

PASCALE LAVOIE

**MESURE DE PERFORMANCE DE L'ANGIOGRAPHIE
PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE POUR
DIAGNOSTIQUER LES RÉSIDUS ANÉVRISMAUX
APRÈS UNE EMBOLISATION CÉRÉBRALE**

Mémoire présenté
à la Faculté des études supérieures de l'Université Laval
dans le cadre du programme de maîtrise en épidémiologie clinique
pour l'obtention du grade de Maître ès sciences (M.Sc.)

DÉPARTEMENT DE MÉDECINE SOCIALE ET PRÉVENTIVE
FACULTÉ DE MÉDECINE
UNIVERSITÉ LAVAL
QUÉBEC

2011

© Pascale Lavoie, 2011

Résumé

Cette étude visait à estimer les mesures de performance de l'angiographie par résonance magnétique (ARM) pour diagnostiquer un résidu anévrismal après une embolisation cérébrale. Les patients suivis dans notre centre pour au moins un anévrisme cérébral ont été recrutés pour passer une ARM et une angiographie par soustraction digitale (ASD) le même jour. Les mesures de performance de l'ARM ont été estimées dans une analyse transversale, et avec un devis longitudinal pour les valeurs prédictives, à partir de 167 images d'anévrismes embolisés obtenues pour chaque examen. La sensibilité et la spécificité de l'ARM pour le diagnostic de tout résidu étaient de 88% [IC_{95%}: 80-94] et de 79% [IC_{95%}: 67-88] respectivement. La valeur prédictive positive pour une récurrence de classe 3 était de 67% [IC_{95%}: 51-80] et la valeur prédictive négative de 93% [IC_{95%}: 86-97]. La sensibilité de l'ARM pour un résidu de classe 3 était inférieure pour les petits anévrismes de moins de 6 mm que pour les plus grands. En conclusion, la performance de l'ARM est adéquate pour dépister un résidu anévrismal après une embolisation. En raison de sa plus faible valeur prédictive négative, les récurrences anévrismales devraient être confirmées avec une ASD avant de planifier un retraitement. L'ARM ne devrait être utilisée de routine pour les petits anévrismes que lorsqu'une meilleure estimation de ses mesures de performance dans ce sous-groupe aura été obtenue.

Abstract

The aim of this study was to estimate the performance measures of magnetic resonance angiography (MRA) for the diagnosis of cerebral aneurysm residual flow after coil occlusion. Patients followed-up in our center for at least one previous coiled cerebral aneurysm were recruited to have MRA and digital subtraction angiography (DSA) performed the same day. Test performance measures were estimated using a cross-sectional analysis, and with a longitudinal design for predictive values, from 167 aneurysm images obtained for each exam. MRA sensitivity and specificity for the diagnosis of any aneurysm residual flow were 88% [CI_{95%}: 80-94] and 79% [CI_{95%}: 67-88] respectively. The positive predictive value for a class 3 recurrence was 67% [CI_{95%}: 51-80] and the negative predictive value was 93% [CI_{95%}: 86-97]. MRA sensitivity for a class 3 recurrence in small aneurysms less than 6 mm was lower than for larger aneurysms. In conclusion, MRA has sufficient accuracy for screening of aneurysm residual flow after coil occlusion. Due to its lower negative predictive value, recurrent aneurysms should be confirmed with DSA before planning a retreatment. Routine use of MRA to follow small aneurysms should wait better estimation of its performance in this particular subgroup.

Avant-propos

Ce mémoire comporte un article inséré ayant pour titre « Aneurysm residual flow after coil occlusion: Diagnostic accuracy of MR angiography ».

