend for all rater subgroups. Senior raters performed no better than juniors, and training background had no effect (**Table 2**).

Individual intra-rater agreements were at least substantial for all raters and varied between 0.66 and 0.89. There were no significant differences between the mean intra-rater agreements of the subgroups defined according to experience or training background. (**Online Tables 2 & 3**).

Table 2. Inter-rater agreement for the grading scale.

| | CTA - Surgical (n=30) | MRA - Endovascular (n=30) | Total (n=60) |
|-------------------------|--------------------------|------------------------------|--------------------|
| Overall | 0.58 (0.44 – 0.69) | 0.69 (0.56 – 0.76) | 0.63 (0.55 – 0.70) |
| Experience | | | |
| Junior (0-10 yrs; n=14) | 0.59 (0.43 – 0.72) | 0.68 (0.56 – 0.76) | 0.64 (0.54 – 0.71) |
| Senior (>10 yrs; n=10) | 0.56 (0.40 – 0.68) | 0.69 (0.55 – 0.77) | 0.62 (0.52 – 0.69) |
| Background | | | |
| Core Lab (n=2) | 0.74 (0.54 – 0.87) | 0.81 (0.63 – 0.91) | 0.77 (0.64 – 0.86) |
| INR (n=11) | 0.54 (0.38 – 0.68) | 0.65 (0.53 – 0.74) | 0.60 (0.50 – 0.68) |
| DNR (n=2) | 0.58 (0.23 – 0.80) | 0.87 (0.72 – 0.97) | 0.73 (0.55 – 0.85) |
| NSX (n=7) | 0.67 (0.54 – 0.77) | 0.71 (0.56 – 0.81) | 0.69 (0.59 – 0.76) |
| INL (n=4) | 0.53 (0.30 – 0.71) | 0.72 (0.57 – 0.82) | 0.63 (0.50 – 0.73) |

Data displayed as Krippendorff's α (α_k) (95% Confidence Interval) for ordinal 3-grade classification. Classification grades: 1, Complete occlusion; 2, Residual neck (<2mm); 3, Residual aneurysm. INR: Interventional neuroradiology; DNR: Diagnostic neuroradiology; NSX: Neurosurgery; INL: Interventional Neurology.

Clinical management

After dichotomization of the clinical management into follow-up or immediate retreatment (options 1-2 vs. 3), perfect agreement among all 24 raters was reached in 23/60 (38%) cases. The number of cases for which delayed follow-up imaging was chosen ranged from 0 (0%) to 36 (60%); those with close follow-up from 12 (20%) to 53 (88%); and those with immediate retreatment from 7 (12%) to 26 (43%) out of 60 cases, depending on the rater. 65% of cases (39/60) had a clinically meaningful difference in choice of recommended management. Retreatments (n=345 judgments out of 1440) were more frequently endovascular than surgical (92%; n=317/345), a preference shown by both clippers (88%) and coilers (95%).

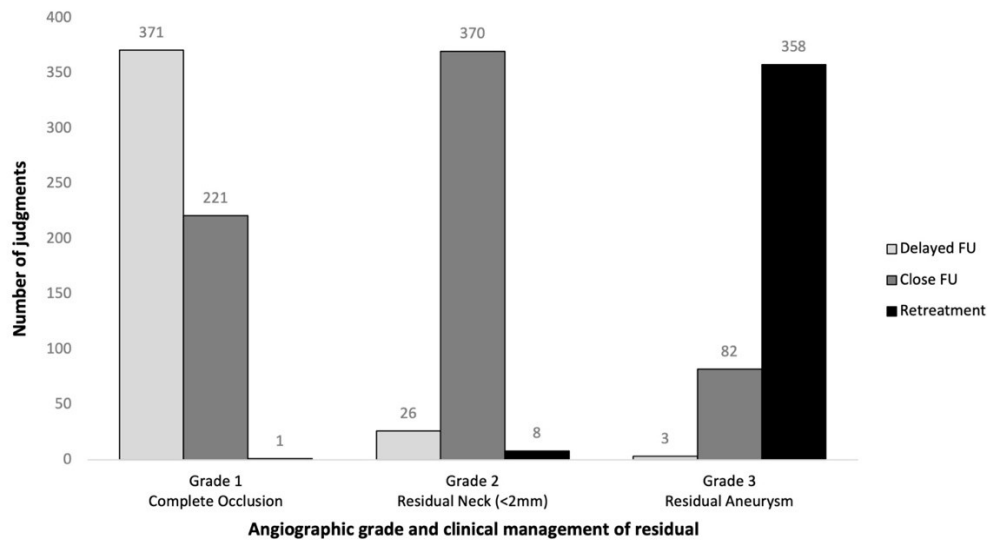
Inter-rater agreement for the 3 clinical options (1, delayed follow-up; 2, close follow-up; 3, immediate retreatment) was moderate for both clipped ($\alpha_K=0.49$; 95%CI, 0.32 – 0.61) and coiled aneurysm subgroups ($\alpha_K=0.47$; 95%CI, 0.34 – 0.54), and was so regardless of years of experience. Raters with core lab experience (n=2) were the only raters who substantially agreed for clipped ($\alpha_K=0.75$; 95%CI, 0.55 – 0.88) and coiled ($\alpha_K=0.67$; 95%CI, 0.38 – 0.87) subgroups (**Online Table 4**).

Individual intra-rater agreement ranged from fair ($\alpha_K=0.31$; 95%CI, 0.06 – 0.51) to almost perfect ($\alpha_K=0.88$, 95%CI, 0.78 – 0.96). The mean overall intra-rater agreement was substantial ($\alpha_K=0.68 \pm 0.14$) and did not change significantly according to rater background or experience (**Online Tables 5 & 6**).

Relationship between angiographic results and clinical management

Raters generally selected delayed follow-up imaging for aneurysms they graded completely occluded (63% of all grade 1 choices; n=371/593), to closely follow-up those graded as residual necks (92% of all grade 2 choices; n=370/404), and to retreat those graded as residual aneurysms (81% of all grade 3 choices; n=358/443) ($p<0.001$) (**Figure 2**). Clinical management differed significantly between treatment groups: retreatments were similar, but coiled aneurysms were selected for closer follow-up than clipped aneurysms ($P<0.001$) (**Online Figures 2-4**). Finally, for each and every rater, a strong association ($p<0.01$) was found between angiographic results and clinical management, with a mean Cramer's V of 0.77 ± 0.14 (**Online Tables 7 & 8**).

Figure 2. Total number of follow-up management choices (n=1440) per chosen grade of aneurysm residuum



A choice, or judgment, is defined as a rater's choice of grade and clinical follow-up management for a selected treated aneurysm. FU: Follow-up.

DISCUSSION

Many scales have been proposed to grade angiographic results of various aneurysm treatments, but a previous review has shown that few have proven to be reliable, and none have previously attempted to evaluate multiple treatment or imaging modalities at the same time¹⁵. Yet, a common language is needed to share experiences and to meaningfully compare outcomes of various treatments assessed by various non-invasive angiographic modalities. Verifying the reliability of treatment outcome measures is important, if we are to learn and progress from clinical experience or using randomized trials.

In the present work, we demonstrated variability within and between raters in adjudicating angiographic results of clipping or coiling using CTA or MRA. Perhaps unsurprisingly, agreement was, for many rater and aneurysm subgroups, less concordant than when results were assessed using catheter angiography^{15,26-28}. Even if inter-rater agreement was suboptimal, the substantial level of agreement achieved overall between raters, regardless of treatment or imaging modality,

and regardless of experience or background, is somewhat reassuring. Furthermore, intra-rater agreement was at least substantial for all raters.

MRA follow-up of coiled aneurysms has previously been shown to be sensitive and specific to detect aneurysm remnants and recurrences as compared to DSA^{11,29}. CTA of clipped aneurysms has generally not been as accurate as compared to catheter angiography, especially for small aneurysms, when multiple clips were used, on small parent vessels, or when the aneurysm was in the vicinity of bony structures^{12,30-32}. These same technical limitations may explain the trend towards lower agreement for clipped aneurysm subgroups assessed by CTA as compared to coiled aneurysms assessed by MRA.

The exact same angiographic result, obtained by one or the other treatment modality, may not have the same clinical significance in terms of clinical management. This is why we attempted to verify the clinical pertinence of the angiographic verdict of each rater for each case, assuming the angiographic result concerned the same patient. Inter-rater agreement regarding the clinical management of the hypothetical case with various angiographic results was only moderate overall. This finding is not so surprising when one considers that this measure combines both disagreement in the assessment of angiographic results and disagreement in the clinical management of the same adjudicated residua. When intra-rater agreements are compared, more variability is introduced at the level of clinical decisions than at the time of the angiographic verdict (**Online Tables 2 & 5**). Divergence in clinical management may be explained by the diversity of raters from different specialties, hospitals and countries, who may apply different follow-up protocols. This may also explain the relatively high number of cases with clinically meaningful differences in the management decisions (65%), which is comparable to previous studies²⁴. Another important observation is the apparent different clinical meaning of a complete occlusion documented by CTA post-clipping as compared to a complete occlusion demonstrated by MRA post-coiling: Raters seemed more confident to opt for delayed follow-up when aneurysms were completely clipped, while being often inclined to follow completely coiled aneurysms more closely (**Online Figures 3 & 4**). This has also previously been observed with catheter angiography results¹⁵. If the clinical meaning of grade 1 angiographic result differs when it is obtained by CTA on clipped aneurysms or by MRA on coiled aneurysms, by contrast, the

allocation of a residual aneurysm had a more reliable clinical meaning, at least in terms of retreatments, no matter the imaging or treatment modality (**Online Figures 1 & 2**). Given the inherent pitfalls of using a surrogate angiographic outcome measure, the impossibility of blinding assessors to the treatment received, and the variability in the clinical significance of complete occlusions (grade 1) and residual necks (grade 2) shown in the present study, we believe that the ‘harder outcome’, the residual aneurysm category (grade 3), as judged by core lab experts, would be a more reliable angiographic outcome measure to compare aneurysm results in clinical trials comparing various treatments^{3,7,8}. Importantly, the strong correlation that was shown between the adjudication of an angiographic occlusion grade and the preferred management option for each and all raters, regardless of treatment or imaging modality, rater experience or background, speaks in favor of the clinical pertinence of the proposed classification.

Our study had several limitations. First, the portfolio only provided axial CTA or MRA sequences at predetermined speed and window levels which could be repeatedly reviewed, but in practice clinicians have access to multiple sequences and can adjust windowing at will. This choice may have minimized the variability of interpretation. Second, our study did not include endovascular treatments other than coiling, such as intra-arterial or intra-saccular flow-diverters. Thus, results cannot be generalized to patients treated by newer devices. The arbitrary 2mm cut-off between the residual neck and the residual aneurysm categories was previously discussed: it was chosen as a compromise that took into account the technical limitations of non-invasive angiographic modalities¹⁵. It was not meant to be measured with precision, and it is expected that the notion of residual neck would be differently interpreted taking into account the initial aneurysm size. The management question concerned a single theoretical clinical scenario, applied to all cases. Other clinical scenarios would have been more realistic. Moreover, raters were not provided with the time elapsed between initial treatment and the imaging presented for each case. Various time frames could have led to an increase in the clinical management variability. Cases were artificially selected – as commonly done in inter-rater reliability studies – to cover a wide spectrum of patients despite the small size of the sample and to minimize paradoxes of Kappa statistics. Results may have been different had a different series of patients been studied. Finally, the

diagnostic accuracy of various non-invasive imaging modalities, using this classification system, as compared to gold-standard catheter angiography, was not studied.

CONCLUSION

Non-invasive angiographic results of clipping or coiling of aneurysms can reliably be reported by raters of various experience and backgrounds using a standardized classification system. The proposed classification was shown to be clinically meaningful; each grade being strongly correlated to a different management option. This classification could be used to standardize results of published randomized trials, registries or case series.

REFERENCES

1. Murayama Y, Takao H, Ishibashi T, et al. Risk Analysis of Unruptured Intracranial Aneurysms: Prospective 10-Year Cohort Study. *Stroke*. 2016;47:365-71. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010698
2. Johnston SC, Dowd CF, Higashida RT, et al. Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) study. *Stroke*. 2008;39:120-5. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.495747
3. Darsaut TE, Chapot R, Raymond J. Changing the Rules of the Game: The Problem of Surrogate Angiographic Outcomes in the Evaluation of Aneurysm Treatments. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020. DOI: 10.3174/ajnr.A6825
4. White PM, Lewis SC, Nahser H, et al. HydroCoil Endovascular Aneurysm Occlusion and Packing Study (HELPS trial): procedural safety and operator-assessed efficacy results. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29:217-23. DOI: 10.3174/ajnr.A0936
5. Raymond J, Roy D, White PM, et al. A Randomized Trial Comparing Platinum and Hydrogel-coated Coils in Patients Prone to Recurrence after Endovascular Treatment (The PRET Trial). *Interv Neuroradiol*. 2008;14:73-83. DOI: 10.1177/159101990801400110
6. Darsaut TE, Desal H, Cognard C, et al. Comprehensive Aneurysm Management (CAM): An All-Inclusive Care Trial for Unruptured Intracranial Aneurysms. *World Neurosurg*. 2020;141:e770-e77. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.06.018
7. Darsaut TE, Jack AS, Kerr RS, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial - ISAT part II: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14:156. DOI: 10.1186/1745-6215-14-156
8. Darsaut TE, Findlay JM, Magro E, et al. Surgical clipping or endovascular coiling for unruptured intracranial aneurysms: a pragmatic randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88:663-68. DOI: 10.1136/jnnp-2016-315433

9. Wallace RC, Karis JP, Partovi S, et al. Noninvasive imaging of treated cerebral aneurysms, Part II: CT angiographic follow-up of surgically clipped aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28:1207-12. DOI: 10.3174/ajnr.A0664
10. Wallace RC, Karis JP, Partovi S, et al. Noninvasive imaging of treated cerebral aneurysms, part I: MR angiographic follow-up of coiled aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28:1001-8. DOI: 10.3174/ajnr.A0662
11. Ahmed SU, Mocco J, Zhang X, et al. MRA versus DSA for the follow-up imaging of intracranial aneurysms treated using endovascular techniques: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg.* 2019;11:1009-14. DOI: 10.1136/neurintsurg-2019-014936
12. Uricchio M, Gupta S, Jakowenko N, et al. Computed Tomography Angiography Versus Digital Subtraction Angiography for Postclipping Aneurysm Obliteration Detection. *Stroke.* 2019;50:381-88. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023614
13. Raymond J, Darsaut TE, Altman DG. Pragmatic trials can be designed as optimal medical care: principles and methods of care trials. *J Clin Epidemiol.* 2014;67:1150-6. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2014.04.010
14. Cloft HJ, Kallmes DF. Scaling back on scales with a scale of scales. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32:219-20. DOI: 10.3174/ajnr.A2432
15. Benomar A, Farzin B, Volders D, et al. Angiographic results of surgical or endovascular treatment of intracranial aneurysms: a systematic review and inter-observer reliability study. *Neuroradiology.* 2021. DOI: 10.1007/s00234-021-02676-0
16. Kottner J, Audige L, Brorson S, et al. Guidelines for Reporting Reliability and Agreement Studies (GRRAS) were proposed. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:96-106. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.03.002
17. Cicchetti DV, Feinstein AR. High agreement but low kappa: II. Resolving the paradoxes. *J Clin Epidemiol.* 1990;43:551-8. DOI: 10.1016/0895-4356(90)90159-m

18. Feinstein AR, Cicchetti DV. High agreement but low kappa: I. The problems of two paradoxes. *J Clin Epidemiol.* 1990;43:543-9. DOI: 10.1016/0895-4356(90)90158-I
19. 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:Article 31. DOI: 10.2202/1557-4679.1275
20. Fahed R, Darsaut TE, Farzin B, et al. Measuring clinical uncertainty and equipoise by applying the agreement study methodology to patient management decisions. *BMC Med Res Methodol.* 2020;20:214. DOI: 10.1186/s12874-020-01095-8
21. Roy D, Milot G, Raymond J. Endovascular treatment of unruptured aneurysms. *Stroke.* 2001;32:1998-2004. DOI: 10.1161/hs0901.095600
22. Harris PA, Taylor R, Minor BL, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform.* 2019;95:103208. DOI: 10.1016/j.jbi.2019.103208
23. Harris PA, Taylor R, Thielke R, et al. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009;42:377-81. DOI: 10.1016/j.jbi.2008.08.010
24. McDonald JS, Carter RE, Layton KF, et al. Interobserver variability in retreatment decisions of recurrent and residual aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34:1035-9. DOI: 10.3174/ajnr.A3326
25. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33:159-74. DOI:
26. Jamali S, Fahed R, Gentric JC, et al. Inter- and Intrarater Agreement on the Outcome of Endovascular Treatment of Aneurysms Using MRA. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37:879-84. DOI: 10.3174/ajnr.A4609

27. Tollard E, Darsaut TE, Bing F, et al. Outcomes of endovascular treatments of aneurysms: observer variability and implications for interpreting case series and planning randomized trials. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33:626-31. DOI: 10.3174/ajnr.A2848
28. Kotowski M, Farzin B, Fahed R, et al. Residual Cerebral Aneurysms After Microsurgical Clipping: A New Scale, an Agreement Study, and a Systematic Review of the Literature. *World Neurosurg.* 2019;121:e302-e21. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.09.100
29. van Amerongen MJ, Boogaarts HD, de Vries J, et al. MRA versus DSA for follow-up of coiled intracranial aneurysms: a meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35:1655-61. DOI: 10.3174/ajnr.A3700
30. Pradilla G, Wicks RT, Hadelberg U, et al. Accuracy of computed tomography angiography in the diagnosis of intracranial aneurysms. *World Neurosurg.* 2013;80:845-52. DOI: 10.1016/j.wneu.2012.12.001
31. Philipp LR, McCracken DJ, McCracken CE, et al. Comparison Between CTA and Digital Subtraction Angiography in the Diagnosis of Ruptured Aneurysms. *Neurosurgery.* 2017;80:769-77. DOI: 10.1093/neuros/nyw113
32. Wang X, Benson J, Jagadeesan B, et al. Giant Cerebral Aneurysms: Comparing CTA, MRA, and Digital Subtraction Angiography Assessments. *J Neuroimaging.* 2020;30:335-41. DOI: 10.1111/jon.12712

Chapitre 6 – Discussion complémentaire

Nos objectifs étaient d'effectuer un recensement systématique des classifications angiographiques post-clipping ou post-coiling existantes; d'en proposer une nouvelle adaptée aux deux traitements et trois modalités angiographiques; puis d'en évaluer la fiabilité inter-/intra-observateur pour des résultats d'angiographie par cathéter (1^{er} article) ou d'angioscan/angio-IRM (2^e article).

La revue systématique a démontré l'existence de plusieurs classifications différentes; chacune généralement proposée pour un seul type de traitement et une seule modalité angiographique. Aucune classification « omnibus », c'est-à-dire adaptée à la fois pour le clipping et le coiling et aux différentes modalités angiographiques, n'a jusqu'ici été proposée ou étudiée. Étonnamment, seulement quelques-unes des classifications proposées ont été testées par une étude de fiabilité inter-observateur, et quand ce fut le cas, les études incluaient peu de lecteurs (2 ou 3) et de sujets. L'hétérogénéité des classifications et des méthodes ne nous a pas permis d'effectuer une comparaison valide des résultats ou une méta-analyse.

La classification à 3 catégories que nous avons proposée est une variante de la « classification de Montréal », à la différence près d'une définition plus précise des collets résiduels (<2mm par estimation visuelle seulement). Cette précision devait, hypothétiquement, améliorer la répétabilité des jugements. Le seuil de 2mm fut inspiré d'une classification adaptée aux résultats chirurgicaux (194), mais ce seuil demeure arbitraire. Sa rationnelle est basée sur le fait qu'une valeur plus grande (3mm) aurait été trop permissive, alors qu'une valeur plus petite (1mm) aurait été inférieure à la résolution de certaines modalités d'imageries angiographiques. Néanmoins, ce seuil semble mal adapté aux extrémités du spectre de la taille des anévrismes, les anévrismes initialement petits (<4mm) ou géants (>25mm). Il s'agit là d'une conséquence qui demeure acceptable pour obtenir une classification ayant une meilleure reproductibilité pour la plupart des patients traités par clipping ou coiling. L'avantage principal d'une telle classification est qu'elle pourra être utilisée lors d'essais cliniques randomisés comparant ces deux traitements. Si son utilisation devenait commune, elle permettrait la comparaison des résultats, lors de méta-analyses par exemple.

La fiabilité inter-observateur globale de la classification proposée, lorsqu'évaluée par de nombreux lecteurs (n=19 et n=24 respectivement) diversifiés en termes d'expérience et de spécialité, fut substantielle, autant pour les résultats d'angiographie par cathéter ($\alpha_K = 0,76$; IC95% : 0,67–0,83) que ceux des modalités non invasives ($\alpha_K = 0,63$; IC95% : 0,55–0,70). Il n'y a pas de différence significative dans la fiabilité de l'interprétation en fonction de la spécialité ou de l'expérience des lecteurs, ni le type de traitement de l'anévrisme; avec des résultats néanmoins légèrement inférieurs pour les sous-groupes d'anévrismes clippés suivis par angioscan (comparé à leurs homologues coilés suivis par angio-IRM). Ceci peut être expliqué par la précision moindre de l'angioscan en présence d'anévrismes (ou de résidus) de petite taille; de multiples clips; d'une artère porteuse de petit calibre, ou encore à proximité de structures osseuses (92, 94, 96). La fiabilité intra-observateur de la classification variait de substantielle à presque parfaite pour tout type de modalité d'imagerie. Ces résultats contrastent avec ceux d'études précédentes qui n'atteignaient un niveau substantiel d'accord qu'après dichotomisation de leur classification, et seulement chez les experts entraînés (comme les lecteurs *Core Lab*) (199, 203).

La fiabilité inter-observateur pour la prise en charge clinique, quant à elle, fut substantielle ($A_K = 0,64$; IC95% : 0,52–0,72) pour les résultats d'angiographie par cathéter, et modérée pour les résultats d'angioscan ($\alpha_K = 0,49$; IC95% : 0,32–0,61) et d'angio-IRM ($\alpha_K = 0,47$; IC95% : 0,34–0,54). Tout comme pour la classification, les lecteurs seniors ne performaient pas mieux que les juniors, et il n'y avait pas de différence significative selon le type de spécialité. La fiabilité moindre pour la prise en charge clinique (comparée à celle de la classification) n'est pas étonnante, sachant que cette mesure combine à la fois la variabilité dans le jugement du grade angiographique et de la prise en charge clinique d'un résidu anévrisimal donné. De plus, la diversité des lecteurs, venant de 5 pays différents et appliquant des protocoles de suivi variables, pourrait également être en cause.

Une forte corrélation ($p < 0,0001$) entre le grade angiographique d'occlusion et la prise en charge clinique fut trouvée pour chaque lecteur dans les deux études, témoignant en faveur d'une pertinence clinique pour chaque grade. En effet, les anévrismes complètement occlus avaient tendance à bénéficier d'un suivi retardé; ceux avec collet résiduel d'un suivi étroit; et les anévrismes résiduels d'un retraitement. Cependant, la signification clinique de chaque grade

n'était pas forcément la même dépendamment du type de traitement reçu : même lorsque considérés complètement occlus (grade 1), les anévrismes coilés avaient plus tendance à être suivis de manière rapprochée, alors que ce n'était pas le cas pour ceux clippés, pour lesquels les cliniciens étaient moins inquiets dans le suivi. Il en était de même pour les anévrismes de grade 2. Seule la prise en charge des anévrismes résiduels (grade 3) ne différait pas de manière significative selon le type de traitement reçu, témoignant en faveur du choix de cette catégorie angiographique comme issue fiable et cliniquement pertinente dans les ECR comparant les résultats angiographiques de divers traitements.

Nos deux études comportaient plusieurs faiblesses et limitations, la plus importante étant le contexte expérimental d'évaluation des cas, c'est-à-dire via des séquences vidéo ne montrant qu'une série, et non via un PACS (avec un accès à toutes les séries d'images, et des capacités de manipulation de l'image, du contraste, de mesures, etc.). Deuxièmement, comme cela est régulièrement effectué dans les études de fiabilité inter-observateur, et afin de remédier aux paradoxes statistiques décrits dans le chapitre 2, la sélection des cas fut artificielle et arbitraire, et non tirée d'un échantillon aléatoire qui aurait l'avantage théorique de représenter une population et de permettre des inférences statistiques. Troisièmement, seuls le clipping et le coiling ont été étudiés, et les résultats ne sont donc pas généralisables aux autres traitements endovasculaires, comme les stents et les FD intra-artériels ou intrasacculaires. Quatrièmement, dans le but d'étudier la pertinence clinique des grades en isolation d'autres facteurs pouvant influencer la décision clinique, le même patient hypothétique « de 65 ans, avec un anévrisme rompu et un bon état clinique » a été utilisé pour tous les cas. D'autres scénarios cliniques auraient été plus réalistes, mais auraient également apporté plus de variabilité. De plus, les lecteurs n'avaient pas, à leur disposition, la durée exacte entre le traitement et l'imagerie de suivi affichée pour chaque cas. Cinquièmement, certaines modalités angiographiques avancées, tels que l'angiographie rotationnelle 3D, ou les reconstructions 3D d'angioscan/angio-IRM, n'ont pas été formellement étudiées. Enfin, l'évaluation de la précision diagnostique des modalités non invasives en utilisant la classification proposée, en comparaison à l'angiographie par cathéter comme étalon d'or, ne fut pas étudiée.

Conclusion

La classification angiographique proposée s'est avérée être fiable et pertinente cliniquement pour les anévrismes cérébraux clippés ou coilés, lorsqu'utilisée par un grand nombre de lecteurs diversifiés en expérience et expertise, et sans égard à la modalité angiographique choisie. Elle pourrait potentiellement être utilisée comme outil valide de comparaison dans les futurs essais cliniques comparant ces deux traitements, ou encore dans la standardisation des résultats angiographiques dans les rapports radiologiques.