Liste des auteurs de l'article:

Pascale Lavoie¹, Jean-Luc Gariépy², Geneviève Milot¹, Steve Jodoin², Fernand Bédard², François Trottier², René Verreault^{3,4}

Affiliations des auteurs de l'article:

¹Service de neurochirurgie du Centre hospitalier affilié universitaire de Québec

²Département de radiologie de l'Université Laval

³Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec

⁴Département de médecine sociale et préventive de l'Université Laval

Contribution des auteurs de l'article:

Pascale Lavoie a élaboré le protocole de recherche, planifié les analyses et rédigé le manuscrit. Elle a rédigé une demande de subvention au Canadian Heads of Academic Radiology, a effectué la troisième lecture des angiographies avec désaccord sur la classe, a recueilli les données de base des patients et a effectué l'étude préliminaire. Jean-Luc Gariépy, Geneviève Milot, Steve Jodoin, Fernand Bédard et François Trottier ont contribué aux lectures d'ASD et D'ARM et à la révision du manuscrit. René Verreault a contribué à la rédaction et à la révision du manuscrit. Les analyses statistiques ont été effectuées par M. Frederico Moreira, biostatisticien du Centre de Recherche du Centre hospitalier universitaire de Québec.

Ce mémoire est dédié à Francis-Antoine, pour son support et sa compréhension, au Dr René Verreault pour sa disponibilité et son soutien académique inestimable, ainsi qu'à tous ceux et celles qui ont collaboré au projet, en particulier au Dr Jean-Luc Gariépy et Dre Geneviève Milot, pour leur travail sans relâche dans la lecture des examens. Des remerciements spéciaux au Dr Jean-Luc Gariépy dont l'investissement exceptionnel a permis de compléter le projet.

Table des matières

Résumé	i
Abstract.....	ii
Avant-propos.....	iii
Table des matières	v
Liste des tableaux	vii
Liste des figures.....	viii
Liste des abbréviations.....	ix
CHAPITRE I: INTRODUCTION.....	
Épidémiologie et pathophysiologie des anévrismes cérébraux	1
Histoire naturelle des anévrismes cérébraux	4
Traitement des anévrismes cérébraux	6
CHAPITRE II: RECENSION DES ÉCRITS.....	
Récidives anévrismales après traitement endovasculaire.....	13
Suivi radiologique des anévrismes traités par voie endovasculaire.....	15
Études de performance de l'ARM pour le diagnostic des résidus anévrismaux après une embolisation cérébrale	16
CHAPITRE III: OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.....	
Contexte	21
Objectif principal.....	21
Objectifs secondaires.....	22
CHAPITRE IV: MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	
Devis	24
Issues secondaires.....	25
Population	25
Critères d'inclusion	25
Critères d'exclusion.....	25
Recrutement des patients.....	26
Interventions diagnostiques et collecte de données.....	26
Puissance statistique et analyses	27
Considérations éthiques et confidentialité.....	28
CHAPITRE V: ARTICLE.....	
Aneurysm Residual Flow after Coil Occlusion: Diagnostic accuracy of MR angiography.....	29
Résumé.....	30
Introduction.....	32
Materials and methods.....	33
Imaging Technique for DSA	33
Imaging technique for MRA.....	34
Images interpretation	35
Statistical analysis	35

Results.....	37
Discussion.....	40
Conclusions.....	44
References.....	51
CHAPITRE VI: DISCUSSION.....	58
Bibliographie.....	62
ANNEXE 1. Calcul théorique de l'intervalle de confiance et de la précision selon différentes sensibilités et différentes proportions d'anévrismes ayant un résidu.....	76
ANNEXE 2. Résultats de l'étude préliminaire rétrospective sur le suivi par ASD de 217 anévrismes traités par voie endovasculaire à l'Hôpital Enfant-Jésus de 2000 à 2005.....	77
ANNEXE 3. Proposition d'un algorithme de suivi des anévrismes embolisés à l'Hôpital Enfant-Jésus.....	79

Liste des tableaux

Tableau 1. Prévalence des récidives, des resaignements et des résidus dans les études rapportant les résultats du suivi des anévrismes embolisés.....	14
Tableau 2. Mesures de sensibilité de l'ARM-TOF et l'ARM-GADO rapportés dans la littérature, pour le diagnostique des résidus anévrismaux après traitement endovasculaire, en utilisant l'ASD comme examen de référence.....	19

Tableaux de l'article

Table 1. Baseline characteristics of 149 patients with 160 aneurysms and 167 exams follow-up.....	48
Table 2. DSA exams follow-up: inter-observer data.....	49
Table 3. TOF and CE-MRA performance measures in the diagnosis of residual flow after aneurysm coil occlusion (cross-sectional analysis)....	49
Table 4. Longitudinal analysis: Positive predictive value (PPV) and Negative predictive value (NPV)* of MRA in diagnosis of a change in class from an aneurysm initially totally or sub-totally occluded after treatment (class 1 or 2).....	50
Table 5. Residual aneurysm flow Dimensions on Follow-up in mm	50
Table 6. Test performance measures of TOF-MRA in diagnosis of residual aneurysm flow in subgroups of aneurysm size.....	50

Tableau des annexes

Annexe 1

Tableau 1. Calcul de l'intervalle de confiance pour une taille d'échantillon de 150 patients.....	76
Tableau 2. Calcul de l'intervalle de confiance pour une taille d'échantillon de 200 patients.....	76
Tableau 3. Calcul de l'intervalle de confiance pour une taille d'échantillon de 300 patients.....	76

Annexe 2

Tableau 1. Distribution des suivis de l'étude préliminaire sur 217 anévrismes traités par voie endovasculaire à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus de 2000 à 2005.....	77
Tableau 2. Prévalence des résidus détectés dans l'étude préliminaire de 217 anévrismes traités par voie endovasculaire à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus de 2000 à 2005.....	77
Tableau 3. Estimation des suivis et des résidus lors des 18 premiers mois de notre étude selon les données de l'étude préliminaire.....	78

Liste des figures

Figure 1. Sites anatomiques des anévrismes cérébraux.....	3
Figure 2. Traitement chirurgicale d'un anévrisme.....	8
Figure 3. Traitement endovasculaire d'un anévrisme.....	10
Figure 4. Classification du degré d'occlusion après le traitement endovasculaire.....	24

Figures de l'article

Figure 1. Study profile.....	46
Figure 2. Example of false-negative TOF-MRA result, but true-positive CE-MRA result.....	47
Figure 3 : Example of false-positive TOF-MRA and CE-MRA results.....	47

Liste des abbréviations

AP : antero-posterior view
ARM : Angiographie par résonance magnétique
ARM-TOF : Angiographie par résonance magnétique Time of Flight
ARM-GADO : Angiographie par résonance magnétique avec gadolinium
ASD : Angiographie par soustraction digitale
AVC: Accident vasculaire cérébral
CE-MRA : Contrast enhanced magnetic resonance angiography
DSA : Digital subtraction angiography
HSA : Hémorragie sous arachnoïdienne
ISAT : The International Subarachnoïd Aneurysm Trial
IQR : Interquartile range
IMC : Indice de masse corporel
MIP : Maximum intensity projection
MR : Magnetic resonance
MRI : Magnetic resonance imaging
MRA : Magnetic resonance angiography
N : Nombre/Number
P : Valeur p/p value
QALY : Quality-adjusted life-years
QUADAS : Quality of Diagnostic Accuracy Studies
RM : Résonance magnétique
SD : Standard deviation
STARD : The Statement for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy
TOF-MRA : Time of Flight magnetic resonance angiography
TR : Temps d'écho / echo time
TE : Temps de répétition / repetition time
2D : Deux-dimensions/Two-dimensional
3D : Trois-dimensions/Three-Dimensional
95% CI : Intervalle de confiance à 95% / 95% confidence interval