Références bibliographiques

1. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med*. 2006;355(9):928-39.
2. Darsaut TE, Chapot R, Raymond J. Changing the Rules of the Game: The Problem of Surrogate Angiographic Outcomes in the Evaluation of Aneurysm Treatments. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(12):2174-5.
3. Milinis K, Thapar A, O'Neill K, Davies AH. History of Aneurysmal Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2017;48(10):e280-e3.
4. Bryan CP. *The Papyrus Ebers*. New York: Appleton; 1931.
5. de La Martinière AAB, Daremberg CV. *Les aphorismes d'Hippocrate: suivis des Aphorismes de l'Ecole de Salerne: A l'enseigne du pot cassé*; 1945.
6. Etymonline. Aneurysm (n.) [Consulté en ligne le 11 mars 2021 : <https://www.etymonline.com/word/aneurysm>]
7. Smith RR, Zubkov YN, Tarassoli Y. *The History of Aneurysm Surgery. Cerebral Aneurysms: Microvascular and Endovascular Management*. New York, NY: Springer US; 1994. p. 1-9.
8. Morgagni JB. *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis, book 1, letters 3 and 4, Venetis, ex typog. Remodiniana. 1769. Traduit par Alexander B: The seats and causes of diseases investigated by anatomy; in five books. vol 1. New York, Hafner. 1960, pp.42-43, 77-78.*
9. Biumi F. *Francisci Biumi Observationes anatomicæ, scholiis illustratæ, Mediolani 1765. Lugduni Batavorum, Apud S. et J. Luchtmans ; P. v.d. Eyk, et D. Vygh. MDCCLXXVIII. Londini apud P. Elmsly, Parisiis apud Didot, Junioem. Lipsiæ apud J. F. Gleditsch 1778.*
10. Moniz E. *L'Encéphalographie artérielle, son importance dans la localisation des tumeurs cérébrales, par Egas Moniz (de Lisbonne)*. Paris: Masson; 1927.
11. Chalouhi N, Hoh BL, Hasan D. Review of cerebral aneurysm formation, growth, and rupture. *Stroke*. 2013;44(12):3613-22.
12. Texakalidis P, Sweid A, Mouchtouris N, Peterson EC, Sioka C, Rangel-Castilla L, et al. Aneurysm Formation, Growth, and Rupture: The Biology and Physics of Cerebral Aneurysms. *World Neurosurg*. 2019;130:277-84.

13. Toth G, Cerejo R. Intracranial aneurysms: Review of current science and management. *Vasc Med*. 2018;23(3):276-88.
14. Barletta EA, Ricci RL, Silva RDG, Gaspar R, Araujo JFM, Neves MWF, et al. Fusiform aneurysms: A review from its pathogenesis to treatment options. *Surg Neurol Int*. 2018;9:189.
15. Ducruet AF, Hickman ZL, Zacharia BE, Narula R, Grobelny BT, Gorski J, et al. Intracranial infectious aneurysms: a comprehensive review. *Neurosurg Rev*. 2010;33(1):37-46.
16. Regelsberger J, Matschke J, Grzyska U, Ries T, Fiehler J, Koppen J, et al. Blister-like aneurysms--a diagnostic and therapeutic challenge. *Neurosurg Rev*. 2011;34(4):409-16.
17. Barletta EA, Gaspar R, Araujo JFM, Neves MWF, de Aquino JLB, Belsuzarri TAB. Nonsaccular aneurysms: A wide comparison between the four main types. *Surg Neurol Int*. 2019;10:30.
18. Peschillo S, Cannizzaro D, Caporlingua A, Missori P. A Systematic Review and Meta-Analysis of Treatment and Outcome of Blister-Like Aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016;37(5):856-61.
19. Urasyanandana K, Songsang D, Aurboonyawat T, Chankaew E, Withayasuk P, Churojana A. Treatment outcomes in cerebral artery dissection and literature review. *Interv Neuroradiol*. 2018;24(3):254-62.
20. Ando K, Hasegawa H, Kikuchi B, Saito S, On J, Shibuya K, et al. Treatment Strategies for Infectious Intracranial Aneurysms: Report of Three Cases and Review of the Literature. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2019;59(9):344-50.
21. Maupu C. Modèles murins d'anévrismes intracrâniens: Rôle des plaquettes? 4e folle journée de l'anévrisme; 20 mai 2021; [En ligne].
22. Chalouhi N, Ali MS, Jabbour PM, Tjoumakaris SI, Gonzalez LF, Rosenwasser RH, et al. Biology of intracranial aneurysms: role of inflammation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(9):1659-76.
23. Staarmann B, Smith M, Prestigiacomo CJ. Shear stress and aneurysms: a review. *Neurosurg Focus*. 2019;47(1):E2.

24. Meng H, Tutino VM, Xiang J, Siddiqui A. High WSS or low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: toward a unifying hypothesis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(7):1254-62.
25. Miura Y, Ishida F, Umeda Y, Tanemura H, Suzuki H, Matsushima S, et al. Low wall shear stress is independently associated with the rupture status of middle cerebral artery aneurysms. *Stroke*. 2013;44(2):519-21.
26. Shojima M, Oshima M, Takagi K, Torii R, Hayakawa M, Katada K, et al. Magnitude and role of wall shear stress on cerebral aneurysm: computational fluid dynamic study of 20 middle cerebral artery aneurysms. *Stroke*. 2004;35(11):2500-5.
27. Diaghbouga MR, Morel S, Bijlenga P, Kwak BR. Role of hemodynamics in initiation/growth of intracranial aneurysms. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(9):e12992.
28. Kosierkiewicz TA, Factor SM, Dickson DW. Immunocytochemical studies of atherosclerotic lesions of cerebral berry aneurysms. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1994;53(4):399-406.
29. Merei FT, Gallyas F. Role of the structural elements of the arterial wall in the formation and growth of intracranial saccular aneurysms. *Neurol Res*. 1980;2(3-4):283-303.
30. Nakajima N, Nagahiro S, Sano T, Satomi J, Satoh K. Phenotypic modulation of smooth muscle cells in human cerebral aneurysmal walls. *Acta Neuropathol*. 2000;100(5):475-80.
31. Ali MS, Starke RM, Jabbour PM, Tjournakaris SI, Gonzalez LF, Rosenwasser RH, et al. TNF- α induces phenotypic modulation in cerebral vascular smooth muscle cells: implications for cerebral aneurysm pathology. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(10):1564-73.
32. Starke RM, Chalouhi N, Ali MS, Jabbour PM, Tjournakaris SI, Gonzalez LF, et al. The role of oxidative stress in cerebral aneurysm formation and rupture. *Curr Neurovasc Res*. 2013;10(3):247-55.
33. Caranci F, Briganti F, Cirillo L, Leonardi M, Muto M. Epidemiology and genetics of intracranial aneurysms. *Eur J Radiol*. 2013;82(10):1598-605.
34. Brown RD, Jr., Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol*. 2014;13(4):393-404.

35. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2011;10(7):626-36.
36. Jian BJ, Hetts SW, Lawton MT, Gupta N. Pediatric intracranial aneurysms. *Neurosurg Clin N Am*. 2010;21(3):491-501.
37. Kim DH, Van Ginhoven G, Milewicz DM. Incidence of familial intracranial aneurysms in 200 patients: comparison among Caucasian, African-American, and Hispanic populations. *Neurosurgery*. 2003;53(2):302-8.
38. Chalouhi N, Chitale R, Jabbour P, Tjoumakaris S, Dumont AS, Rosenwasser R, et al. The case for family screening for intracranial aneurysms. *Neurosurg Focus*. 2011;31(6):E8.
39. Ruigrok YM, Rinkel GJ, Wijmenga C. Genetics of intracranial aneurysms. *Lancet Neurol*. 2005;4(3):179-89.
40. Xu Z, Rui YN, Hagan JP, Kim DH. Intracranial Aneurysms: Pathology, Genetics, and Molecular Mechanisms. *Neuromolecular Med*. 2019;21(4):325-43.
41. Hitchcock E, Gibson WT. A Review of the Genetics of Intracranial Berry Aneurysms and Implications for Genetic Counseling. *J Genet Couns*. 2017;26(1):21-31.
42. Theodotou CB, Snelling BM, Sur S, Hausen DC, Peterson EC, Elhammady MS. Genetic associations of intracranial aneurysm formation and sub-arachnoid hemorrhage. *Asian J Neurosurg*. 2017;12(3):374-81.
43. Zhou S, Dion PA, Rouleau GA. Genetics of Intracranial Aneurysms. *Stroke*. 2018;49(3):780-7.
44. Kato T, Hattori H, Yorifuji T, Tashiro Y, Nakahata T. Intracranial aneurysms in Ehlers-Danlos syndrome type IV in early childhood. *Pediatr Neurol*. 2001;25(4):336-9.
45. Kim ST, Brinjikji W, Lanzino G, Kallmes DF. Neurovascular manifestations of connective-tissue diseases: A review. *Interv Neuroradiol*. 2016;22(6):624-37.
46. Kim ST, Brinjikji W, Kallmes DF. Prevalence of Intracranial Aneurysms in Patients with Connective Tissue Diseases: A Retrospective Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016;37(8):1422-6.

47. Olubajo F, Kaliaperumal C, Choudhari KA. Vascular Ehlers-Danlos Syndrome: Literature review and surgical management of intracranial vascular complications. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;193:105775.
48. Jabre R, Benomar A, Bojanowski MW. Scleroderma's Possible Dual Role in the Pathophysiology of Intracranial Aneurysms: Case Report and Literature Review. *World Neurosurg.* 2020;141:267-71.
49. Darsaut TE, Fahed R, Raymond J. Unruptured aneurysms: Why observational studies fall short no matter how "Big" the Data. *Neurochirurgie.* 2021.
50. Nishioka H. Results of the treatment of intracranial aneurysms by occlusion of the carotid artery in the neck. *J Neurosurg.* 1966;25(6):660-704.
51. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms I. Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med.* 1998;339(24):1725-33.
52. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, 3rd, Meissner I, Brown RD, Jr., Piepgras DG, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet.* 2003;362(9378):103-10.
53. Raymond J, Guillemin F, Proust F, Molyneux AJ, Fox AJ, Claiborne JS, et al. Unruptured Intracranial Aneurysms. A Critical Review of the International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms (ISUIA) and of Appropriate Methods to Address the Clinical Problem. *Interv Neuroradiol.* 2008;14(1):85-96.
54. Raymond J, Darsaut TE, Kotowski M, Bojanowski MW. Unruptured intracranial aneurysms: why clinicians should not resort to epidemiologic studies to justify interventions. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(9):1568-9.
55. Naggara O, Darsaut T, Trystram D, Tselikas L, Raymond J. Unruptured intracranial aneurysms: why we must not perpetuate the impasse for another 25 years. *Lancet Neurol.* 2014;13(6):537-8.
56. Greving JP, Wermer MJ, Brown RD, Jr., Morita A, Juvela S, Yonekura M, et al. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol.* 2014;13(1):59-66.

57. Darsaut T, Fahed R, Raymond J. PHASES and the natural history of unruptured aneurysms: science or pseudoscience? *J Neurointerv Surg*. 2017;9(6):527-8.
58. Raymond J, Nguyen T, Chagnon M, Gevry G, Bsc, the Trial on Endovascular Aneurysm Management collaborative g. Unruptured Intracranial Aneurysms. Opinions of Experts in Endovascular Treatment Are Coherent, Weighted in Favour of Treatment, and Incompatible with ISUIA. *Interv Neuroradiol*. 2007;13(3):225-37.
59. Vlak MH, Rinkel GJ, Greebe P, Algra A. Independent risk factors for intracranial aneurysms and their joint effect: a case-control study. *Stroke*. 2013;44(4):984-7.
60. Tada Y, Kanematsu Y, Kanematsu M, Nuki Y, Liang EI, Wada K, et al. A mouse model of intracranial aneurysm: technical considerations. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;111:31-5.
61. Gu YX, Chen XC, Song DL, Leng B, Zhao F. Risk factors for intracranial aneurysm in a Chinese ethnic population. *Chin Med J (Engl)*. 2006;119(16):1359-64.
62. Inagawa T. Risk factors for the formation and rupture of intracranial saccular aneurysms in Shimane, Japan. *World Neurosurg*. 2010;73(3):155-64; discussion e23.
63. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2017;389(10069):655-66.
64. Murayama Y, Takao H, Ishibashi T, Saguchi T, Ebara M, Yuki I, et al. Risk Analysis of Unruptured Intracranial Aneurysms: Prospective 10-Year Cohort Study. *Stroke*. 2016;47(2):365-71.
65. Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg*. 2000;93(3):379-87.
66. Villablanca JP, Duckwiler GR, Jahan R, Tateshima S, Martin NA, Frazee J, et al. Natural history of asymptomatic unruptured cerebral aneurysms evaluated at CT angiography: growth and rupture incidence and correlation with epidemiologic risk factors. *Radiology*. 2013;269(1):258-65.
67. Kashiwazaki D, Kuroda S, Sapporo SAHSG. Size ratio can highly predict rupture risk in intracranial small (<5 mm) aneurysms. *Stroke*. 2013;44(8):2169-73.
68. Ujiie H, Tamano Y, Sasaki K, Hori T. Is the aspect ratio a reliable index for predicting the rupture of a saccular aneurysm? *Neurosurgery*. 2001;48(3):495-502; discussion -3.

69. Hoh BL, Siström CL, Firment CS, Fautheree GL, Velat GJ, Whiting JH, et al. Bottleneck factor and height-width ratio: association with ruptured aneurysms in patients with multiple cerebral aneurysms. *Neurosurgery*. 2007;61(4):716-22; discussion 22-3.
70. Investigators UJ, Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, et al. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2474-82.
71. Kowalski RG, Claassen J, Kreiter KT, Bates JE, Ostapkovich ND, Connolly ES, et al. Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. *JAMA*. 2004;291(7):866-9.
72. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 1968;28(1):14-20.
73. 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.
74. Degen LA, Dorhout Mees SM, Algra A, Rinkel GJ. Interobserver variability of grading scales for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2011;42(6):1546-9.
75. Dorsch NW, King MT. A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage Part I: Incidence and effects. *J Clin Neurosci*. 1994;1(1):19-26.
76. 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.
77. Findlay JM, Nisar J, Darsaut T. Cerebral Vasospasm: A Review. *Can J Neurol Sci*. 2016;43(1):15-32.
78. Chen S, Li Q, Wu H, Krafft PR, Wang Z, Zhang JH. The harmful effects of subarachnoid hemorrhage on extracerebral organs. *Biomed Res Int*. 2014;2014:858496.
79. Cianfoni A, Pravata E, De Blasi R, Tschuor CS, Bonaldi G. Clinical presentation of cerebral aneurysms. *Eur J Radiol*. 2013;82(10):1618-22.
80. Goldenberg-Cohen N, Curry C, Miller NR, Tamargo RJ, Murphy KP. Long term visual and neurological prognosis in patients with treated and untreated cavernous sinus aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(6):863-7.

81. Bhat DI, Sampath S. Anterior communicating artery aneurysm presenting as monocular blindness. *Br J Neurosurg*. 2011;25(5):644-6.
82. Qureshi AI, Mohammad Y, Yahia AM, Luft AR, Sharma M, Tamargo RJ, et al. Ischemic events associated with unruptured intracranial aneurysms: multicenter clinical study and review of the literature. *Neurosurgery*. 2000;46(2):282-9; discussion 9-90.
83. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, Bullard MJ, Emond M, Symington C, et al. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. *BMJ*. 2011;343:d4277.
84. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980;6(1):1-9.
85. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, Bates J, Du YE, Copeland D, et al. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke*. 2001;32(9):2012-20.
86. Hijdra A, Brouwers PJ, Vermeulen M, van Gijn J. Grading the amount of blood on computed tomograms after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1990;21(8):1156-61.
87. Kouskouras C, Charitanti A, Giavroglou C, Foroglou N, Selviaridis P, Kontopoulos V, et al. Intracranial aneurysms: evaluation using CTA and MRA. Correlation with DSA and intraoperative findings. *Neuroradiology*. 2004;46(10):842-50.
88. Setton A, Davis AJ, Bose A, Nelson PK, Berenstein A. Angiography of cerebral aneurysms. *Neuroimaging Clin N Am*. 1996;6(3):705-38.
89. Wong SC, Nawawi O, Ramli N, Abd Kadir KA. Benefits of 3D rotational DSA compared with 2D DSA in the evaluation of intracranial aneurysm. *Acad Radiol*. 2012;19(6):701-7.
90. Leffers AM, Wagner A. Neurologic complications of cerebral angiography. A retrospective study of complication rate and patient risk factors. *Acta Radiol*. 2000;41(3):204-10.
91. Pryor JC, Setton A, Nelson PK, Berenstein A. Complications of diagnostic cerebral angiography and tips on avoidance. *Neuroimaging Clin N Am*. 1996;6(3):751-8.
92. Pradilla G, Wicks RT, Hadelsberg U, Gailloud P, Coon AL, Huang J, et al. Accuracy of computed tomography angiography in the diagnosis of intracranial aneurysms. *World Neurosurg*. 2013;80(6):845-52.

93. MacKinnon AD, Clifton AG, Rich PM. Acute subarachnoid haemorrhage: is a negative CT angiogram enough? *Clin Radiol*. 2013;68(3):232-8.
94. Philipp LR, McCracken DJ, McCracken CE, Halani SH, Lovasik BP, Salehani AA, et al. Comparison Between CTA and Digital Subtraction Angiography in the Diagnosis of Ruptured Aneurysms. *Neurosurgery*. 2017;80(5):769-77.
95. Lubicz B, Levivier M, Francois O, Thoma P, Sadeghi N, Collignon L, et al. Sixty-four-row multisection CT angiography for detection and evaluation of ruptured intracranial aneurysms: interobserver and intertechnique reproducibility. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(10):1949-55.
96. Uricchio M, Gupta S, Jakowenko N, Levito M, Vu N, Doucette J, et al. Computed Tomography Angiography Versus Digital Subtraction Angiography for Postclipping Aneurysm Obliteration Detection. *Stroke*. 2019;50(2):381-8.
97. Yanamadala V, Sheth SA, Walcott BP, Buchbinder BR, Buckley D, Ogilvy CS. Non-contrast 3D time-of-flight magnetic resonance angiography for visualization of intracranial aneurysms in patients with absolute contraindications to CT or MRI contrast. *J Clin Neurosci*. 2013;20(8):1122-6.
98. Sailer AM, Wagemans BA, Nelemans PJ, de Graaf R, van Zwam WH. Diagnosing intracranial aneurysms with MR angiography: systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45(1):119-26.
99. Zamani A. MRA of intracranial aneurysms. *Clin Neurosci*. 1997;4(3):123-9.
100. Wallace RC, Karis JP, Partovi S, Fiorella D. Noninvasive imaging of treated cerebral aneurysms, part I: MR angiographic follow-up of coiled aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(6):1001-8.
101. Ahmed SU, Mocco J, Zhang X, Kelly M, Doshi A, Nael K, et al. MRA versus DSA for the follow-up imaging of intracranial aneurysms treated using endovascular techniques: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(10):1009-14.
102. Texakalidis P, Hilditch CA, Lehman V, Lanzino G, Pereira VM, Brinjikji W. Vessel Wall Imaging of Intracranial Aneurysms: Systematic Review and Meta-analysis. *World Neurosurg*. 2018;117:453-8 e1.

103. Matsushige T, Shimonaga K, Mizoue T, Hosogai M, Hashimoto Y, Takahashi H, et al. Lessons from Vessel Wall Imaging of Intracranial Aneurysms: New Era of Aneurysm Evaluation beyond Morphology. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2019;59(11):407-14.
104. Cornelissen BMW, Leemans EL, Slump CH, Marquering HA, Majoie C, van den Berg R. Vessel wall enhancement of intracranial aneurysms: fact or artifact? *Neurosurg Focus*. 2019;47(1):E18.
105. Lai LT, O'Neill AH. History, Evolution, and Continuing Innovations of Intracranial Aneurysm Surgery. *World Neurosurg*. 2017;102:673-81.
106. Prestigiacomo CJ. Historical perspectives: the microsurgical and endovascular treatment of aneurysms. *Neurosurgery*. 2006;59(5 Suppl 3):S39-47; discussion S3-13.
107. Dandy WE. Intracranial Aneurysm of the Internal Carotid Artery: Cured by Operation. *Ann Surg*. 1938;107(5):654-9.
108. Luessenhop AJ, Velasquez AC. Observations on the Tolerance of the Intracranial Arteries to Catheterization. *J Neurosurg*. 1964;21:85-91.
109. Serbinenko FA. Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels. *J Neurosurg*. 1974;41(2):125-45.
110. Romodanov AP, Shcheglov VI. Endovascular method of excluding from the circulation saccular cerebral arterial aneurysms, leaving intact vessels patient. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1979;28(1):312-5.
111. Lacour P, Debrun G. [Endovascular technic of inflatable and releasable ballooning]. *Ann Radiol (Paris)*. 1975;18(3):313-5.
112. Hilal SK, Michelsen JW. Therapeutic percutaneous embolization for extra-axial vascular lesions of the head, neck, and spine. *J Neurosurg*. 1975;43(3):275-87.
113. Guglielmi G, Vinuela F, Dion J, Duckwiler G. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. *J Neurosurg*. 1991;75(1):8-14.
114. Guglielmi G, Vinuela F, Sepetka I, Macellari V. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg*. 1991;75(1):1-7.

115. Marcolini E, Hine J. Approach to the Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage. *West J Emerg Med*. 2019;20(2):203-11.
116. Christos S, Naples R. Anticoagulation Reversal and Treatment Strategies in Major Bleeding: Update 2016. *West J Emerg Med*. 2016;17(3):264-70.
117. Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, de Gans K, Koopman MM, Brand A, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10038):2605-13.
118. Koenig MA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Continuum (Minneap Minn)*. 2012;18(3):579-97.
119. Hostettler IC, Alg VS, Shahi N, Jichi F, Bonner S, Walsh D, et al. Characteristics of Unruptured Compared to Ruptured Intracranial Aneurysms: A Multicenter Case-Control Study. *Neurosurgery*. 2018;83(1):43-52.
120. Phan K, Moore JM, Griessenauer CJ, Ogilvy CS, Thomas AJ. Aspirin and Risk of Subarachnoid Hemorrhage: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017;48(5):1210-7.
121. Vergouwen MD, Rinkel GJ, Algra A, Fiehler J, Steinmetz H, Vajkoczy P, et al. Prospective Randomized Open-label Trial to evaluate risk faCTOR management in patients with Unruptured intracranial aneurysms: Study protocol. *Int J Stroke*. 2018;13(9):992-8.
122. Lozano CS, Lozano AM, Spears J. The Changing Landscape of Treatment for Intracranial Aneurysm. *Can J Neurol Sci*. 2019;46(2):159-65.
123. Byrne JV. The aneurysm "clip or coil" debate. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006;148(2):115-20.
124. de Tribolet N, Bijlenga P. Intracranial aneurysms: is there still a place for neurosurgery? *Acta Neurochir (Wien)*. 2006;148(2):121-4; discussion 4-6.
125. Raymond J, Kotowski M, Darsaut TE, Molyneux AJ, Kerr RS. Ruptured aneurysms and the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): What is known and what remains to be questioned. *Neurochirurgie*. 2012;58(2-3):103-14.
126. Guillemin F. [Critical analysis of the ISUIA study: the methodological point of view]. *J Neuroradiol*. 2008;35(2):104-8.

127. Chen SH, Peterson EC. Radial access for neurointervention: room set-up and technique for diagnostic angiography. *J Neurointerv Surg.* 2021;13(1):96.
128. Kuhn AL, de Macedo Rodrigues K, Singh J, Massari F, Puri AS. Distal radial access in the anatomical snuffbox for neurointerventions: a feasibility, safety, and proof-of-concept study. *J Neurointerv Surg.* 2020;12(8):798-801.
129. Kuhn AL, Singh J, de Macedo Rodrigues K, Massari F, Moholkar VM, Marwah SK, et al. Distal radial artery (Snuffbox) access for intracranial aneurysm treatment using the Woven EndoBridge (WEB) device. *J Clin Neurosci.* 2020;81:310-5.
130. Origiano TC. Current options in clipping versus coiling of intracranial aneurysms: to clip, to coil, to wait and watch. *Neurol Clin.* 2006;24(4):765-75, x-xi.
131. Papadopoulos F, Antonopoulos CN, Geroulakos G. Stent-Assisted Coiling of Unruptured Intracranial Aneurysms with Wide Neck. *Asian J Neurosurg.* 2020;15(4):821-7.
132. Zhang XD, Wu HT, Zhu J, He ZH, Chai WN, Sun XC. Delayed intracranial hemorrhage associated with antiplatelet therapy in stent-assisted coil embolized cerebral aneurysms. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;110(Pt 2):133-9.
133. Darsaut TE, Raymond J, Group SC. The design of the STenting in Aneurysm Treatments (STAT) trial. *J Neurointerv Surg.* 2012;4(3):178-81.
134. Vance A, Welch BG. The utility of bioactive coils in the embolization of aneurysms. *Neurol Res.* 2014;36(4):356-62.
135. Broeders JA, Ahmed Ali U, Molyneux AJ, Poncyjusz W, Raymond J, White PM, et al. Bioactive versus bare platinum coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Neurointerv Surg.* 2016;8(9):898-908.
136. White PM, Lewis SC, Nahser H, Sellar RJ, Goddard T, Gholkar A, et al. HydroCoil Endovascular Aneurysm Occlusion and Packing Study (HELPS trial): procedural safety and operator-assessed efficacy results. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(2):217-23.
137. Taschner CA, Chapot R, Costalat V, Machi P, Courtheoux P, Barreau X, et al. Second-Generation Hydrogel Coils for the Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms: A Randomized Controlled Trial. *Stroke.* 2018;49(3):667-74.

138. Bendok BR, Abi-Aad KR, Ward JD, Kniss JF, Kwasny MJ, Rahme RJ, et al. The Hydrogel Endovascular Aneurysm Treatment Trial (HEAT): A Randomized Controlled Trial of the Second-Generation Hydrogel Coil. *Neurosurgery*. 2020;86(5):615-24.
139. Raymond J, Klink R, Chagnon M, Barnwell SL, Evans AJ, Mocco J, et al. Hydrogel versus Bare Platinum Coils in Patients with Large or Recurrent Aneurysms Prone to Recurrence after Endovascular Treatment: A Randomized Controlled Trial. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(3):432-41.
140. Raymond J, Klink R, Chagnon M, Barnwell SL, Evans AJ, Mocco J, et al. Patients prone to recurrence after endovascular treatment: periprocedural results of the PRET randomized trial on large and recurrent aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(9):1667-76.
141. Poncyłjusz W, Zarzycki A, Zwarzany L, Burke TH. Bare platinum coils vs. HydroCoil in the treatment of unruptured intracranial aneurysms-A single center randomized controlled study. *Eur J Radiol*. 2015;84(2):261-5.
142. McDougall CG, Johnston SC, Hetts SW, Gholkar A, Barnwell SL, Vazquez Suarez JC, et al. Five-year results of randomized bioactive versus bare metal coils in the treatment of intracranial aneurysms: the Matrix and Platinum Science (MAPS) Trial. *J Neurointerv Surg*. 2020.
143. McDougall CG, Johnston SC, Gholkar A, Barnwell SL, Vazquez Suarez JC, Masso Romero J, et al. Bioactive versus bare platinum coils in the treatment of intracranial aneurysms: the MAPS (Matrix and Platinum Science) trial. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(5):935-42.
144. Molyneux AJ, Clarke A, Sneade M, Mehta Z, Coley S, Roy D, et al. Cerecyte coil trial: angiographic outcomes of a prospective randomized trial comparing endovascular coiling of cerebral aneurysms with either cerecyte or bare platinum coils. *Stroke*. 2012;43(10):2544-50.
145. Rezek I, Mousan G, Wang Z, Murad MH, Kallmes DF. Coil type does not affect angiographic follow-up outcomes of cerebral aneurysm coiling: a systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(9):1769-73.
146. Lieber BB, Gounis MJ. The physics of endoluminal stenting in the treatment of cerebrovascular aneurysms. *Neurol Res*. 2002;24 Suppl 1:S33-42.