CHAPITRE I

INTRODUCTION

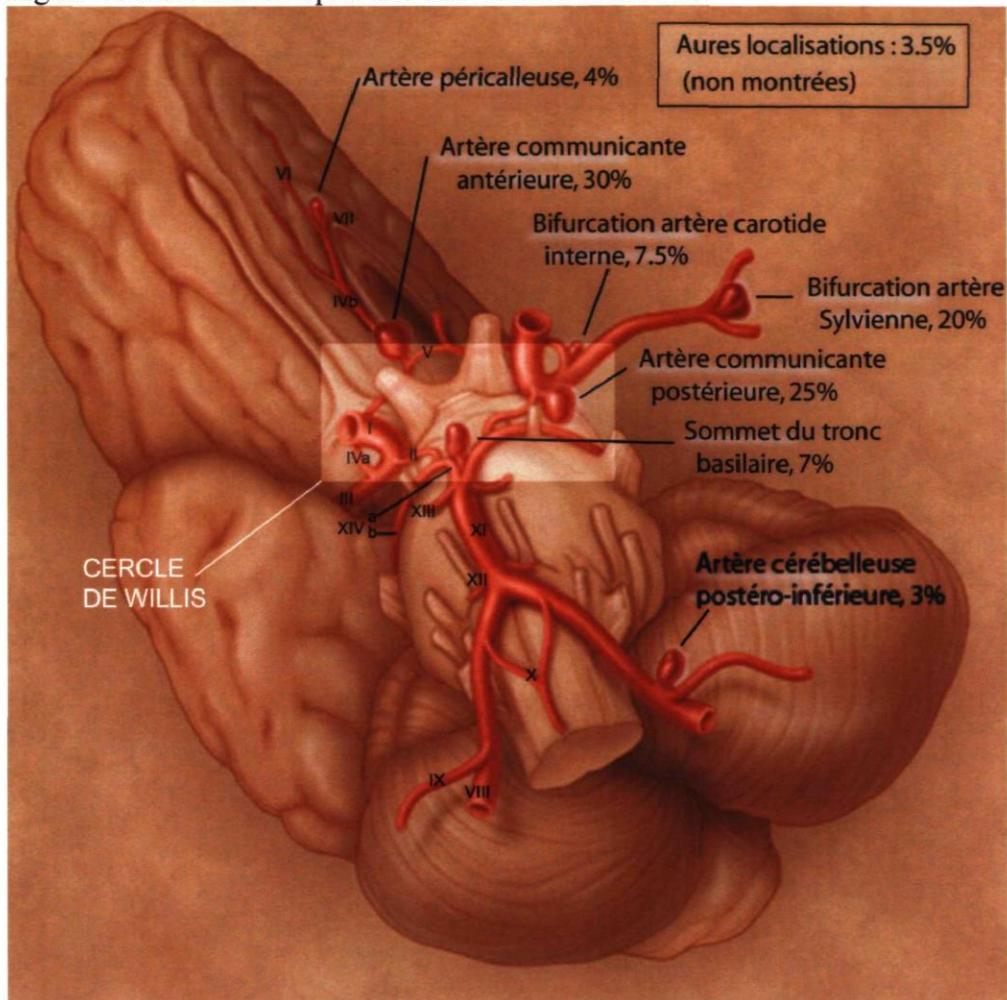
Épidémiologie et pathophysiologie des anévrismes cérébraux

Les maladies de l'appareil circulatoire représentent la cause première de décès et entraînent le nombre le plus élevé de jours d'hospitalisation au Canada (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/lcd-pcd97/index-fra.php>). Selon un rapport sur le suivi des maladies du cœur et des accidents vasculaires cérébraux, en 2009, environ 300 000 canadiens devaient vivre avec les séquelles d'un AVC (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/2009/cvd-avc/index-fra.php>). La rupture d'un anévrisme cérébral est responsable de 75% à 80% des hémorragies sous arachnoïdiennes spontanées¹ et représente de 5 à 15% des causes d'AVC². L'incidence annuelle d'une hémorragie sous arachnoïdienne due à la rupture d'un anévrisme est d'environ 6 à 8 cas par 100 000³, mais semble varier avec les populations, avec un taux d'incidence variant de 2 cas par 100 000 en Chine à 22,5 cas par 100 000 en Finlande⁴. Bien que rare, cet événement est associé à un taux de mortalité à 30 jours de 45%, et 30% des survivants présenteront des séquelles modérées à graves.⁵

La prévalence exacte des anévrismes cérébraux dans la population est encore inconnue. On l'estime de 1% à 5% dans les séries autopsiques chez l'adulte⁶. De plus en plus de patients sont diagnostiqués porteurs d'un ou plusieurs anévrismes non rompus lors de l'investigation de symptômes non liés à la présence de ces anévrismes⁷. Une méta-analyse récente a rapporté une prévalence d'anévrismes non rompus de 3,2% [IC_{95%}: 1,9–5,2] dans une population sans comorbidité. Toutefois, leur prévalence augmente chez les patients avec la maladie des reins polykystiques et chez les patients avec histoire familiale positive de rupture d'anévrisme cérébral⁸. Des études réalisées dans la population québécoise ont aussi suggérés un rôle génétique dans le développement des anévrismes cérébraux^{9, 10}. On recommande un dépistage radiologique des anévrismes cérébraux chez les patients avec plus d'un parent du premier degré ayant eu une rupture d'anévrisme cérébral et chez les patients atteints de la maladie des reins polykystiques.^{11,2, 12-14}

La majorité des anévrismes cérébraux sont considérés comme des lésions acquises sporadiquement. Leur étiologie et leur pathogénèse sont probablement multifactorielles. L'influence de certains facteurs génétiques est de plus en plus reconnue^{15, 16}, de même que l'hypertension artérielle et le tabagisme qui paraissent jouer un rôle important dans le développement des anévrismes cérébraux et de leur rupture¹⁷. La trouvaille histologique la plus souvent rencontrée est la diminution de la *Tunica Media*, causant des défauts structuraux dans la paroi du vaisseau et entraînant des dilatations anévrismales aux points d'embranchement des vaisseaux. La figure 1 montre les sites anatomiques les plus fréquents des anévrismes cérébraux.

Figure 1: Sites anatomiques des anévrysmes cérébraux



Adapté de *Cerebral aneurysms*, Brisman.¹⁸

I= Artère carotide interne supraclinoïdienne; II=Artère communicante postérieure;
 III=Artère sylvienne; IVa=Artère cérébrale antérieure proximale; IVb=Artère cérébrale antérieure distale; V=Artère communicante antérieure; VI=Artère callosomarginale;
 VII=Artère péricalleuse; VIII=Artère vertébrale; IX=Artère cérébelleuse poséro-inférieure;
 X= Artère spinale antérieure; XI=Artère basilaire; XII=Artère cérébelleuse antéro-inférieure; XIII= Artère cérébelleuse supérieure; XIVa=Artère cérébrale postérieure proximale; XIVb=Artère cérébrale postérieure distale

Histoire naturelle des anévrismes cérébraux

La présentation la plus classique d'un anévrisme cérébral est une hémorragie sous-arachnoïdienne secondaire à la rupture du sac anévrismal. Si non traité, un anévrisme rompu a 4% de chance de saigner une deuxième fois, dans les 24 heures après sa première rupture, 15-20% dans les 2 semaines suivantes et 50% dans les 6 mois suivants.¹⁹ Rarement, les anévrismes cérébraux peuvent se présenter par un effet de masse sur les structures cérébrales avoisinantes, généralement les nerfs crâniens ou le tronc cérébral. Une des présentations typiques de compression nerveuse par un anévrisme cérébral est l'apparition rapide d'une ptose palpébrale et d'une dilatation pupillaire ipsilatérales, secondaires à l'augmentation de la taille d'un anévrisme de l'artère communicante postérieure et son effet de masse sur le nerf oculomoteur.¹⁸ On croit que les patients se présentant avec des symptômes aigus de compression nerveuse secondairement à un anévrisme sont à risque plus élevé de rupture, puisque cette manifestation signerait probablement une augmentation de la taille de l'anévrisme. Ce risque a été estimé dans une étude à environ 6% dans l'année suivant la présentation des symptômes.²⁰ Heureusement, l'accessibilité et la sensibilité accrues des techniques d'imagerie vasculaire non invasives font que la plupart des anévrismes cérébraux sont détectés avant leur rupture.