147. Briganti F, Leone G, Marseglia M, Mariniello G, Caranci F, Brunetti A, et al. Endovascular treatment of cerebral aneurysms using flow-diverter devices: A systematic review. *Neuroradiol J*. 2015;28(4):365-75.
148. Lieber BB, Sadasivan C. Endoluminal scaffolds for vascular reconstruction and exclusion of aneurysms from the cerebral circulation. *Stroke*. 2010;41(10 Suppl):S21-5.
149. Goyal N, Hoit D, DiNitto J, Eljovich L, Fiorella D, Pierot L, et al. How to WEB: a practical review of methodology for the use of the Woven EndoBridge. *J Neurointerv Surg*. 2020;12(5):512-20.
150. Chancellor B, Raz E, Shapiro M, Tanweer O, Nossek E, Riina HA, et al. Flow Diversion for Intracranial Aneurysm Treatment: Trials Involving Flow Diverters and Long-Term Outcomes. *Neurosurgery*. 2020;86(Suppl 1):S36-S45.
151. Becske T, Kallmes DF, Saatci I, McDougall CG, Szikora I, Lanzino G, et al. Pipeline for uncoilable or failed aneurysms: results from a multicenter clinical trial. *Radiology*. 2013;267(3):858-68.
152. Becske T, Potts MB, Shapiro M, Kallmes DF, Brinjikji W, Saatci I, et al. Pipeline for uncoilable or failed aneurysms: 3-year follow-up results. *J Neurosurg*. 2017;127(1):81-8.
153. Becske T, Brinjikji W, Potts MB, Kallmes DF, Shapiro M, Moran CJ, et al. Long-Term Clinical and Angiographic Outcomes Following Pipeline Embolization Device Treatment of Complex Internal Carotid Artery Aneurysms: Five-Year Results of the Pipeline for Uncoilable or Failed Aneurysms Trial. *Neurosurgery*. 2017;80(1):40-8.
154. Hanel RA, Kallmes DF, Lopes DK, Nelson PK, Siddiqui A, Jabbour P, et al. Prospective study on embolization of intracranial aneurysms with the pipeline device: the PREMIER study 1 year results. *J Neurointerv Surg*. 2020;12(1):62-6.
155. Kallmes DF, Hanel R, Lopes D, Boccardi E, Bonafe A, Cekirge S, et al. International retrospective study of the pipeline embolization device: a multicenter aneurysm treatment study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(1):108-15.
156. Kallmes DF, Brinjikji W, Boccardi E, Ciceri E, Diaz O, Tawk R, et al. Aneurysm Study of Pipeline in an Observational Registry (ASPIRe). *Interv Neurol*. 2016;5(1-2):89-99.

157. Meyers PM, Coon AL, Kan PT, Wakhloo AK, Hanel RA. SCENT Trial. *Stroke*. 2019;50(6):1473-9.
158. Pierot L, Spelle L, Berge J, Januel AC, Herbreteau D, Aggour M, et al. SAFE study (Safety and efficacy Analysis of FRED Embolic device in aneurysm treatment): 1-year clinical and anatomical results. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(2):184-9.
159. Houdart E. Commentary about a 20th meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2021.
160. Houdart E. Meta-Analysis as a Symptom: The Example of Flow Diverters. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(7):E51.
161. Raymond J, Darsaut TE, Guilbert F, Weill A, Roy D. Flow diversion in aneurysms trial: the design of the FIAT study. *Interv Neuroradiol*. 2011;17(2):147-53.
162. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke*. 2017;48(7):2007-12.
163. Raymond J, Gentric JC, Darsaut TE, Iancu D, Chagnon M, Weill A, et al. Flow diversion in the treatment of aneurysms: a randomized care trial and registry. *J Neurosurg*. 2017;127(3):454-62.
164. Liu JM, Zhou Y, Li Y, Li T, Leng B, Zhang P, et al. Parent Artery Reconstruction for Large or Giant Cerebral Aneurysms Using the Tubridge Flow Diverter: A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial (PARAT). *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018;39(5):807-16.
165. Turk AS, 3rd, Martin RH, Fiorella D, Mocco J, Siddiqui A, Bonafe A. Flow diversion versus traditional endovascular coiling therapy: design of the prospective LARGE aneurysm randomized trial. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(7):1341-5.
166. Raymond J, Januel AC, Iancu D, Roy D, Weill A, Carlson A, et al. The RISE trial: A Randomized Trial on Intra-Saccular Endobridge devices. *Interv Neuroradiol*. 2020;26(1):61-7.
167. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*. 2005;366(9488):809-17.

168. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*. 2002;360(9342):1267-74.
169. Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr RS. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Lancet*. 2015;385(9969):691-7.
170. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, et al. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol*. 2009;8(5):427-33.
171. Darsaut TE, Jack AS, Kerr RS, Raymond J. International Subarachnoid Aneurysm Trial - ISAT part II: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14:156.
172. Darsaut TE, Roy D, Weill A, Bojanowski MW, Chaalala C, Bilocq A, et al. A randomized trial of endovascular versus surgical management of ruptured intracranial aneurysms: Interim results from ISAT2. *Neurochirurgie*. 2019;65(6):370-6.
173. McDougall CG, Spetzler RF, Zabramski JM, Partovi S, Hills NK, Nakaji P, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg*. 2012;116(1):135-44.
174. Spetzler RF, McDougall CG, Albuquerque FC, Zabramski JM, Hills NK, Partovi S, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 3-year results. *J Neurosurg*. 2013;119(1):146-57.
175. Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, Albuquerque FC, Hills NK, Russin JJ, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 6-year results. *J Neurosurg*. 2015;123(3):609-17.
176. Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, Albuquerque FC, Hills NK, Nakaji P, et al. Ten-year analysis of saccular aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg*. 2019;132(3):771-6.
177. Darsaut TE, Raymond J. Barrow ruptured aneurysm trial. *J Neurosurg*. 2012;117(2):378-9; author reply 9-80.

178. Darsaut TE, Keough MB, Sagga A, Chan VKY, Diouf A, Boisseau W, et al. Surgical or Endovascular Management of Middle Cerebral Artery Aneurysms: A Randomized Comparison. *World Neurosurg.* 2021.
179. Darsaut T, Keough MB, Boisseau W, Findlay JM, Bojanowski M, Chaalala C, et al. Middle Cerebral Artery Aneurysm Trial (MCAAT): A randomized care trial comparing surgical and endovascular management of MCA aneurysm patients. [En préparation; soumission imminente].
180. Raymond J, Darsaut TE, Molyneux AJ, Group Tc. A trial on unruptured intracranial aneurysms (the TEAM trial): results, lessons from a failure and the necessity for clinical care trials. *Trials.* 2011;12:64.
181. Darsaut TE, Estrade L, Jamali S, Bojanowski MW, Chagnon M, Raymond J. Uncertainty and agreement in the management of unruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 2014;120(3):618-23.
182. Darsaut TE, Findlay JM, Raymond J, Group CC. The design of the Canadian UnRuptured Endovascular versus Surgery (CURES) trial. *Can J Neurol Sci.* 2011;38(2):236-41.
183. Darsaut TE, Findlay JM, Magro E, Kotowski M, Roy D, Weill A, et al. Surgical clipping or endovascular coiling for unruptured intracranial aneurysms: a pragmatic randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(8):663-8.
184. Etminan N, Brown RD, Jr., Beseoglu K, Juvella S, Raymond J, Morita A, et al. The unruptured intracranial aneurysm treatment score: a multidisciplinary consensus. *Neurology.* 2015;85(10):881-9.
185. Fahed R, Darsaut TE. The Delphi Oracle and the management of aneurysms. *J Neurointerv Surg.* 2017;9(e1):e1-e2.
186. McDonald JS, Carter RE, Layton KF, Mocco J, Madigan JB, Tawk RG, et al. Interobserver variability in retreatment decisions of recurrent and residual aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(5):1035-9.
187. Darsaut TE, Desal H, Cognard C, Januel AC, Bourcier R, Boulouis G, et al. Comprehensive Aneurysm Management (CAM): An All-Inclusive Care Trial for Unruptured Intracranial Aneurysms. *World Neurosurg.* 2020;141:e770-e7.

188. Johnston SC, Dowd CF, Higashida RT, Lawton MT, Duckwiler GR, Gress DR, et al. Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) study. *Stroke*. 2008;39(1):120-5.
189. Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med*. 1996;125(7):605-13.
190. Prentice RL. Surrogate and mediating endpoints: current status and future directions. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(4):216-7.
191. White PM, Lewis SC, Gholkar A, Sellar RJ, Nahser H, Cognard C, et al. Hydrogel-coated coils versus bare platinum coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms (HELPS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9778):1655-62.
192. Cloft HJ, Kallmes DF. Scaling back on scales with a scale of scales. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(2):219-20.
193. Ernst M, Yoo AJ, Kriston L, Schonfeld MH, Vettorazzi E, Fiehler J. Is visual evaluation of aneurysm coiling a reliable study end point? Systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2015;46(6):1574-81.
194. Kotowski M, Farzin B, Fahed R, Guilbert F, Chagnon M, Darsaut TE, et al. Residual Cerebral Aneurysms After Microsurgical Clipping: A New Scale, an Agreement Study, and a Systematic Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2019;121:e302-e21.
195. Timsit C, Soize S, Benaissa A, Portefaix C, Gauvrit JY, Pierot L. Contrast-Enhanced and Time-of-Flight MRA at 3T Compared with DSA for the Follow-Up of Intracranial Aneurysms Treated with the WEB Device. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016;37(9):1684-9.
196. Caroff J, Mihalea C, Tuilier T, Barreau X, Cognard C, Desal H, et al. Occlusion assessment of intracranial aneurysms treated with the WEB device. *Neuroradiology*. 2016;58(9):887-91.
197. Mazur MD, Taussky P, Shah LM, Winegar B, Park MS. Inter-rater reliability of published flow diversion occlusion scales. *J Neurointerv Surg*. 2016;8(12):1294-8.
198. Joshi MD, O'Kelly CJ, Krings T, Fiorella D, Marotta TR. Observer variability of an angiographic grading scale used for the assessment of intracranial aneurysms treated with flow-diverting stents. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(8):1589-92.

199. Jamali S, Fahed R, Gentric JC, Letourneau-Guillon L, Raoult H, Bing F, et al. Inter- and Intrarater Agreement on the Outcome of Endovascular Treatment of Aneurysms Using MRA. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016;37(5):879-84.
200. Raymond J, Roy D, Bojanowski M, Moumdjian R, L'Esperance G. Endovascular treatment of acutely ruptured and unruptured aneurysms of the basilar bifurcation. *J Neurosurg*. 1997;86(2):211-9.
201. Roy D, Milot G, Raymond J. Endovascular treatment of unruptured aneurysms. *Stroke*. 2001;32(9):1998-2004.
202. Raymond J, Guilbert F, Weill A, Georganos SA, Juravsky L, Lambert A, et al. Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke*. 2003;34(6):1398-403.
203. Tollard E, Darsaut TE, Bing F, Guilbert F, Gevry G, Raymond J. Outcomes of endovascular treatments of aneurysms: observer variability and implications for interpreting case series and planning randomized trials. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33(4):626-31.
204. Farzin B, Gentric JC, Pham M, Tremblay-Paquet S, Brosseau L, Roy C, et al. Agreement studies in radiology research. *Diagn Interv Imaging*. 2017;98(3):227-33.
205. 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.
206. Leeflang MM, Bossuyt PM, Irwig L. Diagnostic test accuracy may vary with prevalence: implications for evidence-based diagnosis. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(1):5-12.
207. Goldman L. Autopsy 2018: Still Necessary, Even if Occasionally Not Sufficient. *Circulation*. 2018;137(25):2686-8.
208. Darsaut TE, Derksen C, Farzin B, Keough MB, Fahed R, Boisseau W, et al. Reliability of the Diagnosis of Cerebral Vasospasm Using Catheter Cerebral Angiography: A Systematic Review and Inter- and Intraobserver Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2021;42(3):501-7.
209. Letourneau-Guillon L, Farzin B, Darsaut TE, Kotowski M, Guilbert F, Chagnon M, et al. Reliability of CT Angiography in Cerebral Vasospasm: A Systematic Review of the Literature and an Inter- and Intraobserver Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(4):612-8.

210. Gwet KL. Chapter 1: Introduction. Handbook of Inter-Rater Reliability: The Definitive Guide to Measuring The Extent of Agreement Among Raters. 4th ed. Gaithersburg, MD: Advanced Analytics, LLC; 2014. p. 3-24.
211. Gwet KL. Chapter 2: Agreement Coefficients for Nominal Ratings: A Review. Handbook of Inter-Rater Reliability: The Definitive Guide to Measuring The Extent of Agreement Among Raters. 4th ed. Gaithersburg, MD: Advanced Analytics, LLC; 2014. p. 27-71.
212. Feinstein AR, Cicchetti DV. High agreement but low kappa: I. The problems of two paradoxes. J Clin Epidemiol. 1990;43(6):543-9.
213. Cicchetti DV, Feinstein AR. High agreement but low kappa: II. Resolving the paradoxes. J Clin Epidemiol. 1990;43(6):551-8.
214. Cohen J. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. Educational and Psychological Measurement. 1960;20(1):37-46.
215. Byrt T, Bishop J, Carlin JB. Bias, prevalence and kappa. J Clin Epidemiol. 1993;46(5):423-9.
216. Zapf A, Castell S, Morawietz L, Karch A. Measuring inter-rater reliability for nominal data - which coefficients and confidence intervals are appropriate? BMC Med Res Methodol. 2016;16:93.
217. Quarfoot A, Levine RA. How Robust Are Multirater Interrater Reliability Indices to Changes in Frequency Distribution? The American Statistician. 2016;70(4):373-84.
218. Gwet KL. Computing inter-rater reliability and its variance in the presence of high agreement. 2008;61(1):29-48.
219. Gwet KL. Chapter 4: Constructing Agreement Coefficients: AC1 and Aickin's Alpha. Handbook of Inter-Rater Reliability: The Definitive Guide to Measuring The Extent of Agreement Among Raters. 4th ed. Gaithersburg, MD: Advanced Analytics, LLC; 2014. p. 101-28.
220. Gwet KL. Chapter 3: Agreement Coefficients for Ordinal, Interval, and Ratio Data. Handbook of Inter-Rater Reliability: The Definitive Guide to Measuring The Extent of Agreement Among Raters. 4th ed. Gaithersburg, MD: Advanced Analytics, LLC; 2014. p. 74-100.
221. Gwet KL. Chapter 7: Intraclass Correlation: A Measure of Raters' Agreement. Handbook of Inter-Rater Reliability: The Definitive Guide to Measuring The Extent of Agreement Among Raters. 4th ed. Gaithersburg, MD: Advanced Analytics, LLC; 2014. p. 185-95.

222. Gwet KL. Chapter 9: Intraclass Correlations under the Random Factorial Design. Handbook of Inter-Rater Reliability: The Definitive Guide to Measuring The Extent of Agreement Among Raters. 4th ed. Gaithersburg, MD: Advanced Analytics, LLC; 2014. p. 225-63.
223. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1(8476):307-10.
224. Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2015;25(2):141-51.
225. Gwet KL. Chapter 5: Agreement Coefficients & Statistical Inference. Handbook of Inter-Rater Reliability: The Definitive Guide to Measuring The Extent of Agreement Among Raters. 4th ed. Gaithersburg, MD: Advanced Analytics, LLC; 2014. p. 129-62.
226. Flack VF, Afifi AA, Lachenbruch PA, Schouten HJ. Sample size determinations for the two rater kappa statistic. *Psychometrika*. 1988;53(3):321-5.
227. Cantor AB. Sample-size calculations for Cohen's kappa. *Psychological Methods*. 1996;1(2):150-3.
228. 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.
229. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74.
230. Gwet KL. Chapter 6: Benchmarking Inter-Rater Reliability Coefficients. Handbook of Inter-Rater Reliability: The Definitive Guide to Measuring The Extent of Agreement Among Raters. 4th ed. Gaithersburg, MD: Advanced Analytics, LLC; 2014. p. 163-81.
231. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
232. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377-81.


233. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform.* 2019;95:103208.

234. Conseil de recherches en sciences humaine, Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, Instituts de recherche en santé du Canada. Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains. Décembre 2018.

Annexes

ANNEXE 1 - Deux premières pages du questionnaire PDF interactif de la 1^{re} étude

Inter-rater Agreement Study on Treated Brain Aneurysms - DSA modality



Name: Date:

Email:

| | | |
|---|---|---|
| BACKGROUND <input type="radio"/> Radiology <input type="radio"/> Neurosurgery <input type="radio"/> Neurology | EXPERIENCE <input type="radio"/> 0 - 5 years <input type="radio"/> 6 - 10 years <input type="radio"/> 11 - 20 years <input type="radio"/> more than 20 years | Is aneurysm clipping part of your practice ? <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No Is aneurysm coiling part of your practice ? <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No |
|---|---|---|

Dear colleague,

Thank you for agreeing to participate in this study.

For each case (n = 60), you will be asked to assess the angiographic outcome of clipped or coiled intracranial aneurysms **using the grading scale proposed below**, and answer a few clinical questions. We do not expect very precise measurement of the size of the aneurysms; visual estimation is largely sufficient. Assume that the series provided for each case were chosen as the best projections for proper evaluation.

Abbreviations:

MCA : Middle Cerebral Artery
 PCom A : Posterior Communicating Artery
 ACom A : Anterior Communicating Artery
 Ophth A : Ophthalmic Artery
 Car. Ophth. A : Carotid-Ophthalmic Aneurysm
 Ant. Chor. A : Anterior Choroidal Artery
 Car. Term. A : Carotid terminus Aneurysm
 SCA : Superior Cerebellar Artery
 Basilar A : Basilar Artery
 Pericallosal A : Pericallosal Artery

Class I Complete occlusion | Class II Residual neck (< 2 mm) | Class III Residual aneurysm

Page 1 sur 16

CASE 1: Left Ant. Chor. A

Angiographic class:
 Class I Class II Class III

Assuming the aneurysm was initially ruptured in a 65 year old patient with a good outcome and no other medical problems, how would manage this patient? (One option only)

Follow-up imaging in 3-5 years, or none at all
 Close angiographic follow-up (6-18 months)
 Re-treat the aneurysm now by endovascular means
 Re-treat the aneurysm now by surgical means

CASE 2: Left MCA

Angiographic class:
 Class I Class II Class III

Assuming the aneurysm was initially ruptured in a 65 year old patient with a good outcome and no other medical problems, how would manage this patient? (One option only)

Follow-up imaging in 3-5 years, or none at all
 Close angiographic follow-up (6-18 months)
 Re-treat the aneurysm now by endovascular means
 Re-treat the aneurysm now by surgical means

CASE 3: Right MCA

Angiographic class:
 Class I Class II Class III

Assuming the aneurysm was initially ruptured in a 65 year old patient with a good outcome and no other medical problems, how would manage this patient? (One option only)

Follow-up imaging in 3-5 years, or none at all
 Close angiographic follow-up (6-18 months)
 Re-treat the aneurysm now by endovascular means
 Re-treat the aneurysm now by surgical means

CASE 4: Basilar A

Angiographic class:
 Class I Class II Class III

Assuming the aneurysm was initially ruptured in a 65 year old patient with a good outcome and no other medical problems, how would manage this patient? (One option only)

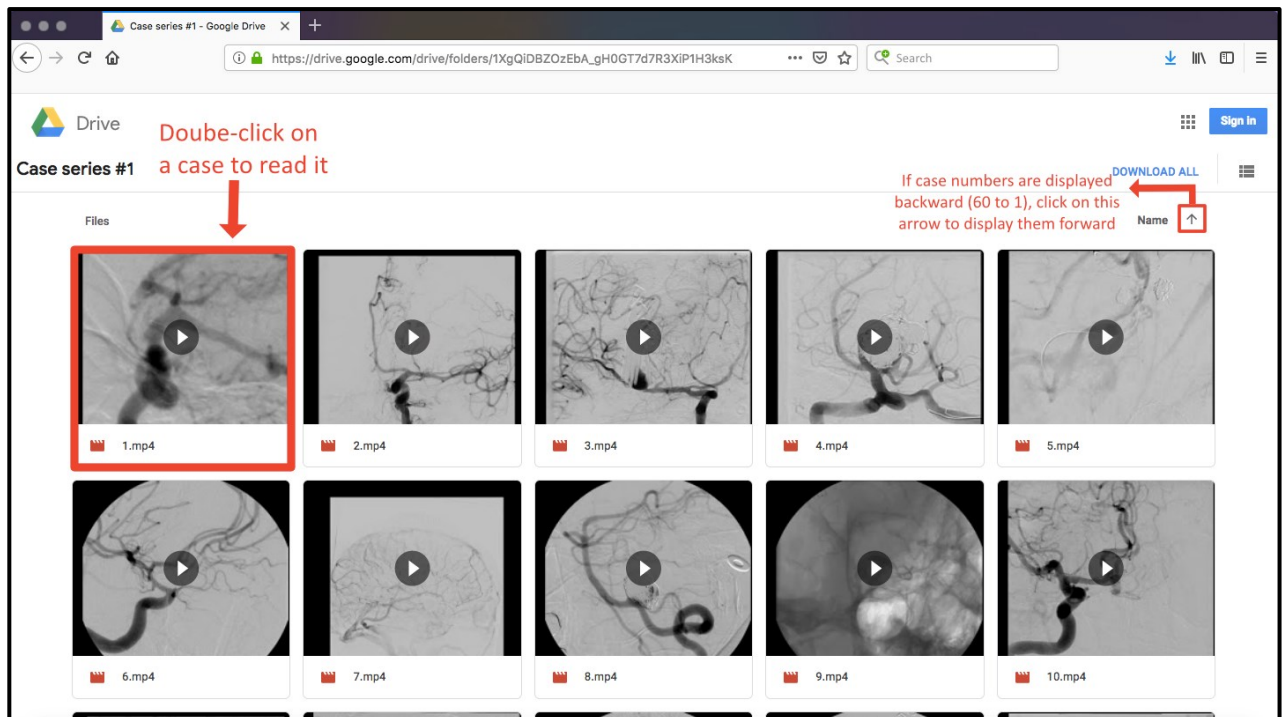
Follow-up imaging in 3-5 years, or none at all
 Close angiographic follow-up (6-18 months)
 Re-treat the aneurysm now by endovascular means
 Re-treat the aneurysm now by surgical means

Class I Complete occlusion | Class II Residual neck (< 2 mm) | Class III Residual aneurysm

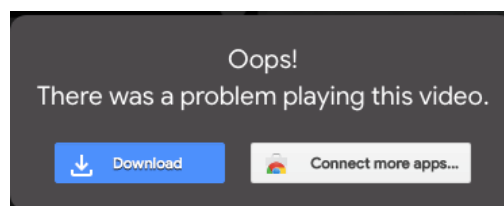
Page 2 sur 16

ANNEXE 2 - Instructions détaillées fournies aux lecteurs (1^{re} étude)

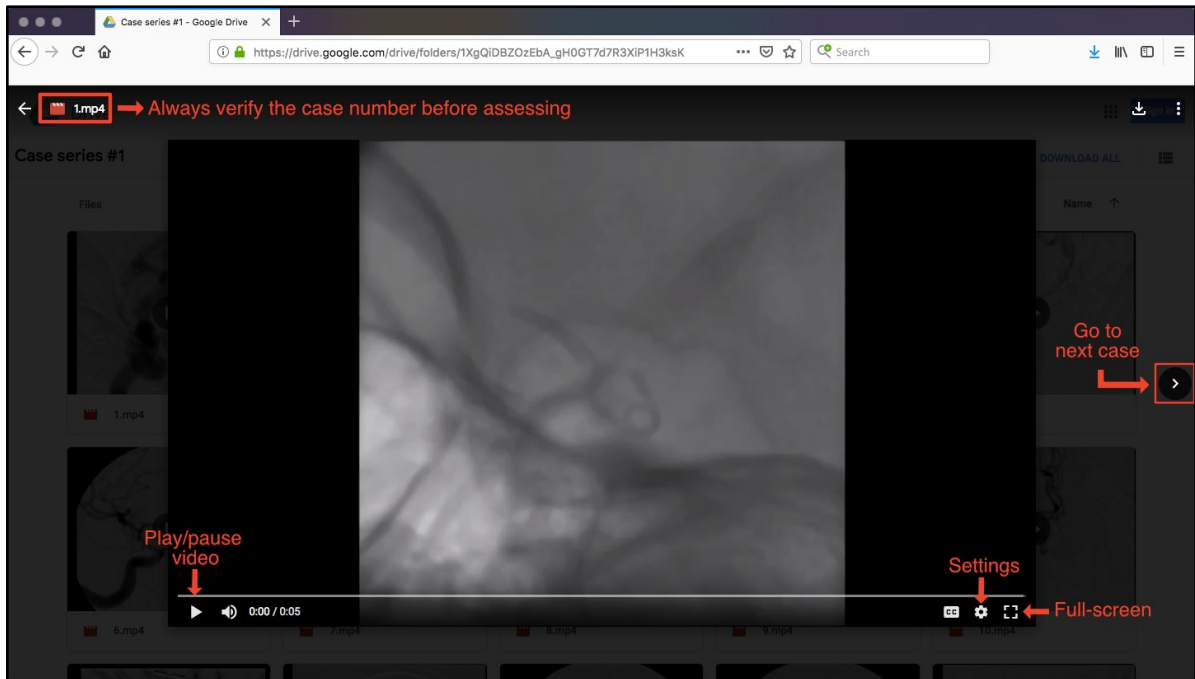
1. **VERY IMPORTANT: save the PDF questionnaire on your computer** before beginning to fill it.
We highly recommend you to manually verify that it was adequately saved in order to avoid any loss of answers.
2. **Click on the red button** at the first page of the questionnaire to access the case series.
3. You will land on a google drive folder named "Case series – CTA/MRA".



If you experience issues playing a video (such as receiving the message below), try first to refresh the internet page. If it still doesn't want to play, copy this Google Drive link (bit.ly/aneurysm1) and paste it on a different internet browser (e.g. Chrome, Firefox...).



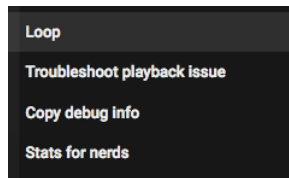
4. Here are some tips for better video playing results and easier aneurysm assessment:



Full-screen mode: Click on the “full-screen” icon or tap “f” in your keyboard.

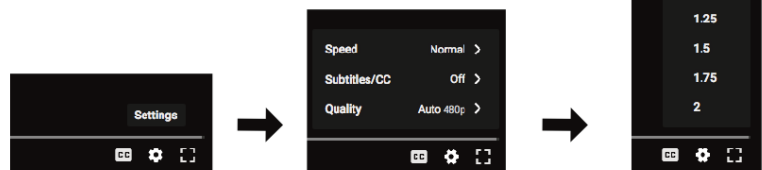
Video looping:

Right-click anywhere on the video and choose the “Loop” option.



Adjustment of video speed:

Click on the “Settings” icon → Speed → Choose the desired video speed.



Focus on a specific image:

Pause the video and move the red video scroller to desired image.



5. For each case, directly note your answers on the interactive PDF questionnaire.
6. **Regularly save** the questionnaire, either manually (ctrl+s) or by clicking on the “save” button at the bottom of each page.
7. When finished, **save it again and click on the “send” button.**
8. If you experience any issues with the questionnaire or the Google Drive folder, do not hesitate to email us at anass.benomar@umontreal.ca.

Thank you!

ANNEXE 3 - Matériel supplémentaire en ligne du 1^e article (complément au chapitre 4)

Online Resource 1. Literature research strategy / post-coiling

| Search CINAHL Database (EBSCO Interface) up to June 25 th , 2019 | | |
|---|---|------------------|
| Step | Question | Results |
| S1 | (MH "Embolization, Therapeutic") AND (MH "Cerebral Aneurysm") | 641 |
| S2 | (coil* N3 (detachable or embol* or aneurysm*)) | 1,449 |
| S3 | (((cerebral or intracranial) N2 aneurysm*) AND (embol* or repair*)) | 990 |
| S4 | S1 OR S2 OR S3 | 2,020 |
| S5 | (MH "Sensitivity and Specificity") OR (MH "Treatment Outcomes") | 365,113 |
| S6 | ("reproducibility of results" or "sensitivity and specificity" or "treatment outcome" or agreement* or consensus or disagreement* or observer* or reliability or reproducibility or sensitivity or variability) | 377,238 |
| S7 | S5 OR S6 | 650,965 |
| S8 | (MH "Classification") AND (MH "Kappa Statistic") | 48 |
| S9 | ("CE-MRA" or "Classification" or "TOF MRA" or class* or grading or intra-rater or kappa or rate or rating or scale or scor*) | 1,168,822 |
| S10 | S8 OR S9 | 1,168,822 |
| S11 | S4 AND S7 AND S10 | 331 |
| | | |

| Search EBM Reviews (OvidSP Interface) up to June 25 th , 2019 | | |
|--|---|----------------|
| Databases | EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to June 19, 2019 EBM Reviews - ACP Journal Club 1991 to May 2019 EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016 EBM Reviews - Cochrane Clinical Answers May 2019 EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials May 2019 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 | embolization coil/ or coil embolization/ | 0 |
| S2 | (coil* adj3 (detachable or embol* or aneurysm*)).af. | 470 |
| S3 | intracranial aneurysm/ and artificial embolization/ | 0 |
| S4 | ((cerebral or intracranial) adj2 aneurysm*).af. | 1,223 |
| S5 | (embol* or repair*).af. | 27,796 |
| S6 | 4 and 5 | 393 |
| S7 | 1 or 2 or 3 or 6 | 643 |
| S8 | reproducibility/ | 0 |
| S9 | "sensitivity and specificity"/ | 10,677 |
| S10 | treatment outcome/ | 127,320 |
| S11 | consensus/ or consensus development/ | 53 |
| S12 | reliability/ | 0 |
| S13 | sensitivity analysis/ | 1 |
| S14 | ("reproducibility of results" or "sensitivity and specificity" or "treatment outcome" or agreement* or consensus or disagreement* or observer* or reliability or reproducibility or sensitivity or variability).af. | 306,430 |
| S15 | 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 | 306,430 |
| S16 | classification/ | 43 |
| S17 | intrarater reliability/ | 0 |
| S18 | kappa statistics/ | 0 |
| S19 | rating scale/ | 1 |
| S20 | ("CE-MRA" or "Classification" or "TOF MRA" or class* or grading or intra-rater or kappa or rate or rating or scale or scor*).af. | 602,495 |
| S21 | 16 or 17 or 18 or 19 or 20 | 602,495 |
| S22 | 7 and 15 and 21 | 195 |
| | | |

| Search EMBASE Database (OvidSP Interface) up to June 25 th , 2019 | | |
|--|--|------------------|
| Step | Question | Results |
| S1 | embolization coil/ or coil embolization/ | 12,723 |
| S2 | (coil* adj3 (detachable or embol* or aneurysm*)).tw,kw. | 11,965 |
| S3 | intracranial aneurysm/ and artificial embolization/ | 216 |
| S4 | ((cerebral or intracranial) adj2 aneurysm*).tw,kw. | 22,536 |
| S5 | (embol* or repair*).tw,kw. | 587,932 |
| S6 | 4 and 5 | 5,015 |
| S7 | 1 or 2 or 3 or 6 | 20,008 |
| S8 | reproducibility/ | 204,425 |
| S9 | "sensitivity and specificity"/ | 328,111 |
| S10 | treatment outcome/ | 816,051 |
| S11 | consensus/ or consensus development/ | 85,704 |
| S12 | reliability/ | 131,379 |
| S13 | sensitivity analysis/ | 110,193 |
| S14 | ("reproducibility of results" or "sensitivity and specificity" or "treatment outcome" or agreement* or consensus or disagreement* or observer* or reliability or reproducibility or sensitivity or variability).tw,kw. | 1,995,818 |
| S15 | 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 | 3,054,880 |
| S16 | classification/ | 318,847 |
| S17 | intrarater reliability/ | 4,042 |
| S18 | kappa statistics/ | 7,676 |
| S19 | rating scale/ | 108,037 |
| S20 | ("CE-MRA" or "Classification" or "TOF MRA" or class* or grading or intrarater or kappa or rate or rating or scale or scor*).tw,kw. | 5,709,957 |
| S21 | 16 or 17 or 18 or 19 or 20 | 5,903,566 |
| S22 | 7 and 15 and 21 | 1,248 |
| | | |

| Search MEDLINE (OvidSP Interface) up to June 25 th , 2019 | | |
|--|--|------------------|
| Step | Question | Results |
| S1 | Embolization, Therapeutic/ and Intracranial Aneurysm/ | 4,266 |
| S2 | (coil* adj3 (detachable or embol* or aneurysm*)).tw,kw. | 8,202 |
| S3 | ((cerebral or intracranial) adj2 aneurysm*).tw,kw. | 16,775 |
| S4 | (embol* or repair*).tw,kw. | 437,369 |
| S5 | 3 and 4 | 3,138 |
| S6 | 1 or 2 or 5 | 11,274 |
| S7 | Treatment Outcome/ | 908,453 |
| S8 | "Sensitivity and Specificity"/ | 336,885 |
| S9 | ("reproducibility of results" or "sensitivity and specificity" or "treatment outcome" or agreement* or consensus or disagreement* or observer* or reliability or reproducibility or sensitivity or variability).tw,kw. | 1,573,571 |
| S10 | 7 or 8 or 9 | 2,603,691 |
| S11 | Classification/ | 9,967 |
| S12 | ("CE-MRA" or "Classification" or "TOF MRA" or class* or grading intra-rater or kappa or rate or rating or scale or scor*).tw,kw. | 4,246,945 |
| S13 | 11 or 12 | 4,251,280 |
| S14 | 6 and 10 and 13 | 1,482 |
| | | |

Search MEDLINE (PubMed Interface) up to June 25th, 2019

| Step | Question | Results |
|--------------|--|---------------------|
| | <p>(((treatment outcome*[Title/Abstract] OR observer*[Title/Abstract] OR agreement*[Title/Abstract] OR disagreement*[Title/Abstract] OR consensus[Title/Abstract] OR variability[Title/Abstract] OR reliability[Title/Abstract] OR sensitivity[Title/Abstract] OR sensitivity[Title/Abstract] OR reproducibility[Title/Abstract] OR "Reproducibility of Results"[Mesh] OR "Treatment Outcome"[Mesh] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR treatment outcome*[ot] OR observer*[ot] OR agreement*[ot] OR disagreement*[ot] OR consensus[ot] OR variability[ot] OR reliability[ot] OR sensitivity[ot] OR sensitivity[ot] OR reproducibility[ot])))</p> <p>AND</p> <p>(grading[Title/Abstract] OR scor*[Title/Abstract] OR rate[Title/Abstract] OR rating[Title/Abstract] OR scale[tw] OR class*[Title/Abstract] OR kappa[Title/Abstract] OR inter-rater[Title/Abstract] or intra-rater[Title/Abstract] OR "TOF MRA"[Title/Abstract] OR "CE-MRA"[Title/Abstract] OR "Classification"[Mesh] OR grading[ot] OR scor*[ot] OR rate[ot] OR rating[ot] OR scale[ot] OR class*[ot] OR kappa[ot] OR inter-rater[ot] or intra-rater[ot] OR "TOF MRA"[ot] OR "CE-MRA"[ot]))</p> <p>AND</p> | <p>1,946</p> |
| Total | <p>(((((((coil*[Title/Abstract]) AND (detachable[Title/Abstract] OR embol*[Title/Abstract] OR aneurysm*[Title/Abstract]))) OR (("Intracranial Aneurysm"[Mesh] AND ("Embolization, Therapeutic"[Mesh]))) OR (((cerebral aneurysm*[tiab] or intracranial aneurysm*[tiab]) AND (embol*[tiab] or repair*[tiab]))))))))</p> | |

Online Resource 2. Literature research strategy / post-clipping

First research: up to July 6th, 2017

| Search CINAHL Database (EBSCO Interface) up to July 6 th , 2017 | | |
|--|--|------------|
| Step | Question | Results |
| S1 | ((MH "Neurosurgery") OR (MH "Embolization, Therapeutic")) OR (clip* or post-clip* or postclip* or post clip*) | 14,457 |
| S2 | (complete or effectiveness or efficac* or failure* or incomplete or obliteration* or occlusion* or partial or recurrence* or remnant* or residu* or result* or success* or unsuccess*) OR (MH "Treatment Outcomes") OR (MH "Treatment Failure") OR ((MH "Postoperative Complications") OR (MH "Recurrence") OR (MH "Reoperation") OR (MH "Subarachnoid Hemorrhage")) | 1,507,070 |
| S3 | (MH "Aneurysm") OR Aneurysm* | 17,312 |
| S4 | cerebr* or subarachnoid* or brain* or intracranial | 194,174 |
| S5 | S3 AND S4 | 5,130 |
| S6 | (MH "Cerebral Aneurysm") OR ((berry N2 aneurysm) or (berry N2 aneurysms) or (intracranial N2 aneurysm) or (intracranial N2 aneurysms) or "basilar artery aneurysm" or "basilar artery aneurysms")) | 3,143 |
| S7 | S5 OR S6 | 5,134 |
| S8 | ((MH "Visual Analog Scaling") OR (MH "Classification") OR (MH "Cerebral Angiography")) OR (scale or grading or classification or grade or angiograph*) | 521,729 |
| S9 | S1 AND S2 AND S7 AND S8 | 500 |
| | | |

| Search EBM Reviews (OvidSP Interface) up to July 6 th , 2017 | | |
|---|--|------------|
| Databases | Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to June 29, 2017, ACP Journal Club 1991 to June 2017, Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016, Cochrane Central Register of Controlled Trials May 2017, Cochrane Methodology Register 3rd Quarter 2012, Health Technology Assessment 4th Quarter 2016, NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016 | |
| Step | Question | Results |
| S1 | (clip* or post-clip* or postclip* or post clip*).tw,kw. | 1,520 |
| S2 | Neurosurgical Procedures/ | 457 |
| S3 | Embolization, Therapeutic/ | 384 |
| S4 | Vascular Surgical Procedures | 674 |
| S5 | or/1-4 | 2,922 |
| S6 | (complete or effectiveness or efficac* or failure* or incomplete or obliteration* or occlusion* or partial or recurrence* or remnant* or residu* or result* or success* or unsuccess*).tw,kw. | 711,755 |
| S7 | "Observer Variation"/ or "Postoperative Complications"/ or "Recurrence"/ or "Reoperation"/ or "Subarachnoid Hemorrhage"/ or "Treatment Failure"/ or "Treatment Outcome"/ | 132,880 |
| S8 | 6 or 7 | 730,217 |
| S9 | Aneurysm/ or Aneurysm, Ruptured/ or Intracranial Aneurysm/ | 466 |
| S10 | aneurysm*.tw,kw. | 3,563 |
| S11 | or/9-10 | 3,614 |
| S12 | (cerebr* or subarachnoid* or brain* or intracranial).tw,kw. | 51,124 |
| S13 | 11 and 12 | 1,634 |
| S14 | "Intracranial Aneurysm"/ | 396 |
| S15 | ((berry adj2 aneurysm) or (berry adj2 aneurysms) or (intracranial adj2 aneurysm) or (intracranial adj2 aneurysms) or "basilar artery aneurysm" or "basilar artery aneurysms").tw,kw. | 544 |
| S16 | 14 or 15 | 749 |
| S17 | 13 or 16 | 1,658 |
| S18 | "Weights and Measures"/ | 34 |
| S19 | Visual Analog Scale/ | 553 |
| S20 | Glasgow Outcome Scale/ | 125 |
| S21 | Classification/ | 40 |
| S22 | Cerebral Angiography/ | 278 |
| S23 | (scale or grading or classification or grade or angiograph*).tw,kw. | 140,851 |
| S24 | or/18-23 | 141,,237 |
| S25 | 5 and 8 and 17 and 24 | 230 |
| | | |

| Search EMBASE Database (OvidSP Interface) up to July 6 th , 2017 | | |
|---|---|--------------|
| Step | Question | Results |
| S1 | neurosurgery/ | 53,029 |
| S2 | artificial embolization/ | 2,916 |
| S3 | vascular surgery/ | 33,045 |
| S4 | (clip* or post-clip* or postclip* or post clip*).tw,kw. | 34,309 |
| S5 | aneurysm clip applicer/ or aneurysm clip/ | 2,827 |
| S6 | or/1-5 | 122,017 |
| S7 | (complete or effectiveness or efficac* or failure* or incomplete or obliteration* or occlusion* or partial or recurrence* or remnant* or residu* or result* or success* or unsuccess*).tw,kw. | 12,999,917 |
| S8 | observer variation/ | 18,299 |
| S9 | postoperative complication/ | 300,490 |
| S10 | recurrent disease/ | 154,045 |
| S11 | subarachnoid hemorrhage/ | 37,020 |
| S12 | treatment failure/ or treatment outcome/ | 814,950 |
| S13 | or/7-12 | 13,443,510 |
| S14 | aneurysm/ or aneurysm rupture/ | 43,408 |
| S15 | aneurysm*.tw,kw. | 131,758 |
| S16 | or/14-15 | 139,216 |
| S17 | (cerebr* or subarachnoid* or brain* or intracranial).tw,kw. | 1,584,040 |
| S18 | 16 and 17 | 40,377 |
| S19 | brain artery aneurysm/ or intracranial aneurysm/ or brain artery aneurysm rupture/ | 29,837 |
| S20 | ((berry adj2 aneurysm) or (berry adj2 aneurysms) or (intracranial adj2 aneurysm) or (intracranial adj2 aneurysms) or "basilar artery aneurysm" or "basilar artery aneurysms").tw,kw. | 13,680 |
| S21 | 19 or 20 | 32,290 |
| S22 | 18 or 21 | 48,453 |
| S23 | visual analog scale/ | 60,677 |
| S24 | Glasgow outcome scale/ | 4,207 |
| S25 | classification/ | 316,135 |
| S26 | brain angiography/ | 28,713 |
| S27 | (scale or grading or classification or grade or angiograph*).tw,kw. | 1,652,909 |
| S28 | or/23-27 | 1,894,057 |
| S29 | 6 and 13 and 22 and 28 | 4,283 |
| S30 | limit 29 to embase | 3,416 |
| | | |

| Search MEDLINE (OvidSP Interface) up to July 6 th , 2017 | | |
|---|---|--------------|
| Step | Question | Results |
| S1 | (clip* or post-clip* or postclip* or post clip*).tw,kw. | 24,968 |
| S2 | Neurosurgical Procedures/ | 25,067 |
| S3 | Embolization, Therapeutic/ | 28,646 |
| S4 | Vascular Surgical Procedures/ | 28,859 |
| S5 | or/1-4 | 103,398 |
| S6 | (complete or effectiveness or efficac* or failure* or incomplete or obliteration* or occlusion* or partial or recurrence* or remnant* or residu* or result* or success* or unsuccess*).tw,kw. | 10,402,987 |
| S7 | "Observer Variation"/ or "Postoperative Complications"/ or "Recurrence"/ or "Reoperation"/ or "Subarachnoid Hemorrhage"/ or "Treatment Failure"/ or "Treatment Outcome"/ | 1,336,484 |
| S8 | 6 or 7 | 10,848,046 |
| S9 | Aneurysm/ or Aneurysm, Ruptured/ | 26,460 |
| S10 | aneurysm*.tw,kw. | 109,283 |
| S11 | or/9-10 | 114,217 |
| S12 | (cerebr* or subarachnoid* or brain* or intracranial).tw,kw. | 1,274,534 |
| S13 | 11 and 12 | 31,273 |
| S14 | "Intracranial Aneurysm"/ | 25,156 |
| S15 | ((berry adj2 aneurysm) or (berry adj2 aneurysms) or (intracranial adj2 aneurysm) or (intracranial adj2 aneurysms) or "basilar artery aneurysm" or "basilar artery aneurysms").tw,kw. | 10,406 |
| S16 | 14 or 15 | 27,415 |
| S17 | 13 or 16 | 38,767 |
| S18 | "Weights and Measures"/ | 2,497 |
| S19 | Visual Analog Scale/ | 1,496 |
| S20 | Glasgow Outcome Scale/ | 1,631 |
| S21 | Classification/ | 9,647 |
| S22 | Cerebral Angiography/ | 31,743 |
| S23 | (scale or grading or classification or grade or angiograph*).tw,kw. | 1,241,960 |
| S24 | or/18-23 | 1,266,499 |
| S25 | 5 and 8 and 17 and 24 | 5,351 |
| | | |

Search MEDLINE (PubMed Interface) up to July 5th, 2017

| Step | Question | Results |
|-------|---|------------------------------------|
| Total | <p>clip*[Title/Abstract] OR clip*[Other Term] OR post-clip*[Title/Abstract] OR post-clip*[Other Term] OR postclip*[Title/Abstract] OR postclip*[Other Term OR post clip*[Title/Abstract] OR post clip*[Other Term] OR "Neurosurgical Procedures"[Mesh] OR "Embolization, Therapeutic"[Mesh] OR "Vascular Surgical Procedures"[Mesh] AND occlusion*[Title/Abstract] OR occlusion*[Other Term] OR obliteration*[Title/Abstract] OR obliteration*[Other Term] OR remnant*[Title/Abstract] OR remnant*[Other Term] OR residu*[Title/Abstract] OR residu*[Other Term] OR "Postoperative Complications"[Mesh] OR "Reoperation"[Mesh] OR "Treatment Outcome"[Mesh] OR "Treatment Failure"[Mesh] OR "Subarachnoid Hemorrhage"[Mesh] OR result*[tiab] OR result*[ot] OR failure*[tiab] OR failure*[ot] OR success*[tiab] OR success*[ot] OR efficac*[tiab] OR efficac*[ot] OR effectiveness[tiab] OR effectiveness[ot] OR unsuccess*[tiab] OR unsuccess*[ot] OR partial[tiab] OR complete[tiab] OR partial[ot] OR complete[ot] OR incomplete[tiab] OR incomplete[ot] OR recurrence*[tiab] OR recurrence*[ot] OR "Observer Variation"[Mesh] OR "Recurrence"[Mesh] AND ("Aneurysm, Ruptured"[Mesh] OR aneurysm*[tiab] OR aneurysm*[ot] OR "Aneurysm"[Mesh] AND cerebr*[tiab] or cerebr*[ot] or subarachnoid*[tiab] or subarachnoid*[ot] or brain*[tiab] or brain*[ot] or intracranial[tiab] or intracranial[ot]) OR "Intracranial Aneurysm"[Mesh] OR "berry aneurysm"[tiab] OR "berry aneurysm"[ot] OR "berry aneurysms"[tiab] OR "berry aneurysms"[ot] OR "Intracranial Aneurysm"[tiab] OR "Intracranial Aneurysm"[ot] OR "Intracranial Aneurysms"[tiab] OR "Intracranial Aneurysms"[ot] OR "basilar artery aneurysm"[tiab] OR "basilar artery aneurysm"[ot] OR "basilar artery aneurysms"[tiab] OR "basilar artery aneurysms"[ot]) AND scale[Title/Abstract] OR grade[Title/Abstract] OR grading[Title/Abstract] OR Classification[Title/Abstract] OR scale[Other Term] OR grade[Other Term] OR grading[Other Term] OR Classification[Other Term] OR "Weights and Measures"[Mesh] OR "Visual Analog Scale"[Mesh] OR "Glasgow Outcome Scale"[Mesh] OR "Classification"[Mesh] OR "Cerebral Angiography"[Mesh] OR angiograph*[tiab] OR angiograph*[ot]</p> | <p align="center">4,880</p> |

Research Update: from July 6th, 2017 to June 25th, 2019

| Search CINAHL Database (EBSCO Interface) up to June 25th, 2019 | | |
|--|--|----------------|
| Step | Question | Results |
| S1 | ((MH "Neurosurgery") OR (MH "Embolization, Therapeutic")) OR (clip* or post-clip* or postclip* or post clip*) | 21,499 |
| S2 | (complete or effectiveness or efficac* or failure* or incomplete or obliteration* or occlusion* or partial or recurrence* or remnant* or residu* or result* or success* or unsuccess*) OR (MH "Treatment Outcomes") OR (MH "Treatment Failure") OR ((MH "Postoperative Complications") OR (MH "Recurrence") OR (MH "Reoperation") OR (MH "Subarachnoid Hemorrhage")) | 2,388,458 |
| S3 | (MH "Aneurysm") OR Aneurysm* | 25,349 |
| S4 | cerebr* or subarachnoid* or brain* or intracranial | 290,097 |
| S5 | S3 AND S4 | 7,648 |
| S6 | (MH "Cerebral Aneurysm") OR ((berry N2 aneurysm) or (berry N2 aneurysms) or (intracranial N2 aneurysm) or (intracranial N2 aneurysms) or "basilar artery aneurysm" or "basilar artery aneurysms")) | 4,712 |
| S7 | S5 OR S6 | 7,652 |
| S8 | ((MH "Visual Analog Scaling") OR (MH "Classification") OR (MH "Cerebral Angiography")) OR (scale or grading or classification or grade or angiograph*) | 863,707 |
| S9 | S1 AND S2 AND S7 AND S8 | 876 |
| S10 | Date de publication: 20170701-20190631 | 128 |
| | | |

| Search EBM Reviews (OvidSP Interface) up to June 25 th , 2019 | | |
|--|---|------------------|
| Databases | EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to April 22, 2020, EBM Reviews - ACP Journal Club 1991 to March 2020, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016, EBM Reviews - Cochrane Clinical Answers April 2020, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials March 2020, 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 | (clip* or post-clip* or postclip* or post clip*).tw,kw. | 2,842 |
| S2 | Neurosurgical Procedures/ | 530 |
| S3 | Embolization, Therapeutic/ | 427 |
| S4 | Vascular Surgical Procedures/ | 751 |
| S5 | or/1-4 | 4,424 |
| S6 | (complete or effectiveness or efficac* or failure* or incomplete or obliteration* or occlusion* or partial or recurrence* or remnant* or residu* or result* or success* or unsuccess*).tw,kw. | 1,147,842 |
| S7 | "Observer Variation"/ or "Postoperative Complications"/ or "Recurrence"/ or "Reoperation"/ or "Subarachnoid Hemorrhage"/ or "Treatment Failure"/ or "Treatment Outcome"/ | 158,598 |
| S8 | 6 or 7 | 1,168,332 |
| S9 | Aneurysm/ or Aneurysm, Ruptured/ or Intracranial Aneurysm/ | 725 |
| S10 | aneurysm*.tw,kw. | 5,535 |
| S11 | or/9-10 | 5,637 |
| S12 | (cerebr* or subarachnoid* or brain* or intracranial).tw,kw. | 94,038 |
| S13 | 11 and 12 | 2,527 |
| S14 | "Intracranial Aneurysm"/ | 495 |
| S15 | ((berry adj2 aneurysm) or (berry adj2 aneurysms) or (intracranial adj2 aneurysm) or (intracranial adj2 aneurysms) or "basilar artery aneurysm" or "basilar artery aneurysms").tw,kw. | 768 |
| S16 | 14 or 15 | 1,028 |
| S17 | 13 or 16 | 2,567 |
| S18 | "Weights and Measures"/ | 37 |
| S19 | Visual Analog Scale/ | 1,006 |
| S20 | Glasgow Outcome Scale/ | 152 |
| S21 | Classification/ | 43 |
| S22 | Cerebral Angiography/ | 307 |
| S23 | (scale or grading or classification or grade or angiograph*).tw,kw. | 278,472 |
| S24 | or/18-23 | 278,955 |
| S25 | 5 and 8 and 17 and 24 | 323 |
| S26 | limit 25 to yr="2017 - 2019" [Limit not valid in DARE; records were retained] | 70 |
| | | |