Le risque de rupture des anévrismes non rompus asymptomatiques est encore incertain, puisqu'aucune étude randomisée sur l'indication chirurgicale n'a été encore effectuée jusqu'à ce jour.²¹ La plupart des séries d'anévrismes non rompus avec suivi à long terme rapportent des risques d'environ 1-2% par année.²²⁻²⁴ Toutefois, les résultats d'une étude multicentrique, incluant plus de 4000 patients avec anévrismes cérébraux non rompus assignés à l'observation ou au traitement, ont semé la controverse dans la conception du risque de rupture des anévrismes non rompus et de l'indication de leur traitement.²⁵ Dans la cohorte d'observation de la phase prospective de cette étude, incluant 1692 patients, le risque de rupture à 5 ans d'un anévrisme était de 0% pour les anévrismes de moins de 7mm dans la circulation antérieure. Ce résultat est considéré équivoque, puisque la plupart des anévrismes rompus sont de moins de 10mm^{26, 27}. Le risque était plus élevé dans les

sous-groupes d'anévrismes plus larges, avec un risque de 2,6%, 14,5% et 40% à 5 ans pour les anévrismes de 7-12mm, de 13-24mm et de plus de 25mm respectivement dans la circulation antérieure. Les sous-groupes d'anévrismes de même taille dans la circulation postérieure avaient un risque plus élevé de rupture à 5 ans, que ceux de la même taille dans la circulation antérieure. Les résultats de cette étude ont été critiqués puisqu'elle est non randomisée et que l'assignement au groupe d'observation ou de traitement était laissé au libre choix du médecin traitant, entraînant potentiellement un biais de confusion. En effet, on peut supposer que les patients avec anévrismes jugés à risque de rupture plus bas ou à risque de traitement plus élevé étaient plus souvent placés dans le groupe d'observation.

Certains facteurs ont été identifiés comme pouvant influencer le risque de rupture d'un anévrisme cérébral. Selon les études épidémiologiques, les femmes sont plus à risque que les hommes^{15,26}, et le pic d'incidence d'une HSA se situe entre 55 et 60 ans^{1, 4, 28}. Les Africains américains et d'autres minorités raciales seraient aussi plus à risque de présenter une HSA que les caucasiens.²⁹ Des antécédents familiaux d'hémorragie sous-arachnoïdienne secondaire à la rupture d'un anévrisme cérébral représentent l'un des facteurs de risque les plus importants.³⁰⁻³² Le risque d'HSA est légèrement plus élevé en présence d'un parent ayant déjà présenté une HSA anévrismale et considérablement plus élevé chez l'individu ayant au moins 2 parents de premier degré ayant présenté une HSA anévrismale.³⁰ Les patients avec antécédents de rupture d'anévrisme ayant un second anévrisme non rompu sont plus à risque de présenter une seconde HSA.³³ De plus, on considère la taille et la localisation d'un anévrisme cérébral aussi comme des facteurs de risque de rupture.²⁸ Notamment, l'augmentation du risque d'HSA augmenterait pratiquement de façon linéaire avec la taille de l'anévrisme²⁴ et les anévrismes de la circulation postérieure (incluant la communicante postérieure) seraient plus à risque de rupture que les anévrismes de la circulation antérieure²⁵. L'usage du tabac, présent ou passé, l'hypertension artérielle et un faible indice de masse corporelle sont les rares facteurs modifiables associés à une augmentation du risque de rupture anévrismale^{28, 34-36}. Dans l'étude HUNT, une étude prospective de population menée en Norvège, le tabagisme était un facteur de risque significatif d'HSA, avec un risque relatif pour les fumeurs de 6,1