| Search EMBASE Database (OvidSP Interface) up to June 25 th , 2019 | | |
|--|---|------------------|
| Step | Question | Results |
| S1 | neurosurgery/ | 57,242 |
| S2 | artificial embolization/ | 10,173 |
| S3 | vascular surgery/ | 29,985 |
| S4 | (clip* or post-clip* or postclip* or post clip*).tw,kw. | 41,871 |
| S5 | aneurysm clip applier/ or aneurysm clip/ | 3,084 |
| S6 | or/1-5 | 137638 |
| S7 | (complete or effectiveness or efficac* or failure* or incomplete or obliteration* or occlusion* or partial or recurrence* or remnant* or residu* or result* or success* or unsuccess*).tw,kw. | 15,540,503 |
| S8 | observer variation/ | 0 |
| S9 | postoperative complication/ | 314,445 |
| S10 | recurrent disease/ | 173,221 |
| S11 | subarachnoid hemorrhage/ | 41,048 |
| S12 | treatment failure/ or treatment outcome/ | 944,909 |
| S13 | or/7-12 | 15,984,795 |
| S14 | aneurysm/ or aneurysm rupture/ | 43,240 |
| S15 | aneurysm*.tw,kw. | 141,918 |
| S16 | or/14-15 | 148,785 |
| S17 | (cerebr* or subarachnoid* or brain* or intracranial).tw,kw. | 1,755,764 |
| S18 | 16 and 17 | 45,303 |
| S19 | brain artery aneurysm/ or intracranial aneurysm/ or brain artery aneurysm rupture/ | 30,793 |
| S20 | ((berry adj2 aneurysm) or (berry adj2 aneurysms) or (intracranial adj2 aneurysm) or (intracranial adj2 aneurysms) or "basilar artery aneurysm" or "basilar artery aneurysms").tw,kw. | 15,353 |
| S21 | 19 or 20 | 33,746 |
| S22 | 18 or 21 | 52,611 |
| S23 | visual analog scale/ | 84,356 |
| S24 | Glasgow outcome scale/ | 5,611 |
| S25 | classification/ | 30,8012 |
| S26 | brain angiography/ | 22,769 |
| S27 | (scale or grading or classification or grade or angiograph*).tw,kw. | 2,068,192 |
| S28 | or/23-27 | 2,299,250 |
| S29 | 6 and 13 and 22 and 28 | 5,166 |
| S30 | (201707* or 201708* or 201709* or 20171* or 2018* or 201901* or 201902* or 201903* or 201904* or 201905* or 2019060* or 2019061* or "20190620" or "20190621" or "20190622" or "20190623" or "2019624" or "20190625").dc,dd. | 3,,278,908 |
| S31 | 29 and 30 | 760 |
| | | |

| Search MEDLINE (OvidSP Interface) up to June 25 th , 2019 | | |
|--|---|-------------------|
| Step | Question | Results |
| S1 | (clip* or post-clip* or postclip* or post clip*).tw,kw. | 29,059 |
| S2 | Neurosurgical Procedures/ | 30,092 |
| S3 | Embolization, Therapeutic/ | 31,820 |
| S4 | Vascular Surgical Procedures/ | 30,881 |
| S5 | or/1-4 | 117,078 |
| S6 | (complete or effectiveness or efficac* or failure* or incomplete or obliteration* or occlusion* or partial or recurrence* or remnant* or residu* or result* or success* or unsuccess*).tw,kw. | 12,064,661 |
| S7 | "Observer Variation"/ or "Postoperative Complications"/ or "Recurrence"/ or "Reoperation"/ or "Subarachnoid Hemorrhage"/ or "Treatment Failure"/ or "Treatment Outcome"/ | 1,506,002 |
| S8 | 6 or 7 | 12,543,198 |
| S9 | Aneurysm/ or Aneurysm, Ruptured/ | 28,134 |
| S10 | aneurysm*.tw,kw. | 120,801 |
| S11 | or/9-10 | 125,925 |
| S12 | (cerebr* or subarachnoid* or brain* or intracranial).tw,kw. | 1,431,422 |
| S13 | 11 and 12 | 35,601 |
| S14 | "Intracranial Aneurysm"/ | 27,912 |
| S15 | ((berry adj2 aneurysm) or (berry adj2 aneurysms) or (intracranial adj2 aneurysm) or (intracranial adj2 aneurysms) or "basilar artery aneurysm" or "basilar artery aneurysms").tw,kw. | 12,013 |
| S16 | 14 or 15 | 30,508 |
| S17 | 13 or 16 | 43,506 |
| S18 | "Weights and Measures"/ | 2,543 |
| S19 | Visual Analog Scale/ | 3,101 |
| S20 | Glasgow Outcome Scale/ | 1,970 |
| S21 | Classification/ | 10,160 |
| S22 | Cerebral Angiography/ | 33,345 |
| S23 | (scale or grading or classification or grade or angiograph*).tw,kw. | 1,491,497 |
| S24 | or/18-23 | 1,517,447 |
| S25 | 5 and 8 and 17 and 24 | 6,309 |
| S26 | (201707* or 201708* or 201709* or 20171* or 2018* or 201901* or 201902* or 201903* or 201904* or 201905* or 2019060* or 2019061* or "20190620" or "20190621" or "20190622" or "20190623" or "2019624" or "20190625").ed,dt,e. | 3,416,412 |
| S27 | 25 and 26 | 1,067 |
| | | |

Search MEDLINE (PubMed Interface) up to June 25th, 2019

| Step | Question | Results |
|--------------|--|------------|
| Total | <p>(clip*[Title/Abstract] OR clip*[Other Term] OR post-clip*[Title/Abstract] OR post-clip*[Other Term] OR postclip*[Title/Abstract] OR postclip*[Other Term] OR post clip*[Title/Abstract] OR post clip*[Other Term] OR "Neurosurgical Procedures"[Mesh] OR "Embolization, Therapeutic"[Mesh] OR "Vascular Surgical Procedures"[Mesh])</p> <p>AND</p> <p>occlusion*[Title/Abstract] OR occlusion*[Other Term] OR obliteration*[Title/Abstract] OR obliteration*[Other Term] OR remnant*[Title/Abstract] OR remnant*[Other Term] OR residu*[Title/Abstract] OR residu*[Other Term] OR "Postoperative Complications"[Mesh] OR "Reoperation"[Mesh] OR "Treatment Outcome"[Mesh] OR "Treatment Failure"[Mesh] OR "Subarachnoid Hemorrhage"[Mesh] OR result*[tiab] OR result*[ot] OR failure*[tiab] OR failure*[ot] OR success*[tiab] OR success*[ot] OR efficac*[tiab] OR efficac*[ot] OR effectiveness[tiab] OR effectiveness[ot] OR unsuccess*[tiab] OR unsuccess*[ot] OR partial[tiab] OR complete[tiab] OR partial[ot] OR complete[ot] OR incomplete[tiab] OR incomplete[ot] OR recurrence*[tiab] OR recurrence*[ot] OR "Observer Variation"[Mesh] OR "Recurrence"[Mesh])</p> <p>AND</p> <p>("Aneurysm, Ruptured"[Mesh] OR aneurysm*[tiab] OR aneurysm*[ot] OR "Aneurysm"[Mesh])</p> <p>AND</p> <p>cerebr*[tiab] or cerebr*[ot] or subarachnoid*[tiab] or subarachnoid*[ot] or brain*[tiab] or brain*[ot] or intracranial[tiab] or intracranial[ot]) OR ("Intracranial Aneurysm"[Mesh] OR "berry aneurysm"[tiab] OR "berry aneurysm"[ot] OR "berry aneurysms"[tiab] OR "berry aneurysms"[ot] OR "Intracranial Aneurysm"[tiab] OR "Intracranial Aneurysm"[ot] OR "Intracranial Aneurysms"[tiab] OR "Intracranial Aneurysms"[ot] OR "basilar artery aneurysm"[tiab] OR "basilar artery aneurysm"[ot] OR "basilar artery aneurysms"[tiab] OR "basilar artery aneurysms"[ot])</p> <p>AND</p> <p>scale[Title/Abstract] OR grade[Title/Abstract] OR grading[Title/Abstract] OR Classification[Title/Abstract] OR scale[Other Term] OR grade[Other Term] OR grading[Other Term] OR Classification[Other Term] OR "Weights and Measures"[Mesh] OR "Visual Analog Scale"[Mesh] OR "Glasgow Outcome Scale"[Mesh] OR "Classification"[Mesh] OR "Cerebral Angiography"[Mesh] OR angiograph*[tiab] OR angiograph*[ot]))</p> | 949 |

Online Resource 3. Rater characteristics

| Rater characteristics | 1 st reading (n=19) | 2 nd reading (n=15) |
|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Experience | | |
| 0-5 yrs | 5 (26%) | 4 (27%) |
| 6-10 yrs | 5 (26%) | 5 (33%) |
| 11-20 yrs | 2 (11%) | 1 (7%) |
| 20+ yrs | 7 (37%) | 5 (33%) |
| Background | | |
| Core Lab | 4 (21%) | 2 (13%) |
| INR | 9 (47%) | 7 (47%) |
| DNR | 2 (11%) | 2 (13%) |
| NSX | 4 (21%) | 2 (13%) |
| INL | 4 (21%) | 4 (27%) |
| Type of practice | | |
| Clipping | 4 (21%) | 2 (13%) |
| Coiling | 13 (69%) | 11 (73%) |
| None | 3 (16%) | 3 (20%) |

Data displayed as n (%). INR: Interventional neuroradiology; DNR: Diagnostic neuroradiology; NSX: Neurosurgery; INL: Interventional Neurology.

Online Resource 4. Systematic review results / post-coiling

Table 4A. Post-coiling classifications systems reported in the literature

| Study | Grade | Modality |
|---------------------------------------|--|--------------------|
| 2-grade scales | | |
| Eskridge (1998) [1] | Occlusion: $\geq 90\%$ $< 90\%$ | DSA |
| Gönner (1998) [2] | Complete Incomplete | DSA MRA |
| Kähärä (1999) [3] | No remnant Remnant ($> 1\text{mm}$) | DSA MRA |
| Anzalone (2000) [4] | Occlusion Residual flow | DSA MRA |
| Yamada (2004) [5] | Complete obliteration Residual flow | DSA MRA |
| Sprengers (2008) [6] | Adequate occlusion incomplete occlusion | DSA MRA |
| Study | Grade | Modality |
| 3-grade scales | | |
| Richling (1995) [7] | Occlusion rate (amount): 100% 90 - 95% $< 90\%$ | DSA |
| Kuether (1998) [8] | Complete Near Complete Incomplete | DSA |
| Cognard (1999) [9] | Total occlusion (100%) Subtotal occlusion (95 - 99%) Incomplete ($< 95\%$) | DSA |
| Byrne (1999) [10] | Complete Small remnant ($>95\%$ occlusion) Substantial residual filling ($<95\%$ occlusion) | DSA |
| (Raymond-Roy) Montreal (2001) [11,12] | Complete Residual neck Residual aneurysm | DSA |
| Thornton (2002) [13] | Percentage of Aneurysm Occlusion: (100% $\geq 95\%$ $< 95\%$) | DSA |
| Murayama (2003) [14] | Complete Neck Remnant Incomplete Embolization | DSA |
| Majoie (2005) [15] | Occlusion Remnant Recurrence | DSA / MRA |
| Kole (2005) [16] | Occlusion: Class I (100%) Class II ($>95\%$) Class III ($<95\%$) | DSA |
| Li (2006) [17] | Total (Near total) Sub total Partial Occlusion | DSA |
| Study | Grade | Modality |
| 4-grade scales | | |
| Raymond (1997) [18] | Complete Dog ear Residual neck Residual aneurysm | DSA |
| Murayama (1999) ^[19] | Complete Near Complete Incomplete Attempted occlusion | DSA |
| Leclerc (2002) [20] | Complete occlusion Small residual neck (1-3 mm) Large residual neck (>3 mm) Not assessable | DSA TOF CE-MRA |
| Cottier (2003) [21] | Complete occlusion Remnant ≤ 3 Remnant 4-5 Remnant >5 | DSA TOF CE-MRA |
| Molyneux (2012) [22] | Complete Neck remnant Sac filling Overlap coil/neck | DSA |
| Mascitelli (2015) [23] | Class I (Complete) Class II (Residual neck) Class IIIa (Contrast within coil) Class IIIb (Contrast outside coil) | DSA |
| Study | Grade | Modality |
| 5-grade scales | | |
| Johnston (2008) [24] | Complete occlusion (100%) Small residual neck (91 - 99%) Residual neck (70 - 90%) Partial occlusion 1 - 69%) Not occluded (0%) | DSA |
| Pierot (2010) [25] | A: Complete occlusion B: Subtotal (B1: Complete neck + contrast B2: Incomplete neck - contrast B3: Incomplete neck + contrast) C: Aneurysm remnant | DSA |
| Study | Grade | Modality |
| 6-grade scales | | |
| Henkes (2004) [26] | Degree of Occlusion: 1. 100% 2. 90 - 99% 3. 70 - 90% 4. 50 - 70% 5. $<50\%$ 6. Failed EV | DSA |
| Meyers (2009) [27] | G0 100% G1 90-99% G2 70-89% G3 50-69% G4 25-49% G5 $<25\%$ | DSA |

Table 4B. Post-coiling classification systems reports of reliability

| Study | Patient | Rater | Agreement Scale | Grade | Modality | (K) | CI 95% | Landis & Koch | |
|-----------------------|---------|-------|---|-------|-----------------------|------|-------------|--------------------|--------------------|
| Lubicz (2007) [28] | 33 | 2 | Montreal Scale | 3 | 1.5T CE-MRA | 1 | – | 0.81 - 1.00 | Perfect |
| Serafin (2012) [29] | 72 | 2 | Detection of flow (Complete Occlusion vs. Residual Neck or Residual Aneurysm) | 2 | 2D-DSA | 0.94 | 0.87 - 1.00 | | |
| Levent (2014) [30] | 67 | 2 | Complete Occlusion, Neck Remnant, Body Remnant (Montreal Scale) | 3 | CE MRA | 0.94 | 0.86 - 1.00 | | |
| Nakiri (2011) [31] | 30 | 2 | Excluded aneurysm, Residual neck, Residual aneurysm (Montreal Scale) | 3 | 1.5 or 3T MRA | 0.93 | 0.84 - 1.00 | | |
| Gauvrit (2006) [32] | 106 | 2 | Montreal Scale | 3 | 1.5T CE-MRA | 0.92 | 0.85 - 0.99 | | |
| Lubicz (2007) [28] | 33 | 2 | Montreal Scale | 3 | 1.5T ToF-MRA | 0.9 | – | | |
| Cloft (2007) [33] | 125 a | 2 | Not worse, Worse | 2 | DSA | 0.89 | 0.78 - 0.99 | | |
| Sprengers (2009) [34] | 67 | 2 | Adequate (Complete or Small Neck Remnant vs. Incomplete Occlusion) | 2 | 3T ToF-MRA | 0.89 | 0.75 - 1.00 | | |
| Serafin (2012) [29] | 72 | 2 | Detection of Flow (Complete Occlusion vs. Residual Neck or Residual Aneurysm) | 2 | 3D-DSA | 0.89 | 0.78 - 1.00 | | |
| Cloft (2007) [33] | 125 a | 2 | Complete or Near-Complete Occlusion, Incomplete | 2 | DSA | 0.87 | 0.74 - 0.99 | | |
| Levent (2014) [30] | 67 | 2 | Complete Occlusion, Neck Remnant, Body Remnant (Montreal Scale) | 3 | 3D TOF MRA | 0.87 | 0.74 - 0.99 | | |
| Ferré (2009) [35] | 51 | 2 | Montreal Scale | 3 | DSA | 0.86 | – | | |
| Serafin (2012) [29] | 72 | 2 | Decision on (Retreatment vs. No Retreatment) | 2 | 2D-DSA | 0.86 | 0.71 - 1.00 | | |
| Cho (2014) [36] | 40 | 2 | Stable Occlusion, Minor Recanalization, Major Recanalization | 3 | 1.5 or 3T ToF-MRA MIP | 0.84 | 0.71 - 0.96 | | |
| Buhk (2008) [37] | 18 | 3 | Montreal Scale | 3 | DSA | 0.82 | – | | |
| Urbach (2008) [38] | 50 | 2 | Montreal Scale | 3 | DSA | 0.82 | – | | |
| Sprengers (2008) [6] | 104 | 2 | Complete Occlusion or Small Neck remnant vs. Incomplete Occlusion | 2 | 3T ToF-MRA | 0.82 | 0.74 - 0.90 | | |
| Pierot (2006) [39] | 32 | 2 | Montreal Scale | 3 | 1.5T ToF-MRA | 0.8 | – | | |
| Buhk (2008) [37] | 18 | 3 | Montreal Scale | 3 | 1.5T ToF-MRA | 0.8 | – | | |
| Ferré (2009) [35] | 51 | 2 | Montreal Scale | 3 | 3T ToF-MRA | 0.8 | – | | |
| Serafin (2012) [29] | 72 | 2 | Decision on (Retreatment vs. No Retreatment) | 2 | 3D-DSA | 0.8 | 0.64 - 0.97 | | |
| Leclerc (2002) [20] | 20 | 2 | Complete, Residual Neck (Small/Large), Not assessable | 4 | 1.5T CE-MRA | 0.78 | – | 0.61 - 0.80 | Substantial |
| Buhk (2008) [37] | 18 | 3 | Montreal Scale | 3 | 3T ToF-MRA | 0.78 | – | | |
| Majoie (2005) [15] | 20 | 2 | Occlusion, Remnant, or Recurrence | 3 | 3T ToF-MRA | 0.77 | 0.54 - 1.0 | | |
| Sprengers (2009) [34] | 67 | 2 | Adequate (Complete or Small Neck Remnant vs. Incomplete Occlusion) | 2 | 3T CE-MRA | 0.77 | 0.55 - 0.98 | | |
| Pierot (2012) [40] | 96 | 2 | Adequate (Total Occlusion or Neck Remnant) vs. (Aneurysm Remnant) | 2 | 3T ToF-MRA | 0.77 | – | | |
| Lavoie (2012) [41] | 149 | 2 | Total Occlusion, Neck Remnant, Aneurysm Remnant (Montreal Scale) | 3 | DSA | 0.75 | – | | |
| Sprengers (2009) [34] | 67 | 2 | Montreal Scale | 3 | 3T ToF-MRA | 0.74 | 0.60 - 0.88 | | |

| Study | Patient | Rater | Agreement Scale | Grade | Modality | (K) | CI 95% | Landis & Koch | |
|-----------------------|---------|-------|--|-------|----------------------|------|-------------|--------------------|--------------------|
| Zhou (2010) [42] | 109 | 2 | Aneurysm remnant (Montreal Scale Class III) (Yes / No) | 2 | 3D VRT | 0.74 | – | 0.61 - 0.80 | Substantial |
| Serafin (2012) [29] | 72 | 2 | Detection of Flow (Complete Occlusion vs. Residual Neck or Residual Aneurysm) | 2 | 1.5T ToF-MRA | 0.74 | 0.59 - 0.90 | | |
| Schaafsma (2012) [43] | 188 | 2 | Adequate (Complete Occlusion or Small Neck) vs. Incomplete (Partial Filling of Sack) | 2 | DSA | 0.73 | 0.64 - 0.82 | | |
| Cho (2014) [36] | 40 | 2 | Stable Occlusion, Minor Recanalization, Major Recanalization | 3 | 1.5 or 3T ToF-MRA SI | 0.73 | 0.56 - 0.89 | | |
| Serafin (2012) [29] | 72 | 2 | Decision on (Retreatment vs. No Retreatment) | 2 | 1.5T ToF-MRA | 0.72 | 0.51 - 0.93 | | |
| Kau (2009) [44] | 32 | 2 | Montreal Scale | 3 | 1.5T BPCE-MRA | 0.69 | – | | |
| Cloft (2007) [33] | 125 a | 2 | Better, Same, Worse | 3 | DSA | 0.68 | 0.55 - 0.81 | | |
| Urbach (2008) [38] | 50 | 2 | Montreal Scale | 3 | 3T ToF-MRA | 0.68 | – | | |
| Cloft (2007) [33] | 125 a | 2 | Complete, Near-complete, Incomplete | 3 | DSA | 0.67 | 0.55 - 0.79 | | |
| Sprengers (2009) [34] | 67 | 2 | Montreal Scale | 3 | 3T CE-MRA | 0.67 | 0.51 - 0.82 | | |
| Pierot (2012) [40] | 96 | 2 | Adequate (Total Occlusion or Neck Remnant) vs. (Aneurysm Remnant) | 2 | 3T CE-MRA | 0.67 | – | | |
| Pierot (2006) [39] | 32 | 2 | Montreal Scale | 3 | 1.5T CE-MRA | 0.66 | – | | |
| Cloft (2007) [33] | 125 a | 2 | Raymond (4 Tier) | 4 | DSA | 0.66 | 0.55 - 0.77 | | |
| Kaufmann (2010) [45] | 58 | 2 | Raymond (4 Tier) | 4 | DSA | 0.64 | – | | |
| Kaufmann (2010) [45] | 58 | 2 | Raymond (4 Tier) | 4 | 1.5T ToF-MRA | 0.64 | – | | |
| Schaafsma (2010) [46] | 311 | 2 | Montreal Scale | 3 | 1.5 or 3T MRA | 0.64 | – | | |
| Cloft (2007) [33] | 125 a | 2 | Complete or Near-Complete Occlusion, Incomplete | 2 | DSA | 0.63 | 0.40 - 0.87 | | |
| Pierot (2012) [40] | 96 | 2 | Adequate (Total Occlusion or Neck Remnant) vs. (Aneurysm Remnant) | 2 | 1.5T ToF-MRA | 0.63 | – | | |
| Schaafsma (2010) [46] | 311 | 2 | Montreal Scale | 3 | DSA | 0.62 | – | | |
| Tollard (2012) [47] | 45 | 10 | Major Recurrence (Yes / No) | 2 | DSA | 0.62 | 0.54 - 0.69 | | |
| Kaufmann (2010) [45] | 58 | 2 | Raymond (4 Tier) | 4 | 3T ToF-MRA | 0.61 | – | | |
| Pierot (2012) [40] | 96 | 2 | Total Occlusion, Remnant | 2 | DSA | 0.61 | – | | |
| Pierot (2012) [40] | 96 | 2 | Adequate (Total Occlusion or Neck Remnant) vs. (Aneurysm Remnant) | 2 | DSA | 0.61 | – | | |
| Pierot (2012) [40] | 96 | 2 | Total Occlusion, Neck Remnant, Aneurysm Remnant (Montreal Scale) | 3 | 3T ToF-MRA | 0.61 | – | | |
| Pierot (2012) [40] | 96 | 2 | Total Occlusion, Remnant | 2 | 3T ToF-MRA | 0.6 | – | 0.41 - 0.60 | Moderate |
| Jamali (2016) [48] | 52 | 15 | Major Recurrence (Yes / No) | 3 | MRA - MRA | 0.6 | 0.58 - 0.62 | | |
| Kaufmann (2010) [45] | 58 | 2 | (Better, Same, or Worse) Change in Degree of Occlusion (Follow-Up) | 3 | DSA | 0.58 | – | | |
| Zhou (2010) [42] | 109 | 2 | Aneurysm remnant (Montreal Scale Class III) (Yes / No) | 2 | RA | 0.58 | – | | |

| Study | Patient | Rater | Agreement Scale | Grade | Modality | (K) | CI 95% | Landis & Koch |
|-----------------------|------------------|-------|--|-------|---------------------|------|-------------|-------------------------|
| Pierot (2012) [40] | 96 | 2 | Total Occlusion, Neck or Aneurysm Remnant | 2 | 1.5T ToF-MRA | 0.58 | - | 0.41 - 0.60 Moderate |
| Jamali (2016) [48] | 52 | 15 | Major Recurrence (Yes / No) | 2 | (MRA-MRA / DSA-MRA) | 0.58 | 0.57 - 0.59 | |
| Kaufmann (2010) [45] | 58 | 2 | Raymond (4 Tier) | 4 | 1.5T CE-MRA | 0.57 | - | |
| Kaufmann (2010) [45] | 58 | 2 | Raymond (4 Tier) | 4 | 3T CE-MRA | 0.56 | - | |
| Pierot (2012) [40] | 96 | 2 | Total Occlusion, Remnant | 2 | 3T CE-MRA | 0.56 | - | |
| Pierot (2012) [49] | 96 | 2 | Total Occlusion, Neck Remnant, Aneurysm Remnant (Montreal Scale) | 3 | 1.5T ToF-MRA | 0.55 | - | |
| Cloft (2007) [33] | 125 _a | 2 | Complete, Near-complete, Incomplete | 3 | DSA | 0.54 | 0.42 - 0.67 | |
| Zhou (2010) [42] | 109 | 2 | Aneurysm remnant (Montreal Scale Class III) (Yes / No) | 2 | 2D DSA | 0.54 | - | |
| Schaafsma (2012) [43] | 106 | 2 | Adequate (Complete Occlusion or Small Neck) vs. Incomplete (Partial Filling of Sack) | 2 | 1.5 or 3T MRA | 0.53 | 0.36 - 0.70 | |
| Cloft (2007) [33] | 125 _a | 2 | Raymond (4 Tier) | 4 | DSA | 0.5 | 0.38 - 0.61 | |
| Pierot (2012) [40] | 96 | 2 | Total Occlusion, Neck Remnant, Aneurysm Remnant (Montreal Scale) | 3 | DSA | 0.5 | - | |
| Tollard (2012) [47] | 45 | 10 | Recurrence (Major, Minor, No) | 3 | DSA | 0.49 | - | |
| Pierot (2012) [40] | 96 | 2 | Total Occlusion, Neck Remnant, Aneurysm Remnant (Montreal Scale) | 3 | 3T CE-MRA | 0.49 | - | |
| Tollard (2012) [47] | 45 | 10 | (Follow-Up) Complete Occlusion, Residual Neck, Residual Aneurysm (Montreal Scale) | 3 | DSA | 0.48 | - | |
| Jamali (2016) [48] | 52 | 15 | Recurrence (No / Minor / Major) FU1 vs FU2 | 3 | (MRA-MRA / DSA-MRA) | 0.47 | 0.46 - 0.48 | 0.21 - 0.40 Fair |
| Zuckerman (2018) [50] | 92 a | 8 (J) | Montreal Scale | 3 | DSA | 0.39 | 0.38 - 0.42 | |
| Zuckerman (2018) [50] | 92 a | 15 | Montreal Scale | 3 | DSA | 0.35 | 0.33 - 0.36 | |
| Kaufmann (2010) [45] | 58 | 2 | (Better, Same, or Worse) Change in Degree of Occlusion (Follow-Up) | 3 | 1.5T ToF-MRA | 0.3 | - | |
| Tollard (2012) [47] | 45 | 10 | Complete Occlusion, Residual Neck, Residual Aneurysm (Montreal Scale) | 3 | DSA | 0.28 | - | |
| Zuckerman (2018) [50] | 92 a | 7 (S) | Montreal Scale | 3 | DSA | 0.28 | 0.25 - 0.30 | |
| Kaufmann (2010) [45] | 58 | 2 | (Better, Same, or Worse) Change in Degree of Occlusion (Follow-Up) | 3 | 3T ToF-MRA | 0.23 | - | |
| Kaufmann (2010) [45] | 58 | 2 | (Better, Same, or Worse) Change in Degree of Occlusion (Follow-Up) | 3 | 3T CE-MRA | 0.23 | - | 0.00 - 0.20 Slight |
| Rezek (2014) [51] | 434 _a | 2 | Montreal Scale | 3 | DSA | 0.19 | 0.12 - 0.25 | |
| Kaufmann (2010) [45] | 58 | 2 | (Better, Same, or Worse) Change in Degree of Occlusion (Follow-Up) | 3 | 1.5T CE-MRA | 0.17 | - | |
| Rezek (2014) [51] | 434 _a | 2 | Montreal Scale | 3 | DSA | 0.14 | 0.06 - 0.20 | |
| Leclerc (2002) [20] | 20 | 2 | Complete, Residual Neck (Small/Large), Not assessable | 4 | 1.5T ToF-MRA | 0.13 | - | |
| Rezek (2014) [51] | 434 _a | 2 | Favorable vs. Unfavorable Outcomes | 2 | DSA | 0.12 | 0.04 - 0.19 | |

a: Number of Aneurysms / SI: Source Images / MIP: Maximal Intensity Projection / VRT: Volume Rendering Technique / RA: Rotational Angiography J: Junior / S: Senior / FU: Follow-Up.

Online Resource 5. Systematic review results / post-clipping

Table 5A. Post-clipping classifications systems reported in the literature

| Study | Grade | Modality |
|----------------------------------|---|------------------|
| 2 grade scales | | |
| Yamakawa (1997) [52] | Complete, Incomplete | DSA |
| Tsutsumi (2001) [53] | Complete, Incomplete | DSA |
| Dehdashti (2006) [54] | Complete, Incomplete | CTA |
| Sakuma (2006) [55] | Complete, Incomplete | DSA CTA |
| Raco (2008) [56] | Complete, Incomplete | DSA CTA or MRA |
| Uysal (2009) [57] | Complete, Incomplete | CTA |
| Thines (2010) [58] | Complete, Incomplete | CTA |
| Sanai (2010) [59] | Complete, Incomplete | DSA |
| Psychogios (2011) [60] | Complete, Incomplete | CTA |
| Park (2011) [61] | Complete, Incomplete | CTA |
| Taniguchi (1999) [62] | Complete, Incomplete obliteration | DSA |
| Kakucs (2017) [63] | Complete, Incomplete occlusion | CTA |
| Murphy (2005) [64] | Complete, Dog ear remnant | DSA |
| Aghakhani (2008) [65] | Complete, Near total (<5%) | DSA |
| Allcock & Drake (1963) [66] | Successful, Unsuccessful | DSA |
| Allcock & Drake (1965) [67] | Satisfactory, Unsatisfactory | DSA |
| Molyneux (2002) [68] | Clipped, Partial clipped | DSA |
| Özgiray (2013) [69] | Complete, Residual filling | DSA |
| Campi (2007) [70] | Total Occlusion, Incomplete Occlusion | DSA |
| Rabinstein & Nichols (2002) [71] | Complete, Incomplete or Unsuccessful (Remnant size \geq 3mm) | DSA |
| Ihm (2010) [72] | Complete, Incomplete (dog ear, residual neck, residual aneurysm) | DSA |
| Dehdashti (2016) [73] | Complete Obliteration, Incomplete Obliteration (remnant < 2-3 mm) | CTA |

| Study | Grade | Modality |
|----------------------------------|--|-----------|
| 3 grade scales | | |
| Drake & Vanderlinden (1967) [74] | Complete - Small - Large | DSA |
| Wachter (2010) [75] | Complete, Minimal, Incomplete | CTA |
| Molyneux (2005) [76] | Complete , Subtotal , Incomplete | DSA |
| Ota (2015) [77] | Complete, Dog ear remnant, Incomplete | CTA |
| Dong (2016) [78] | Complete , Near complete , Incomplete | DSA |
| Hauck (2008) [79] | Complete, Near complete, Incomplete | DSA |
| Seifert (2008) [80] | Complete, Minimal residua, Incomplete | DSA |
| Suzuki (2011) [81] | Complete occlusion, Neck remnant, Dome filling | DSA |
| Lubicz (2004) [82] | Complete occlusion, Neck remnant, Residual flow | DSA |
| David (1999) [83] | No residuum - Residuum (dog-ear , broad-based) | DSA |
| Nossek (2016) [84] | Complete, Minimal residua < 5% , Incomplete > 5% | DSA |
| Rodríguez-Hernández (2017) [85] | Complete, Residual (neck remnant), Intentional residual | DSA |
| Choi (2012) [86] | Complete obliteration, Residual neck, Incomplete partial | DSA CTA |
| Kang (2004) [87] | No residua, small dog-ear, Large residual Neck and/or Sac | DSA |
| Nanda (2002) [88] | Successful obliteration, Residual neck, Residual Aneurysm | DSA |
| Kivisaari (2004) [89] | Complete closure, Neck remnant, Neck & Fundus remnant | DSA |
| Pechlivanis (2008) [90] | Complete, Small remnant (< 2 mm) , Aneurysmal remnant | DSA CTA |
| Rodríguez-Hernández (2013) [91] | Complete, Neck remnant (dog-ear), Incomplete (>5% sac) | DSA |
| Futami (2004) [92] | No residuum, Dog ear, Broad based (David Classification) | DSA CTA |
| Meyer (2004) [93] | No residuum, Dog ear, Broad based (David Classification) | DSA |
| Natarajan (2008) [94] | Raymond class I, class II, class III (Montreal Scale) | DSA |
| Jin (2009) [95] | Complete, Residual neck, Residual sac (Montreal Scale) | DSA |
| Hallout (2015) [96] | Complete, Residual neck, Residual aneurysm (Montreal Scale) | DSA |
| Bharatha (2010) [97] | Complete, Residual neck, Residual aneurysm (Montreal Scale) | DSA CTA |
| Cho (2017) [98] | Complete occlusion, Residual neck, Residual sac (Montreal Scale) | DSA CTA |
| Klompshouwer (2011) [99] | Complete occlusion, Residual neck, Residual aneurysm (Montreal Scale) | DSA |
| Thines (2012) [100] | Complete occlusion, Neck remnant, Aneurysm remnant (Montreal Scale) | DSA |
| Bernat (2017) [101] | Complete exclusion, Residual neck, Residual aneurysm (Montreal Scale) | DSA |
| Konczalla (2015) [102] | Complete occlusion, Small neck remnant, Incomplete occlusion (Montreal Scale) | DSA |
| Kim (2014) [103] | Complete (Raymond I), Dog ear (Raymond II), Significant residue (Raymond III) | DSA |
| Popadić (2001) [104] | No remnant, Neck remnant (inadequately clipped), Unclipped | DSA |
| Dolati (2015) [105] | Completely occluded, Neck-Dome < 2mm, Neck-Dome > 2mm | DSA CTA |
| Ogilvy (2002) [106] | Complete occlusion, Residual aneurysm (<3mm), Partial occlusion | DSA |
| Yadla (2011) [107] | Total (100% occlusion), Near-total (95% occlusion), Subtotal (<95% occlusion) | DSA |
| Mielke (2014) [108] | Complete occlusion, Residual (dog ear), Persistent aneurysm filling (Incomplete) | CTA |
| Sughrue (2011) [109] | Complete (no residua), Minimal residua (small neck/dog ear), Incomplete (>5% aneurysm lumen) | DSA |

| Study | Grade | Modality |
|--------------------------|---|----------|
| 4 grade scales | | |
| D'angelo (1998) [110] | No residua, Small (<2mm), medium (2-4mm), large (>4 mm) | DSA |
| Koivisto (2000) [111] | Total obliteration, Neck remnant, Significant filling of fundus, No occlusion | DSA |
| Al-Schameri (2015) [112] | Occlusion (g 0: 100%, g I: 99.9 - 90.0% , g II: 89.9 - 70.0% , g III: <70%) | DSA |
| Kotowski (2018) [113] | Complete Occlusion , Neck Remnant (< 2 mm) , Remnant (≥ 2 mm) , Residual Aneurysm | DSA |

| Study | Grade | Modality |
|-----------------------|--|----------|
| 5 grade scales | | |
| D'angelo (1998) [110] | No residua, partial neck, whole neck, partial neck + sac, whole neck + partial sac | DSA |

| Study | Grade | Modality |
|------------------------|---|-----------|
| 6 grade scales | | |
| Acevedo (1997) [114] | No residua, Neck residua (<50% , >50%), Lobe residua, Sac residua (<75% , >75%) | DSA |
| Sindou (1998) [115] | No residua, Neck residua (<50% , >50%), Lobe residua, Sac residua (<75% , >75%) | DSA |
| Akyüz (2004) [116] | No residua, Grade I - V (Sindou Classification) | DSA |
| Han & Kim (2007) [117] | No residua, Grade I - V (Sindou Classification) | DSA CTA |
| Gerardin (2010) [118] | No residua, Grade I - V (Sindou Classification) | DSA CTA |
| Gölitiz (2012) [119] | No residua, Grade I - V (Sindou Classification) | DSA |
| Kumar (2014) [120] | No residua, Grade I - V (Sindou Classification) | DSA |
| Gölitiz (2014) [121] | No residua, Grade I - V (Sindou Classification) | DSA CTA |
| Goksu (2015) [122] | No residua, Grade I - V (Sindou Classification) | DSA CTA |
| Jabbarli (2016) [123] | No residua, Grade I - V (Sindou Classification) | DSA |

Table 5B. Post-clipping classification systems reports of reliability

| Study | Patient | Rater | Agreement Scale | Grade | Modality | (K) | Landis & Koch | |
|------------------------|---------|-------|------------------------------|-------|----------|------------------|--------------------|--------------------|
| Psychogios (2011) [60] | 22 | 3 | Remnant: Y/N | 2 | DSA | 0.90 (0.53–1.04) | 0.81 - 1.00 | Perfect |
| Bharatha (2010) [97] | 48 | 2 | Montreal Scale (I+II vs III) | 2 | CTA | 0.84 | | |
| Psychogios (2011) [60] | 22 | 3 | Remnant: Y/N | 2 | CTA | 0.78 (0.68–1.11) | 0.61 - 0.80 | Substantial |
| Dehdashti (2006) [54] | 49 | 2 | Neck remnant: Y/N | 2 | CTA | 0.76 | | |
| Gölitiz (2014) [121] | 84 | 2 | Remnant: Y/N | 2 | CTA | 0.74 (0.52–0.95) | | |
| Bharatha (2010) [97] | 48 | 2 | Montreal Scale | 3 | CTA | 0.71 | | |
| Gerardin (2010) [118] | 60 | 2 | Remnant: Y/N | 2 | CTA | < 0.7 | | |
| Uysal (2009) [57] | 45 | 2 | Residua: Y/N | 2 | CTA | 0.62 | | |
| Kotowski (2018) [113] | 43 | 10 | g0+g1, g2+g3 | 2 | DSA | 0.62 (0.47–0.76) | | |
| Thines (2010) [58] | 31 | 2 | Remnant: Y/N | 2 | CTA | 0.58 | 0.41 - 0.60 | Moderate |
| Kotowski (2018) [113] | 43 | 10 | g0, g1, g2, g3 | 4 | DSA | 0.52 (0.43–0.62) | | |
| Sakuma (2006) [55] | 57 | 2 | Neck remnant: Y/N | 2 | DSA | 0.40 (0.38–0.42) | 0.21 - 0.40 | Fair |
| Sakuma (2006) [55] | 57 | 2 | Neck remnant: Y/N | 2 | CTA | 0.17 (0.11–0.23) | 0.00 - 0.20 | Slight |

Online Resource 6. Intra-rater agreement/ grading scale

Table 6A. Individual Intra-rater agreements for the classification

| Rater (n=15) | Background | Intra-rater Agreement | |
|--------------|------------|-----------------------|-------------------------|
| | | 3-grade (1 vs 2 vs 3) | Dichotomized (1+2 vs 3) |
| S1 | INR | 0.85 (0.71 – 0.94) | 0.86 (0.70 – 0.97) |
| S2 | INR | 0.80 (0.64 – 0.92) | 0.85 (0.67 – 0.96) |
| S3 | INR | 0.79 (0.66 – 0.89) | 0.84 (0.66 – 0.96) |
| S4 | INR | 0.81 (0.65 – 0.92) | 0.67 (0.37 – 0.88) |
| S5 | DNR | 0.85 (0.73 – 0.95) | 0.63 (0.35 – 0.84) |
| S6 | INL | 0.94 (0.86 – 0.99) | 0.95 (0.84 – 1.00) |
| J1 | INR | 0.85 (0.71 – 0.95) | 0.88 (0.74 – 1.00) |
| J2 | INR | 0.78 (0.61 – 0.90) | 0.83 (0.66 – 0.96) |
| J3 | INR | 0.87 (0.74 – 0.95) | 0.78 (0.59 – 0.93) |
| J4 | DNR | 0.79 (0.61 – 0.91) | 0.90 (0.74 – 1.00) |
| J5 | NSX | 0.82 (0.69 – 0.91) | 0.75 (0.57 – 0.92) |
| J6 | NSX | 0.81 (0.69 – 0.90) | 0.75 (0.54 – 0.90) |
| J7 | INL | 0.91 (0.82 – 0.97) | 0.96 (0.85 – 1.00) |
| J8 | INL | 0.95 (0.89 – 0.99) | 0.88 (0.71 – 1.00) |
| J9 | INL | 0.87 (0.77 – 0.93) | 0.86 (0.70 – 0.97) |

Data displayed as Krippendorff's α (α_k) (95% Confidence Interval) for ordinal 3-grade and dichotomized classification. Classification grades: 1: Complete occlusion; 2: Residual neck (<2mm); 3: Residual aneurysm. INR: Interventional neuroradiology; DNR: Diagnostic neuroradiology; NSX: Neurosurgery; INL: Interventional Neurology, S: Senior; J: Junior.

Table 6B. Summarized Intra-rater agreements for the classification

| | Inter-rater agreement (n _{Raters} =19) | |
|-------------------|---|-------------------------|
| | 3-grade (1 vs 2 vs 3) | Dichotomized (1+2 vs 3) |
| Overall | 0.85 ± 0.05 | 0.83 ± 0.09 |
| Experience | | |
| Junior (0-10 yrs) | 0.84 ± 0.05 | 0.80 ± 0.12 |
| Senior (>10 yrs) | 0.85 ± 0.06 | 0.84 ± 0.07 |
| Background | | |
| Core Lab | 0.83 ± 0.03 | 0.85 ± 0.01 |
| INR | 0.82 ± 0.03 | 0.82 ± 0.07 |
| DNR | 0.82 ± 0.04 | 0.77 ± 0.19 |
| NSX | 0.81 ± 0.01 | 0.75 ± 0.00 |
| INL | 0.92 ± 0.04 | 0.91 ± 0.05 |

Data displayed as mean Krippendorff's α (α_k) ± SD for ordinal 3-grade and dichotomized classification. Classification grades: 1: Complete occlusion; 2: Residual neck (<2mm); 3: Residual aneurysm. INR: Interventional neuroradiology; DNR: Diagnostic neuroradiology; NSX: Neurosurgery; INL: Interventional Neurology.

Online Resource 7. Intra-rater agreement/ clinical management

Table 7A. Individual intra-rater agreement for the clinical management

| Rater (n=15) | Background | Intra-rater Agreement | |
|--------------|------------|-----------------------|-------------------------|
| | | 3-grade (1 vs 2 vs 3) | Dichotomized (1+2 vs 3) |
| S1 | INR | 0.84 (0.73 – 0.92) | 0.89 (0.75 – 1.00) |
| S2 | INR | 0.75 (0.57 – 0.87) | 0.85 (0.68 – 0.97) |
| S3 | INR | 0.67 (0.49 – 0.79) | 0.71 (0.49 – 0.89) |
| S4 | INR | 0.58 (0.27 – 0.79) | 0.82 (0.59 – 0.96) |
| S5 | DNR | 0.82 (0.65 – 0.93) | 0.73 (0.47 – 0.94) |
| S6 | INL | 0.79 (0.58 – 0.93) | 1.00 (1.00 – 1.00) |
| J1 | INR | 0.87 (0.73 – 1.00) | 0.88 (0.71 – 1.00) |
| J2 | INR | 0.72 (0.55 – 0.87) | 0.73 (0.52 – 0.89) |
| J3 | INR | 0.75 (0.54 – 0.90) | 0.75 (0.54 – 0.92) |
| J4 | DNR | 0.81 (0.66 – 0.92) | 0.91 (0.76 – 1.00) |
| J5 | NSX | 0.85 (0.72 – 0.94) | 0.57 (0.25 – 0.81) |
| J6 | NSX | 0.77 (0.64 – 0.86) | 0.75 (0.54 – 0.93) |
| J7 | INL | 0.62 (0.36 – 0.80) | 1.00 (1.00 – 1.00) |
| J8 | INL | 0.89 (0.80 – 0.95) | 0.81 (0.63 – 0.96) |
| J9 | INL | 0.82 (0.66 – 0.94) | 0.82 (0.65 – 0.96) |

Data displayed as Krippendorff's α (α_k) (95% Confidence Interval) for ordinal 3-grade and dichotomized clinical management. Clinical management grades: 1: Delayed FU (3-5 years, or none at all); 2: Close FU (6-18 months); 3: Retreatment (either by coiling or clipping). Abbreviations: INR: Interventional neuroradiology; DNR: Diagnostic neuroradiology; NSX: Neurosurgery; INL: Interventional Neurology, S: Senior; J: Junior.

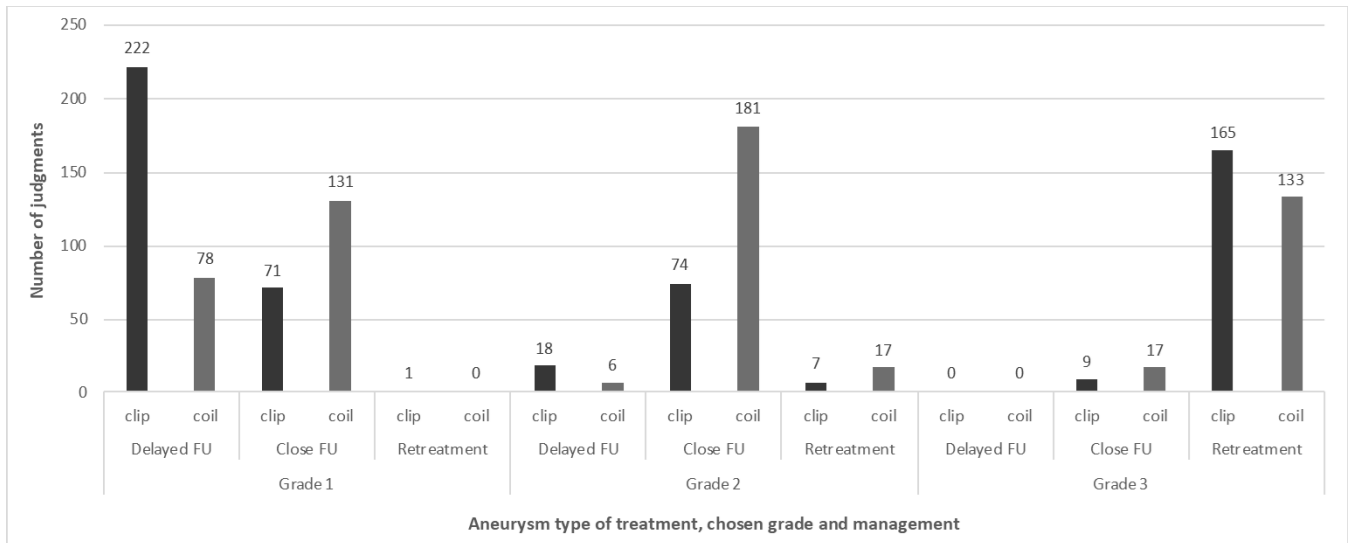
Table 7B. Summarized intra-rater agreement for the clinical management.

| | Inter-rater agreement (n_{Raters} =19) | |
|----------------------------|---|--------------------------------|
| | 3-grade (1 vs 2 vs 3) | Dichotomized (1+2 vs 3) |
| Overall | 0.77 ± 0.09 | 0.81 ± 0.12 |
| Experience | | |
| Junior (0-10 yrs) | 0.74 ± 0.10 | 0.83 ± 0.11 |
| Senior (>10 yrs) | 0.79 ± 0.09 | 0.80 ± 0.13 |
| Background | | |
| Core Lab | 0.80 ± 0.07 | 0.87 ± 0.03 |
| INR | 0.74 ± 0.10 | 0.80 ± 0.07 |
| DNR | 0.81 ± 0.01 | 0.82 ± 0.13 |
| NSX | 0.81 ± 0.06 | 0.66 ± 0.13 |
| INL | 0.78 ± 0.11 | 0.91 ± 0.11 |

Data displayed as mean Krippendorff's α (α_k) ± SD for ordinal 3-grade and dichotomized clinical management. Clinical management grades: 1: Delayed FU (3-5 years, or none at all); 2: Close FU (6-18 months); 3: Retreatment (either by coiling or clipping). Abbreviations: INR: Interventional neuroradiology; DNR: Diagnostic neuroradiology; NSX: Neurosurgery; INL: Interventional Neurology.

Online Resource 8. Relationship between chosen grade and clinical management

Figure 8A. Total number of follow-up management choices (n=1130) per type of treatment and chosen grade of aneurysm remnant.



A judgment is defined as a rater's choice of grade and clinical follow-up management for a selected treated aneurysm. FU: Follow-up.

Table 8B. Measures of association and correlation for each rater.

| Rater | Background | Fisher (p-value) | Cramer's V |
|-------|------------|---------------------|--------------------|
| 1 | INR | <0.001 | 0.89 (0.70 – 1.00) |
| 2 | INR | <0.001 | 0.71 (0.51 – 0.87) |
| 3 | INR | <0.001 | 0.92 (0.72 – 1.00) |
| 4 | INR | <0.001 | 0.78 (0.57 – 0.95) |
| 5 | INR | <0.001 | 0.88 (0.69 – 1.00) |
| 6 | INR | <0.001 | 0.68 (0.48 – 0.85) |
| 7 | INR | <0.001 | 0.96 (0.69 – 1.00) |
| 8 | INR | <0.001 | 0.86 (0.66 – 1.00) |
| 9 | INR | <0.001 | 0.90 (0.63 – 1.00) |
| 10 | DNR | <0.001 | 0.90 (0.70 – 1.00) |
| 11 | DNR | <0.001 | 0.67 (0.47 – 0.84) |
| 12 | NSX | <0.001 | 0.92 (0.73 – 1.00) |
| 13 | NSX | <0.001 | 0.53 (0.31 – 0.68) |
| 14 | NSX | <0.001 | 0.69 (0.49 – 0.86) |
| 15 | NSX | <0.001 | 0.82 (0.62 – 0.98) |
| 16 | INL | <0.001 | 0.71 (0.51 – 0.87) |
| 17 | INL | <0.001 | 0.95 (0.69 – 1.00) |
| 18 | INL | <0.001 | 0.76 (0.56 – 0.92) |
| 19 | INL | <0.001 | 0.97 (0.70 – 1.00) |

Cramer's V displayed as: V (95% Confidence Interval). INR: Interventional neuroradiology; DNR: Diagnostic neuroradiology; NSX: Neurosurgery; INL: Interventional neurology.

Online Resource 9. Results in patients actually retreated

| Treatment received | Cases actually retreated | Number of raters who graded the case as "3" | Number of raters who chose to retreat the case |
|--------------------|--------------------------|---|--|
| Clipping | 1 | 19 (100%) | 19 (100%) |
| | 2 | 19 (100%) | 18 (95%) |
| | 3 | 18 (95%) | 18 (95%) |
| | 4 | 18 (95%) | 18 (95%) |
| | 5 | 17 (89%) | 19 (100%) |
| | 6 | 17 (89%) | 17 (89%) |
| | 7 | 12 (63%) | 13 (68%) |
| Coiling | 8 | 19 (100%) | 18 (95%) |
| | 9 | 18 (95%) | 19 (100%) |
| | 10 | 18 (95%) | 18 (95%) |
| | 11 | 18 (95%) | 19 (100%) |
| | 12 | 17 (89%) | 15 (79%) |
| | 13 | 16 (84%) | 13 (68%) |
| | 14 | 13 (68%) | 12 (63%) |
| | 15 | 9 (47%) | 9 (47%) |
| | 16 | 7 (37%) | 10 (53%) |
| | 17 | 7 (37%) | 7 (37%) |

Data displayed as n (%). Table showing the treated aneurysms who were retreated in real life, the number of raters who graded them as "Residual Aneurysm" (grade 3); and the number of raters who recommended "immediate retreatment".

Online Resource 10. References of included systematic review articles

1. Eskridge JM, Song JK (1998) Endovascular embolization of 150 basilar tip aneurysms with Guglielmi detachable coils: results of the Food and Drug Administration multicenter clinical trial. *J Neurosurg* 89 (1):81-86. doi:10.3171/jns.1998.89.1.0081
2. Gonner F, Heid O, Remonda L, Nicoli G, Baumgartner RW, Godoy N et al. (1998) MR angiography with ultrashort echo time in cerebral aneurysms treated with Guglielmi detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol* 19 (7):1324-1328
3. Kahara VJ, Seppanen SK, Ryymin PS, Mattila P, Kuurne T, Laasonen EM (1999) MR angiography with three-dimensional time-of-flight and targeted maximum-intensity-projection reconstructions in the follow-up of intracranial aneurysms embolized with Guglielmi detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol* 20 (8):1470-1475
4. Anzalone N, Righi C, Simionato F, Scomazzoni F, Pagani G, Calori G et al. (2000) Three-dimensional time-of-flight MR angiography in the evaluation of intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol* 21 (4):746-752
5. Yamada N, Hayashi K, Murao K, Higashi M, Iihara K (2004) Time-of-flight MR angiography targeted to coiled intracranial aneurysms is more sensitive to residual flow than is digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 25 (7):1154-1157
6. Sprengers ME, Schaafsma J, van Rooij WJ, Sluzewski M, Rinkel GJ, Velthuis BK et al. (2008) Stability of intracranial aneurysms adequately occluded 6 months after coiling: a 3T MR angiography multicenter long-term follow-up study. *AJNR Am J Neuroradiol* 29 (9):1768-1774. doi:10.3174/ajnr.A1181

7. Richling B, Gruber A, Bavinzski G, Killer M (1995) GDC-system embolization for brain aneurysms - location and follow-up. *Acta Neurochir (Wien)* 134 (3-4):177-183.
doi:10.1007/BF01417686
8. Kuether TA, Nesbit GM, Barnwell SL (1998) Clinical and angiographic outcomes, with treatment data, for patients with cerebral aneurysms treated with Guglielmi detachable coils: a single-center experience. *Neurosurgery* 43 (5):1016-1025. doi:10.1097/00006123-199811000-00007
9. Cognard C, Weill A, Spelle L, Piotin M, Castaings L, Rey A et al. (1999) Long-term angiographic follow-up of 169 intracranial berry aneurysms occluded with detachable coils. *Radiology* 212 (2):348-356. doi:10.1148/radiology.212.2.r99jl47348
10. Byrne JV, Sohn MJ, Molyneux AJ, Chir B (1999) Five-year experience in using coil embolization for ruptured intracranial aneurysms: outcomes and incidence of late rebleeding. *J Neurosurg* 90 (4):656-663. doi:10.3171/jns.1999.90.4.0656
11. Roy D, Milot G, Raymond J (2001) Endovascular treatment of unruptured aneurysms. *Stroke* 32 (9):1998-2004. doi:10.1161/hs0901.095600
12. Raymond J, Guilbert F, Weill A, Georganos SA, Juravsky L, Lambert A et al. (2003) Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke* 34 (6):1398-1403. doi:10.1161/01.STR.0000073841.88563.E9
13. Thornton J, Debrun GM, Aletich VA, Bashir Q, Charbel FT, Ausman J (2002) Follow-up angiography of intracranial aneurysms treated with endovascular placement of Guglielmi detachable coils. *Neurosurgery* 50 (2):239-249; discussion 249-250. doi:10.1097/00006123-200202000-00003

14. Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Frazee J et al. (2003) Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg* 98 (5):959-966. doi:10.3171/jns.2003.98.5.0959
15. Majoie CB, Sprengers ME, van Rooij WJ, Lavini C, Sluzewski M, van Rijn JC et al. (2005) MR angiography at 3T versus digital subtraction angiography in the follow-up of intracranial aneurysms treated with detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol* 26 (6):1349-1356
16. Kole MK, Pelz DM, Kalapos P, Lee DH, Gulka IB, Lownie SP (2005) Endovascular coil embolization of intracranial aneurysms: important factors related to rates and outcomes of incomplete occlusion. *J Neurosurg* 102 (4):607-615. doi:10.3171/jns.2005.102.4.0607
17. Li MH, Gao BL, Fang C, Gu BX, Cheng YS, Wang W et al. (2006) Angiographic follow-up of cerebral aneurysms treated with Guglielmi detachable coils: an analysis of 162 cases with 173 aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 27 (5):1107-1112
18. Raymond J, Roy D, Bojanowski M, Moumdjian R, L'Esperance G (1997) Endovascular treatment of acutely ruptured and unruptured aneurysms of the basilar bifurcation. *J Neurosurg* 86 (2):211-219. doi:10.3171/jns.1997.86.2.0211
19. Murayama Y, Vinuela F, Duckwiler GR, Gobin YP, Guglielmi G (1999) Embolization of incidental cerebral aneurysms by using the Guglielmi detachable coil system. *J Neurosurg* 90 (2):207-214. doi:10.3171/jns.1999.90.2.0207
20. Leclerc X, Navez JF, Gauvrit JY, Lejeune JP, Pruvo JP (2002) Aneurysms of the anterior communicating artery treated with Guglielmi detachable coils: follow-up with contrast-enhanced MR angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 23 (7):1121-1127

21. Cottier JP, Bleuzen-Couthon A, Gallas S, Vinikoff-Sonier CB, Bertrand P, Domengie F et al. (2003) Intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils: is contrast material necessary in the follow-up with 3D time-of-flight MR angiography? *AJNR Am J Neuroradiol* 24 (9):1797-1803
22. Molyneux AJ, Clarke A, Sneade M, Mehta Z, Coley S, Roy D et al. (2012) Cerecyte coil trial: angiographic outcomes of a prospective randomized trial comparing endovascular coiling of cerebral aneurysms with either cerecyte or bare platinum coils. *Stroke* 43 (10):2544-2550. doi:10.1161/STROKEAHA.112.657254
23. Mascitelli JR, Moyle H, Oermann EK, Polykarpou MF, Patel AA, Doshi AH et al. (2015) An update to the Raymond-Roy Occlusion Classification of intracranial aneurysms treated with coil embolization. *J Neurointerv Surg* 7 (7):496-502. doi:10.1136/neurintsurg-2014-011258
24. Johnston SC, Dowd CF, Higashida RT, Lawton MT, Duckwiler GR, Gress DR et al. (2008) Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) study. *Stroke* 39 (1):120-125. doi:10.1161/STROKEAHA.107.495747
25. Pierot L, Cognard C, Anxionnat R, Ricolfi F, Investigators C (2010) Ruptured intracranial aneurysms: factors affecting the rate and outcome of endovascular treatment complications in a series of 782 patients (CLARITY study). *Radiology* 256 (3):916-923. doi:10.1148/radiol.10092209
26. Henkes H, Fischer S, Weber W, Miloslavski E, Felber S, Brew S et al. (2004) Endovascular coil occlusion of 1811 intracranial aneurysms: early angiographic and clinical results. *Neurosurgery* 54 (2):268-280; discussion 280-265. doi:10.1227/01.neu.0000103221.16671.f0

27. Meyers PM, Schumacher HC, Higashida RT, Derdeyn CP, Nesbit GM, Sacks D et al. (2009) Reporting standards for endovascular repair of saccular intracranial cerebral aneurysms. *Stroke* 40 (5):e366-379. doi:10.1161/STROKEAHA.108.527572
28. Lubicz B, Levivier M, Sadeghi N, Emonts P, Baleriaux D (2007) Immediate intracranial aneurysm occlusion after embolization with detachable coils: a comparison between MR angiography and intra-arterial digital subtraction angiography. *J Neuroradiol* 34 (3):190-197. doi:10.1016/j.neurad.2007.05.002
29. Serafin Z, Strzesniewski P, Lasek W, Beuth W (2012) Follow-up after embolization of ruptured intracranial aneurysms: a prospective comparison of two-dimensional digital subtraction angiography, three-dimensional digital subtraction angiography, and time-of-flight magnetic resonance angiography. *Neuroradiology* 54 (11):1253-1260. doi:10.1007/s00234-012-1030-z
30. Levent A, Yuce I, Eren S, Ozyigit O, Kantarci M (2014) Contrast-Enhanced and Time-of-Flight MR Angiographic Assessment of Endovascular Coiled Intracranial Aneurysms at 1.5 T. *Interv Neuroradiol* 20 (6):686-692. doi:10.15274/INR-2014-10064
31. Nakiri GS, Santos AC, Abud TG, Aragon DC, Colli BO, Abud DG (2011) A comparison between magnetic resonance angiography at 3 Teslas (time-of-flight and contrast-enhanced) and flat-panel digital subtraction angiography in the assessment of embolized brain aneurysms. *Clinics (Sao Paulo)* 66 (4):641-648. doi:10.1590/s1807-59322011000400020
32. Gauvrit JY, Leclerc X, Caron S, Taschner CA, Lejeune JP, Pruvo JP (2006) Intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils: imaging follow-up with contrast-enhanced MR angiography. *Stroke* 37 (4):1033-1037. doi:10.1161/01.STR.0000209236.06451.3b

33. Cloft HJ, Kaufmann T, Kallmes DF (2007) Observer agreement in the assessment of endovascular aneurysm therapy and aneurysm recurrence. *AJNR Am J Neuroradiol* 28 (3):497-500
34. Sprengers ME, Schaafsma JD, van Rooij WJ, van den Berg R, Rinkel GJ, Akkerman EM et al. (2009) Evaluation of the occlusion status of coiled intracranial aneurysms with MR angiography at 3T: is contrast enhancement necessary? *AJNR Am J Neuroradiol* 30 (9):1665-1671.
doi:10.3174/ajnr.A1678
35. Ferre JC, Carsin-Nicol B, Morandi X, Carsin M, de Kersaint-Gilly A, Gauvrit JY et al. (2009) Time-of-flight MR angiography at 3T versus digital subtraction angiography in the imaging follow-up of 51 intracranial aneurysms treated with coils. *Eur J Radiol* 72 (3):365-369.
doi:10.1016/j.ejrad.2008.08.005
36. Cho YD, Kim KM, Lee WJ, Sohn CH, Kang HS, Kim JE et al. (2014) Time-of-flight magnetic resonance angiography for follow-up of coil embolization with enterprise stent for intracranial aneurysm: usefulness of source images. *Korean J Radiol* 15 (1):161-168.
doi:10.3348/kjr.2014.15.1.161
37. Buhk JH, Kallenberg K, Mohr A, Dechent P, Knauth M (2008) No advantage of time-of-flight magnetic resonance angiography at 3 Tesla compared to 1.5 Tesla in the follow-up after endovascular treatment of cerebral aneurysms. *Neuroradiology* 50 (10):855-861.
doi:10.1007/s00234-008-0413-7
38. Urbach H, Dorenbeck U, von Falkenhausen M, Wilhelm K, Willinek W, Schaller C et al. (2008) Three-dimensional time-of-flight MR angiography at 3 T compared to digital subtraction

- angiography in the follow-up of ruptured and coiled intracranial aneurysms: a prospective study. *Neuroradiology* 50 (5):383-389. doi:10.1007/s00234-007-0355-5
39. Pierot L, Delcourt C, Bouquigny F, Breidt D, Feuillet B, Lanoix O et al. (2006) Follow-up of intracranial aneurysms selectively treated with coils: Prospective evaluation of contrast-enhanced MR angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 27 (4):744-749
40. Pierot L, Portefaix C, Boulin A, Gauvrit JY (2012) Follow-up of coiled intracranial aneurysms: comparison of 3D time-of-flight and contrast-enhanced magnetic resonance angiography at 3T in a large, prospective series. *Eur Radiol* 22 (10):2255-2263. doi:10.1007/s00330-012-2466-6
41. Lavoie P, Gariépy JL, Milot G, Jodoin S, Bedard F, Trottier F et al. (2012) Residual flow after cerebral aneurysm coil occlusion: diagnostic accuracy of MR angiography. *Stroke* 43 (3):740-746. doi:10.1161/STROKEAHA.111.635300
42. Zhou B, Li MH, Wang W, Xu HW, Cheng YD, Wang J (2010) Three-dimensional volume-rendering technique in the angiographic follow-up of intracranial aneurysms embolized with coils. *J Neurosurg* 112 (3):674-680. doi:10.3171/2009.7.JNS081718
43. Schaafsma JD, Velthuis BK, van den Berg R, Brouwer PA, Majoie CB, Barkhof F et al. (2012) Coil-treated aneurysms: decision making regarding additional treatment based on findings of MR angiography and intraarterial DSA. *Radiology* 265 (3):858-863. doi:10.1148/radiol.12112608
44. Kau T, Gasser J, Celedin S, Rabitsch E, Eicher W, Uhl E et al. (2009) MR angiographic follow-up of intracranial aneurysms treated with detachable coils: evaluation of a blood-pool contrast medium. *AJNR Am J Neuroradiol* 30 (8):1524-1530. doi:10.3174/ajnr.A1622
45. Kaufmann TJ, Huston J, 3rd, Cloft HJ, Mandrekar J, Gray L, Bernstein MA et al. (2010) A prospective trial of 3T and 1.5T time-of-flight and contrast-enhanced MR angiography in the

follow-up of coiled intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 31 (5):912-918.

doi:10.3174/ajnr.A1932

46. Schaafsma JD, Velthuis BK, Majoie CB, van den Berg R, Brouwer PA, Barkhof F et al. (2010)

Intracranial aneurysms treated with coil placement: test characteristics of follow-up MR

angiography--multicenter study. *Radiology* 256 (1):209-218. doi:10.1148/radiol.10091528

47. Tollard E, Darsaut TE, Bing F, Guilbert F, Gevry G, Raymond J (2012) Outcomes of

endovascular treatments of aneurysms: observer variability and implications for interpreting

case series and planning randomized trials. *AJNR Am J Neuroradiol* 33 (4):626-631.

doi:10.3174/ajnr.A2848

48. Jamali S, Fahed R, Gentric JC, Letourneau-Guillon L, Raoult H, Bing F et al. (2016) Inter- and

Intrarater Agreement on the Outcome of Endovascular Treatment of Aneurysms Using MRA.

AJNR Am J Neuroradiol 37 (5):879-884. doi:10.3174/ajnr.A4609

49. Pierot L, Portefaix C, Gauvrit JY, Boulin A (2012) Follow-up of coiled intracranial aneurysms:

comparison of 3D time-of-flight MR angiography at 3T and 1.5T in a large prospective series.

AJNR Am J Neuroradiol 33 (11):2162-2166. doi:10.3174/ajnr.A3124

50. Zuckerman SL, Lakomkin N, Magarik JA, Vargas J, Stephens M, Akinpelu B et al. (2018)

Evaluation of previously embolized intracranial aneurysms: inter-and intra-rater reliability

among neurosurgeons and interventional neuroradiologists. *J Neurointerv Surg* 10 (5):462-466.

doi:10.1136/neurintsurg-2017-013231

51. Rezek I, Lingineni RK, Sneade M, Molyneux AJ, Fox AJ, Kallmes DF (2014) Differences in the

angiographic evaluation of coiled cerebral aneurysms between a core laboratory reader and

operators: results of the Cerecyte Coil Trial. *AJNR Am J Neuroradiol* 35 (1):124-127.

doi:10.3174/ajnr.A3623

52. Yamakawa H, Sakai N, Takenaka K, Yoshimura S, Andoh T, Yamada H et al. (1997) Clinical analysis of recurrent subarachnoid hemorrhage after neck clipping surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 37 (5):380-385; discussion 385-386. doi:10.2176/nmc.37.380

53. Tsutsumi K, Ueki K, Morita A, Usui M, Kirino T (2001) Risk of aneurysm recurrence in patients with clipped cerebral aneurysms: results of long-term follow-up angiography. *Stroke* 32 (5):1191-1194. doi:10.1161/01.str.32.5.1191

54. Dehdashti AR, Binaghi S, Uske A, Regli L (2006) Comparison of multislice computerized tomography angiography and digital subtraction angiography in the postoperative evaluation of patients with clipped aneurysms. *J Neurosurg* 104 (3):395-403. doi:10.3171/jns.2006.104.3.395

55. Sakuma I, Tomura N, Kinouchi H, Takahashi S, Otani T, Watarai J et al. (2006) Postoperative three-dimensional CT angiography after cerebral aneurysm clipping with titanium clips: detection with single detector CT. Comparison with intra-arterial digital subtraction angiography. *Clin Radiol* 61 (6):505-512. doi:10.1016/j.crad.2006.01.011

56. Raco A, Frati A, Santoro A, Vangelista T, Salvati M, Delfini R et al. (2008) Long-term surgical results with aneurysms involving the ophthalmic segment of the carotid artery. *J Neurosurg* 108 (6):1200-1210. doi:10.3171/JNS/2008/108/6/1200

57. Uysal E, Ozel A, Erturk SM, Kirdar O, Basak M (2009) Comparison of multislice computed tomography angiography and digital subtraction angiography in the detection of residual or recurrent aneurysm after surgical clipping with titanium clips. *Acta Neurochir (Wien)* 151 (2):131-135. doi:10.1007/s00701-009-0184-x

58. Thines L, Dehdashti AR, Howard P, Da Costa L, Wallace MC, Willinsky RA et al. (2010) Postoperative assessment of clipped aneurysms with 64-slice computerized tomography angiography. *Neurosurgery* 67 (3):844-853; discussion 853-844.
doi:10.1227/01.NEU.0000374684.10920.A2
59. Sanai N, Auguste KI, Lawton MT (2010) Microsurgical management of pediatric intracranial aneurysms. *Childs Nerv Syst* 26 (10):1319-1327. doi:10.1007/s00381-010-1210-2
60. Psychogios MN, Wachter D, Mohr A, Schramm P, Frolich AM, Jung K et al. (2011) Feasibility of flat panel angiographic CT after intravenous contrast agent application in the postoperative evaluation of patients with clipped aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 32 (10):1956-1962.
doi:10.3174/ajnr.A2611
61. Park J, Woo H, Kang DH, Sung JK, Kim Y (2011) Superciliary keyhole approach for small unruptured aneurysms in anterior cerebral circulation. *Neurosurgery* 68 (2 Suppl Operative):300-309; discussion 309. doi:10.1227/NEU.0b013e3182124810
62. Taniguchi M, Takimoto H, Yoshimine T, Shimada N, Miyao Y, Hirata M et al. (1999) Application of a rigid endoscope to the microsurgical management of 54 cerebral aneurysms: results in 48 patients. *J Neurosurg* 91 (2):231-237. doi:10.3171/jns.1999.91.2.0231
63. Kakucs C, Florian IA, Ungureanu G, Florian IS (2017) Fluorescein Angiography in Intracranial Aneurysm Surgery: A Helpful Method to Evaluate the Security of Clipping and Observe Blood Flow. *World Neurosurg* 105:406-411. doi:10.1016/j.wneu.2017.05.172
64. Murphy M, Bell D, Worth RD, Jehle KS, Critchley GR, Norris JS (2005) Angiography postclipping and coiling of cerebral aneurysms. *Br J Neurosurg* 19 (3):225-228.
doi:10.1080/02688690500202067

65. Aghakhani N, Vaz G, David P, Parker F, Goffette P, Ozan A et al. (2008) Surgical management of unruptured intracranial aneurysms that are inappropriate for endovascular treatment: experience based on two academic centers. *Neurosurgery* 62 (6):1227-1234; discussion 1234-1225. doi:10.1227/01.neu.0000333294.52115.28
66. Allcock JM, Drake CG (1963) Postoperative Angiography in Cases of Ruptured Intracranial Aneurysm. *J Neurosurg* 20:752-759. doi:10.3171/jns.1963.20.9.0752
67. Allcock JM, Drake CG (1965) Ruptured Intracranial Aneurysms--the Role of Arterial Spasm. *J Neurosurg* 22:21-29. doi:10.3171/jns.1965.22.1.0021
68. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J et al. (2002) International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 360 (9342):1267-1274. doi:10.1016/s0140-6736(02)11314-6
69. Ozgiray E, Akture E, Patel N, Baggott C, Bozkurt M, Niemann D et al. (2013) How reliable and accurate is indocyanine green video angiography in the evaluation of aneurysm obliteration? *Clin Neurol Neurosurg* 115 (7):870-878. doi:10.1016/j.clineuro.2012.08.027
70. Campi A, Ramzi N, Molyneux AJ, Summers PE, Kerr RS, Sneade M et al. (2007) Retreatment of ruptured cerebral aneurysms in patients randomized by coiling or clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Stroke* 38 (5):1538-1544. doi:10.1161/STROKEAHA.106.466987
71. Rabinstein AA, Nichols DA (2002) Endovascular coil embolization of cerebral aneurysm remnants after incomplete surgical obliteration. *Stroke* 33 (7):1809-1815. doi:10.1161/01.str.0000019600.39315.d0

72. Ihm EH, Hong CK, Shim YS, Jung JY, Joo JY, Park SW (2010) Characteristics and management of residual or slowly recurred intracranial aneurysms. *J Korean Neurosurg Soc* 48 (4):330-334. doi:10.3340/jkns.2010.48.4.330
73. Dehdashti AR, Chiluwal AK, Regli L (2016) The Implication of Anterior Communicating Complex Rotation and 3-Dimensional Computerized Tomography Angiography Findings in Surgical Approach to Anterior Communicating Artery Aneurysms. *World Neurosurg* 91:34-42. doi:10.1016/j.wneu.2016.03.051
74. Drake CG, Vanderlinden RG (1967) The late consequences of incomplete surgical treatment of cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 27 (3):226-238. doi:10.3171/jns.1967.27.3.0226
75. Wachter D, Psychogios M, Knauth M, Rohde V (2010) IvACT after aneurysm clipping as an alternative to digital subtraction angiography--first experiences. *Cent Eur Neurosurg* 71 (3):121-125. doi:10.1055/s-0030-1261946
76. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA et al. (2005) International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 366 (9488):809-817. doi:10.1016/S0140-6736(05)67214-5
77. Ota N, Tanikawa R, Noda K, Tsuboi T, Kamiyama H, Tokuda S (2015) The efficiency of the new Yasargil titanium fenestrated mini-clips for ideal clipping of a cerebral aneurysm. *Surg Neurol Int* 6 (Suppl 21):S553-559. doi:10.4103/2152-7806.168072

78. Dong QL, Gao BL, Cheng ZR, He YY, Zhang XJ, Fan QY et al. (2016) Comparison of surgical and endovascular approaches in the management of multiple intracranial aneurysms. *Int J Surg* 32:129-135. doi:10.1016/j.ijssu.2016.07.004
79. Hauck EF, Wohlfeld B, Welch BG, White JA, Samson D (2008) Clipping of very large or giant unruptured intracranial aneurysms in the anterior circulation: an outcome study. *J Neurosurg* 109 (6):1012-1018. doi:10.3171/JNS.2008.109.12.1012
80. Seifert V, Gerlach R, Raabe A, Guresir E, Beck J, Szelenyi A et al. (2008) The interdisciplinary treatment of unruptured intracranial aneurysms. *Dtsch Arztebl Int* 105 (25):449-456. doi:10.3238/arztebl.2008.0449
81. Suzuki S, Kurata A, Yamada M, Iwamoto K, Nakahara K, Sato K et al. (2011) Outcomes analysis of ruptured distal anterior cerebral artery aneurysms treated by endosaccular embolization and surgical clipping. *Interv Neuroradiol* 17 (1):49-57. doi:10.1177/159101991101700108
82. Lubicz B, Leclerc X, Gauvrit JY, Lejeune JP, Pruvo JP (2004) Endovascular treatment of remnants of intracranial aneurysms following incomplete clipping. *Neuroradiology* 46 (4):318-322. doi:10.1007/s00234-004-1165-7
83. David CA, Vishteh AG, Spetzler RF, Lemole M, Lawton MT, Partovi S (1999) Late angiographic follow-up review of surgically treated aneurysms. *J Neurosurg* 91 (3):396-401. doi:10.3171/jns.1999.91.3.0396
84. Nossek E, Setton A, Karimi R, Dehdashti AR, Langer DJ, Chalif DJ (2016) Analysis of superiorly projecting anterior communicating artery aneurysms: anatomy, techniques, and outcome. *A*

proposed classification system. *Neurosurg Rev* 39 (2):225-235; discussion 235.

doi:10.1007/s10143-015-0677-4

85. Rodriguez-Hernandez A, Walcott BP, Birk H, Lawton MT (2017) The Superior Cerebellar Artery Aneurysm: A Posterior Circulation Aneurysm with Favorable Microsurgical Outcomes. *Neurosurgery* 80 (6):908-916. doi:10.1093/neuros/nyw111

86. Choi SW, Ahn JS, Park JC, Kwon DH, Kwun BD, Kim CJ (2012) Surgical treatment of unruptured intracranial middle cerebral artery aneurysms: angiographic and clinical outcomes in 143 aneurysms. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg* 14 (4):289-294.

doi:10.7461/jcen.2012.14.4.289

87. Kang HS, Han MH, Kwon BJ, Jung SI, Oh CW, Han DH et al. (2004) Postoperative 3D angiography in intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 25 (9):1463-1469

88. Nanda A, Willis BK, Vannemreddy PS (2002) Selective intraoperative angiography in intracranial aneurysm surgery: intraoperative factors associated with aneurysmal remnants and vessel occlusions. *Surg Neurol* 58 (5):309-314; discussion 314-305. doi:10.1016/s0090-3019(02)00884-4

89. Kivisaari RP, Porras M, Ohman J, Siironen J, Ishii K, Hernesniemi J (2004) Routine cerebral angiography after surgery for saccular aneurysms: is it worth it? *Neurosurgery* 55 (5):1015-1024. doi:10.1227/01.neu.0000141043.07303.60

90. Pechlivanis I, Koenen D, Engelhardt M, Scholz M, Koenig M, Heuser L et al. (2008) Computed tomographic angiography in the evaluation of clip placement for intracranial aneurysm. *Acta Neurochir (Wien)* 150 (7):669-676. doi:10.1007/s00701-008-1515-z

91. Rodriguez-Hernandez A, Sughrue ME, Akhavan S, Habdank-Kolaczkowski J, Lawton MT (2013) Current management of middle cerebral artery aneurysms: surgical results with a "clip first" policy. *Neurosurgery* 72 (3):415-427. doi:10.1227/NEU.0b013e3182804aa2
92. Futami K, Nakada M, Iwato M, Kita D, Miyamori T, Yamashita J (2004) Simulation of clipping position for cerebral aneurysms using three-dimensional computed tomography angiography. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 44 (1):6-12; discussion 13. doi:10.2176/nmc.44.6
93. Meyer B, Urbach H, Schaller C, Baslam M, Nordblom J, Schramm J (2004) Immediate postoperative angiography after aneurysm clipping--implications for quality control and guidance of further management. *Zentralbl Neurochir* 65 (2):49-56. doi:10.1055/s-2004-816267
94. Natarajan SK, Sekhar LN, Ghodke B, Britz GW, Bhagawati D, Temkin N (2008) Outcomes of ruptured intracranial aneurysms treated by microsurgical clipping and endovascular coiling in a high-volume center. *AJNR Am J Neuroradiol* 29 (4):753-759. doi:10.3174/ajnr.A0895
95. Jin SC, Ahn JS, Kwun BD, Kwon DH (2009) Analysis of clinical and radiological outcomes in microsurgical and endovascular treatment of basilar apex aneurysms. *J Korean Neurosurg Soc* 45 (4):224-230. doi:10.3340/jkns.2009.45.4.224
96. Hallout S (2015) Surgical Treatment of Middle Cerebral Artery Aneurysms Without Using Indocyanine Green Videoangiography Assistance: Retrospective Monocentric Study of 263 Clipped Aneurysms. *World Neurosurg* 84 (4):972-977. doi:10.1016/j.wneu.2015.05.069
97. Bharatha A, Yeung R, Durant D, Fox AJ, Aviv RI, Howard P et al. (2010) Comparison of computed tomography angiography with digital subtraction angiography in the assessment of clipped intracranial aneurysms. *J Comput Assist Tomogr* 34 (3):440-445. doi:10.1097/RCT.0b013e3181d27393

98. Cho WS, Kim JE, Kang HS, Ha EJ, Jung M, Lee C et al. (2017) Dual-Channel Endoscopic Indocyanine Green Fluorescence Angiography for Clipping of Cerebral Aneurysms. *World Neurosurg* 100:316-324. doi:10.1016/j.wneu.2017.01.042
99. Klompenhouwer EG, Dings JT, van Oostenbrugge RJ, Oei S, Wilmink JT, van Zwam WH (2011) Single-center experience of surgical and endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 32 (3):570-575. doi:10.3174/ajnr.A2326
100. Thines L, Bourgeois P, Lejeune JP (2012) Surgery for unruptured intracranial aneurysms in the ISAT and ISUIA era. *Can J Neurol Sci* 39 (2):174-179. doi:10.1017/s0317167100013184
101. Bernat AL, Clarencon F, Andre A, Nouet A, Clemenceau S, Sourour NA et al. (2017) Risk factors for angiographic recurrence after treatment of unruptured intracranial aneurysms: Outcomes from a series of 178 unruptured aneurysms treated by regular coiling or surgery. *J Neuroradiol* 44 (5):298-307. doi:10.1016/j.neurad.2017.05.003
102. Konczalla J, Platz J, Brawanski N, Guresir E, Lescher S, Senft C et al. (2015) Endovascular and surgical treatment of internal carotid bifurcation aneurysms: comparison of results, outcome, and mid-term follow-up. *Neurosurgery* 76 (5):540-550; discussion 550-541. doi:10.1227/NEU.0000000000000672
103. Kim LJ, Tariq F, Levitt M, Barber J, Ghodke B, Hallam DK et al. (2014) Multimodality treatment of complex unruptured cavernous and paraclinoid aneurysms. *Neurosurgery* 74 (1):51-61; discussion 61; quiz 61. doi:10.1227/NEU.0000000000000192
104. Popadic A, Witzmann A, Amann T, Doring W, Fleisch M, Hafel C et al. (2001) The value of intraoperative angiography in surgery of intracranial aneurysms: a prospective study in 126 patients. *Neuroradiology* 43 (6):466-471. doi:10.1007/s002340000506

105. Dolati P, Eichberg D, Wong JH, Goyal M (2015) The Utility of Dual-Energy Computed Tomographic Angiography for the Evaluation of Brain Aneurysms After Surgical Clipping: A Prospective Study. *World Neurosurg* 84 (5):1362-1371. doi:10.1016/j.wneu.2015.06.027
106. Ogilvy CS, Hoh BL, Singer RJ, Putman CM (2002) Clinical and radiographic outcome in the management of posterior circulation aneurysms by use of direct surgical or endovascular techniques. *Neurosurgery* 51 (1):14-21; discussion 21-12. doi:10.1097/00006123-200207000-00003
107. Yadla S, Campbell PG, Grobelny B, Jallo J, Gonzalez LF, Rosenwasser RH et al. (2011) Open and endovascular treatment of unruptured carotid-ophthalmic aneurysms: clinical and radiographic outcomes. *Neurosurgery* 68 (5):1434-1443; discussion 1443. doi:10.1227/NEU.0b013e31820b4f85
108. Mielke D, Malinova V, Rohde V (2014) Comparison of intraoperative microscopic and endoscopic ICG angiography in aneurysm surgery. *Neurosurgery* 10 Suppl 3:418-425; discussion 425. doi:10.1227/NEU.00000000000000345
109. Sughrue ME, Saloner D, Rayz VL, Lawton MT (2011) Giant intracranial aneurysms: evolution of management in a contemporary surgical series. *Neurosurgery* 69 (6):1261-1270; discussion 1270-1261. doi:10.1227/NEU.0b013e31822bb8a6
110. D'Angelo V, Fiumara E, Florio F (1998) Problems with post-clipping aneurysmal rests. *J Neurosurg Sci* 42 (1 Suppl 1):93-99
111. Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H, Saari T, Hernesniemi J, Vapalahti M (2000) Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms. A prospective randomized study. *Stroke* 31 (10):2369-2377. doi:10.1161/01.str.31.10.2369

112. Al-Schameri AR, Baltasvias G, Winkler P, Lunzer M, Kral M, Machegger L et al. (2015) Computerized Angiographic Occlusion Rating for Ruptured Clipped Aneurysms is Superior to Subjective Occlusion Rating. *AJNR Am J Neuroradiol* 36 (9):1704-1709. doi:10.3174/ajnr.A4399
113. Kotowski M, Farzin B, Fahed R, Guilbert F, Chagnon M, Darsaut TE et al. (2019) Residual Cerebral Aneurysms After Microsurgical Clipping: A New Scale, an Agreement Study, and a Systematic Review of the Literature. *World Neurosurg* 121:e302-e321.
doi:10.1016/j.wneu.2018.09.100
114. Acevedo JC, Turjman F, Sindou M (1997) [Postoperative arteriography in surgery for intracranial aneurysm. Prospective study in a consecutive series of 267 operated aneurysms]. *Neurochirurgie* 43 (5):275-284
115. Sindou M, Acevedo JC, Turjman F (1998) Aneurysmal remnants after microsurgical clipping: classification and results from a prospective angiographic study (in a consecutive series of 305 operated intracranial aneurysms). *Acta Neurochir (Wien)* 140 (11):1153-1159.
doi:10.1007/s007010050230
116. Akyuz M, Tuncer R, Yilmaz S, Sindel T (2004) Angiographic follow-up after surgical treatment of intracranial aneurysms. *Acta Neurochir (Wien)* 146 (3):245-250; discussion 250.
doi:10.1007/s00701-003-0206-z
117. Han MH, Kim YD, Jo KNS Role of Multislice Computerized Tomographic Angiography after Clip Placement in Aneurysm Patients Based on Comparison with Three Dimensional Digital Subtraction Angiography. *Journal of Korean Neurosurgical Society* 42 (2):103-111
118. Gerardin E, Tollard E, Derrey S, Langlois O, Dacher JN, Douvrin F et al. (2010) Usefulness of multislice computerized tomographic angiography in the postoperative evaluation of patients

with clipped aneurysms. *Acta Neurochir (Wien)* 152 (5):793-802. doi:10.1007/s00701-009-0465-

4

119. Golitz P, Struffert T, Ganslandt O, Saake M, Lucking H, Rosch J et al. (2012) Optimized angiographic computed tomography with intravenous contrast injection: an alternative to conventional angiography in the follow-up of clipped aneurysms? *J Neurosurg* 117 (1):29-36.

doi:10.3171/2012.3.JNS111895

120. Kumar S, Gaikwad SB, Mishra NK (2014) 3D Rotational Angiography in Follow-Up of Clipped Intracranial Aneurysms. *ISRN Radiol* 2014:935280. doi:10.1155/2014/935280

121. Golitz P, Struffert T, Ganslandt O, Lang S, Knossalla F, Doerfler A (2014) Contrast-enhanced angiographic computed tomography for detection of aneurysm remnants after clipping: a comparison with digital subtraction angiography in 112 clipped aneurysms. *Neurosurgery* 74

(6):606-613; discussion 613-604. doi:10.1227/NEU.0000000000000326

122. Goksu E, Korkmaz E, Akyuz M, Ozgur O, Sindel T, Tuncer R (2015) The analysis of long-term follow-up screening in patients with surgically treated intracranial aneurysms. *Turk Neurosurg* 25 (3):404-409. doi:10.5137/1019-5149.JTN.10299-14.3

123. Jabbarli R, Pierscianek D, Wrede K, Dammann P, Schlamann M, Forsting M et al. (2016) Aneurysm remnant after clipping: the risks and consequences. *J Neurosurg* 125 (5):1249-1255.

doi:10.3171/2015.10.JNS151536

ANNEXE 4 - Matériel supplémentaire en ligne du 2^e article (complément au chapitre 5)

Online Table 1. Rater characteristics (first and second readings)

| Rater characteristics | 1 st reading (n=24) | 2 nd reading (n=20) |
|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Experience | | |
| 0-5 yrs | 7 (29%) | 6 (30%) |
| 6-10 yrs | 7 (29%) | 6 (30%) |
| 11-20 yrs | 6 (25%) | 5 (25%) |
| 20+ yrs | 4 (17%) | 3 (15%) |
| Background | | |
| Core Lab | 2 (8%) | 2 (10%) |
| INR | 11 (46%) | 9 (45%) |
| DNR | 2 (8%) | 2 (10%) |
| NSX | 7 (29%) | 6 (30%) |
| INL | 4 (17%) | 3 (15%) |
| Type of practice | | |
| Clipping | 4 (17%) | 3 (15%) |
| Coiling | 13 (54%) | 11 (55%) |
| Both | 2 (8%) | 2 (10%) |
| None* | 5 (21%) | 4 (20%) |

Data displayed as n (%). INR: Interventional neuroradiology; DNR: Diagnostic neuroradiology; NSX: Neurosurgery; INL: Interventional Neurology. * "None" subgroup refers to diagnostic neuroradiologists and other raters (INR, INL, NSX) who don't perform clipping and/or coiling in their current practice.

Online Table 2. Individual intra-rater agreements for the classification system

| Rater (n=20) | Background | Intra-rater Agreement |
|---------------------|-------------------|------------------------------|
| S1 | INR | 0.85 (0.76 – 0.93) |
| S2 | INR | 0.79 (0.66 – 0.88) |
| S3 | INR | 0.77 (0.63 – 0.87) |
| S4 | INR | 0.74 (0.58 – 0.89) |
| S5 | NSX | 0.77 (0.62 – 0.88) |
| S6 | NSX | 0.77 (0.61 – 0.89) |
| S7 | DNR | 0.73 (0.57 – 0.85) |
| S8 | INL | 0.66 (0.45 – 0.80) |
| J1 | INR | 0.79 (0.60 – 0.92) |
| J2 | INR | 0.60 (0.39 – 0.80) |
| J3 | INR | 0.87 (0.77 – 0.93) |
| J4 | INR | 0.79 (0.64 – 0.89) |
| J5 | INR | 0.76 (0.59 – 0.91) |
| J6 | NSX | 0.84 (0.74 – 0.92) |
| J7 | NSX | 0.71 (0.53 – 0.83) |
| J8 | NSX | 0.85 (0.75 – 0.93) |
| J9 | NSX | 0.82 (0.70 – 0.90) |
| J10 | DNR | 0.75 (0.57 – 0.87) |
| J11 | INL | 0.70 (0.50 – 0.85) |
| J12 | INL | 0.89 (0.77 – 0.96) |

Data displayed as Krippendorff's α (α_K) (95% Confidence Interval) for ordinal 3-grade classification system. Classification grades: 1: Complete occlusion; 2: Residual neck (<2mm); 3: Residual aneurysm. INR: Interventional neuroradiology; DNR: Diagnostic neuroradiology; NSX: Neurosurgery; INL: Interventional Neurology, S: Senior; J: Junior.

Online Table 3. Summarized intra-rater agreement for the classification system

| | Intra-rater agreement |
|-----------------------|------------------------------|
| Overall (n=20) | 0.77 ± 0.07 |
| Experience | |
| Junior (n=12) | 0.78 ± 0.08 |
| Senior n=8) | 0.76 ± 0.06 |
| Background | |
| Core Lab (n=2) | 0.82 ± 0.05 |
| INR (n=9) | 0.77 ± 0.08 |
| DNR (n=2) | 0.74 ± 0.01 |
| NSX (n=6) | 0.79 ± 0.06 |
| INL (n=3) | 0.75 ± 0.12 |

Data displayed as mean Krippendorff's α (α_k) ± SD for the grading scale. Classification grades: 1: Complete occlusion; 2: Residual neck (<2mm); 3: Residual aneurysm. INR: Interventional neuroradiology; DNR: Diagnostic neuroradiology; NSX: Neurosurgery; INL: Interventional Neurology.

Online Table 4. Inter-rater agreement for clinical follow-up management

| | CTA - Surgical (n=30) | MRA - Endovascular (n=30) | Total (n=60) |
|-------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|
| Overall | 0.49 (0.32 – 0.61) | 0.47 (0.34 – 0.54) | 0.48 (0.39 – 0.55) |
| Experience | | | |
| Junior (0-10 yrs; n=14) | 0.49 (0.33 – 0.61) | 0.48 (0.36 – 0.56) | 0.49 (0.39 – 0.57) |
| Senior (>10 yrs; n=10) | 0.47 (0.29 – 0.61) | 0.43 (0.27 – 0.52) | 0.45 (0.34 – 0.55) |
| Background | | | |
| Core Lab (n=2) | 0.75 (0.55 – 0.88) | 0.67 (0.38 – 0.87) | 0.73 (0.58 – 0.85) |
| INR (n=11) | 0.46 (0.28 – 0.59) | 0.46 (0.33– 0.55) | 0.46 (0.35 – 0.54) |
| DNR (n=2) | 0.55 (0.16 – 0.78) | 0.33 (-0.11 – 0.63) | 0.48 (0.22 – 0.66) |
| NSX (n=7) | 0.48 (0.29 – 0.61) | 0.43 (0.25 – 0.55) | 0.46 (0.35 – 0.55) |
| INL (n=4) | 0.37 (0.10 – 0.56) | 0.55 (0.38 – 0.68) | 0.47 (0.32 – 0.59) |

Data displayed as Krippendorff's α (α_k) (95% Confidence Interval) for ordinal 3-option clinical management. Clinical management grades: 1: Delayed FU (3-5 years, or none at all); 2: Close FU (6-18 months); 3: Retreatment (endovascular or surgical). INR: Interventional neuroradiology; DNR: Diagnostic neuroradiology; NSX: Neurosurgery; INL: Interventional neurology.

Online Table 5. Individual intra-rater agreement for the clinical management

| Rater (n=20) | Background | Intra-rater Agreement |
|---------------------|-------------------|------------------------------|
| S1 | INR | 0.82 (0.69 – 0.91) |
| S2 | INR | 0.81 (0.67 – 0.90) |
| S3 | INR | 0.41 (0.05 – 0.69) |
| S4 | INR | 0.73 (0.54 – 0.90) |
| S5 | NSX | 0.59 (0.39 – 0.75) |
| S6 | NSX | 0.65 (0.46 – 0.79) |
| S7 | DNR | 0.80 (0.64 – 0.91) |
| S8 | INL | 0.69 (0.48 – 0.84) |
| J1 | INR | 0.72 (0.53 – 0.89) |
| J2 | INR | 0.59 (0.36 – 0.79) |
| J3 | INR | 0.62 (0.41 – 0.75) |
| J4 | INR | 0.75 (0.59 – 0.86) |
| J5 | INR | 0.80 (0.65 – 0.91) |
| J6 | NSX | 0.62 (0.41 – 0.78) |
| J7 | NSX | 0.31 (0.06 – 0.51) |
| J8 | NSX | 0.67 (0.49 – 0.83) |
| J9 | NSX | 0.72 (0.56 – 0.84) |
| J10 | DNR | 0.71 (0.51 – 0.86) |
| J11 | INL | 0.73 (0.54 – 0.90) |
| J12 | INL | 0.88 (0.78 – 0.96) |

Data displayed as Krippendorff's α (aK) (95% Confidence Interval) for ordinal 3-grade clinical management. Clinical management grades: 1: Delayed FU (3-5 years, or none at all); 2: Close FU (6-18 months); 3: Retreatment (either by coiling or clipping). INR: Interventional neuroradiology; DNR: Diagnostic neuroradiology; NSX: Neurosurgery; INL: Interventional Neurology, S: Senior; J: Junior.

Online Table 6. Summarized intra-rater agreement for the clinical management

| | Intra-rater agreement |
|-----------------------|------------------------------|
| Overall (n=20) | 0.68 ± 0.14 |
| Experience | |
| Junior (n=12) | 0.69 ± 0.14 |
| Senior n=8) | 0.68 ± 0.14 |
| Background | |
| Core Lab (n=2) | 0.81 ± 0.00 |
| INR (n=9) | 0.70 ± 0.14 |
| DNR (n=2) | 0.76 ± 0.06 |
| NSX (n=6) | 0.59 ± 0.14 |
| INL (n=3) | 0.76 ± 0.10 |

Data displayed as mean Krippendorff's α (α_k) ± SD for clinical management. Clinical management grades: 1: Delayed FU (3-5 years, or none at all); 2: Close FU (6-18 months); 3: Retreatment (either by coiling or clipping). INR: Interventional neuroradiology; DNR: Diagnostic neuroradiology; NSX: Neurosurgery; INL: Interventional Neurology.

Online Table 7. Measures of association between grade and management for each rater

| Rater | Background | Fisher (p-value) | Cramer's V |
|-------|------------|------------------|--------------------|
| 1 | INR | <0.001 | 0.79 (0.59 – 0.96) |
| 2 | INR | <0.001 | 0.86 (0.66 – 1.00) |
| 3 | INR | <0.001 | 0.95 (0.76 – 1.00) |
| 4 | INR | <0.001 | 0.94 (0.75 – 1.00) |
| 5 | INR | <0.001 | NA |
| 6 | INR | <0.001 | 0.83 (0.64 – 1.00) |
| 7 | INR | <0.001 | NA |
| 8 | INR | <0.001 | 0.95 (0.75 – 1.00) |
| 9 | INR | <0.001 | 0.83 (0.64 – 1.00) |
| 10 | INR | <0.001 | NA |
| 11 | INR | <0.001 | 0.77 (0.57 – 0.93) |
| 12 | NSX | <0.01 | 0.52 (0.31 – 0.67) |
| 13 | NSX | <0.001 | 0.62 (0.42 – 0.79) |
| 14 | NSX | <0.001 | 0.64 (0.44 – 0.80) |
| 15 | NSX | <0.001 | 0.60 (0.40 – 0.76) |
| 16 | NSX | <0.001 | 0.98 (0.79 – 1.00) |
| 17 | NSX | <0.001 | 0.78 (0.58 – 0.95) |
| 18 | NSX | <0.001 | 0.73 (0.53 – 0.89) |
| 19 | DNR | <0.001 | 0.94 (0.74 – 1.00) |
| 20 | DNR | <0.001 | 0.60 (0.40 – 0.76) |
| 21 | INL | <0.001 | 0.61 (0.40 – 0.77) |
| 22 | INL | <0.001 | NA |
| 23 | INL | <0.001 | 0.74 (0.54 – 0.91) |
| 24 | INL | <0.001 | 0.81 (0.61 – 0.97) |

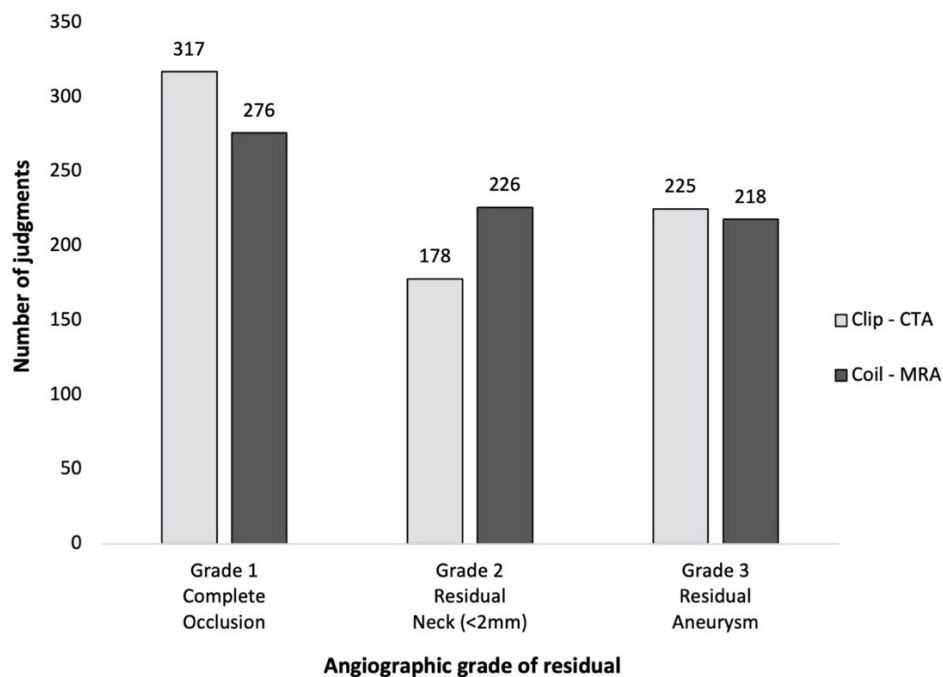
Cramer's V displayed as: V (95% Confidence Interval). NA: value that could not be calculated because of an absent statistical condition (e.g. raters who did not choose the *delayed follow-up* clinical option for any of the 60 cases). INR: Interventional neuroradiology; DNR: Diagnostic neuroradiology; NSX: Neurosurgery; INL: Interventional Neurology.

Online Table 8. Mean Cramer’s V for each rater subgroup

| | Mean Cramer’s V |
|-----------------------|-----------------|
| Overall (n=20) | 0.77 ± 0.14 |
| Experience | |
| Junior (n=12) | 0.81 ± 0.15 |
| Senior n=8) | 0.73 ± 0.11 |
| Background | |
| INR (n=8) | 0.87 ± 0.07 |
| DNR (n=2) | 0.77 ± 0.24 |
| NSX (n=7) | 0.70 ± 0.15 |
| INL (n=3) | 0.72 ± 0.10 |

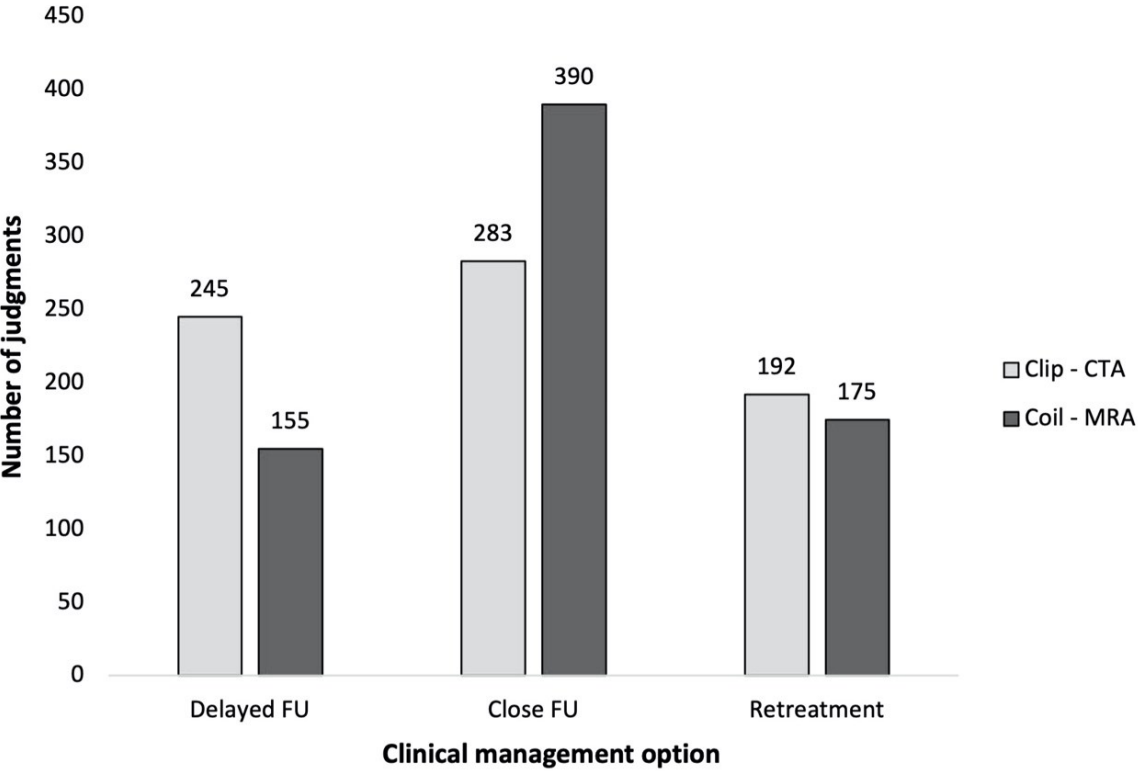
Data displayed as mean Cramer’s V ± SD. INR: Interventional neuroradiology; DNR: Diagnostic neuroradiology; NSX: Neurosurgery; INL: Interventional Neurology.

Online Figure 1. Total number of judgments (n=1440) according to treatment modality and angiographic grade



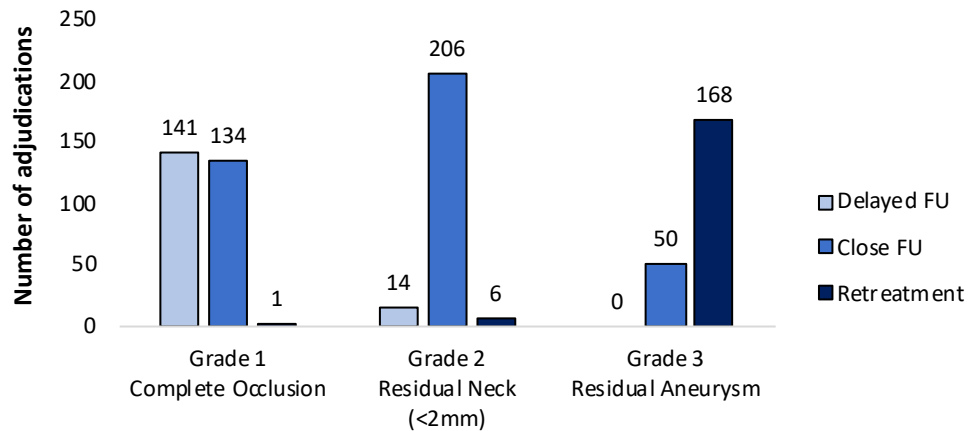
A judgment is defined as a rater’s choice of grade and clinical follow-up management for a selected treated aneurysm.

Online Figure 2. Total number of judgments (n=1440) according to treatment modality and clinical follow-up option



A judgment is defined as a rater’s choice of clinical follow-up management for a selected treated aneurysm. FU: Follow-up.

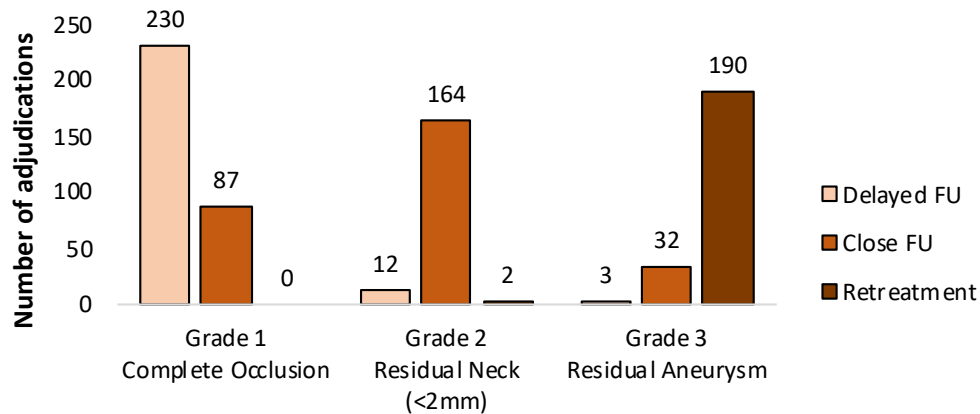
Online Figure 3. Total number of follow-up management choices (n=720) per chosen grade for coiled aneurysms



Angiographic grade and clinical management of coiled aneurysms

An adjudication is defined as a rater's choice of grade and clinical follow-up management for a selected treated aneurysm. FU: Follow-up.

Online Figure 4. Total number of follow-up management choices (n=720) per chosen grade for clipped aneurysms



Angiographic grade and clinical management of clipped aneurysms

An adjudication is defined as a rater's choice of grade and clinical follow-up management for a selected treated aneurysm. FU: Follow-up.