[IC_{95%}: 3,6-10,4] et de 2,7 [IC_{95%}: 1,4-5,1] pour les anciens fumeurs¹⁷. De plus, dans cette étude, le risque de présenter une HSA par rupture d'anévrisme augmentait de 2 et 3 fois respectivement en présence d'une hypertension systolique modérée (130-139mmHg) et sévère (>170 mm Hg). Finalement, les patients avec un IMC supérieur à 25 avaient un risque plus bas de développer une HSA secondaire à la rupture d'un anévrisme, avec un risque relatif de 0,6 à 0,7, comparé à ceux avec un IMC inférieur à 25.¹⁷ Vlak et al. ont récemment rapporté huit facteurs susceptibles de déclencher une rupture anévrismale, soit la consommation de caféine, le sentiment de rage, l'effet de surprise, l'effort de défécation, les relations sexuelles, un saignement de nez et un exercice physique vigoureux. De ceux-ci, le risque attribuable à la population le plus élevé était celui associé à la consommation de caféine, suivi par celui associé à la pratique d'exercice physique vigoureux.³⁷

Traitement des anévrismes cérébraux

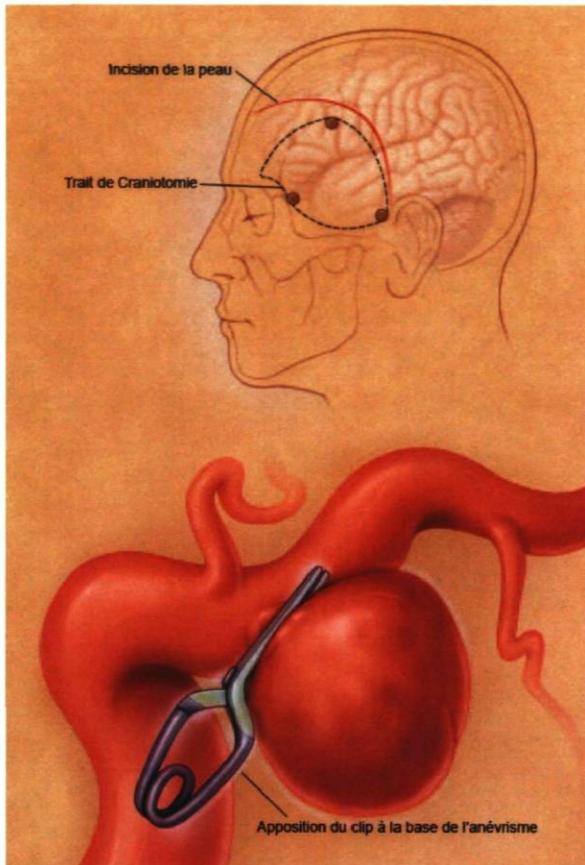
L'indication et le choix du traitement des anévrismes cérébraux dépendent de plusieurs facteurs, entre autre, de la présentation clinique (rompu ou non), de l'âge et l'état clinique du patient, de la présence de comorbidités médicales, de la taille, de la localisation et de la morphologie de l'anévrisme, de l'anatomie vasculaire du patient (variantes anatomiques, tortuosités) et d'une histoire familiale ou personnelle de rupture d'anévrisme. L'expérience du médecin et du milieu dans les différents types d'interventions, ainsi que les préférences du patient ont aussi un rôle à jouer. Les anévrismes rompus doivent être traités dans les 24-72 heures suivants, compte tenu du risque élevé de resaignement dans les premiers jours et de sa morbidité et mortalité élevées. Les anévrismes découverts fortuitement sont ou observés, avec suivi radiologique et contrôle des facteurs de risque modifiables, ou traités.

Jusqu'à ce jour, aucune étude randomisée n'a encore été réalisée sur l'indication et le choix de traitement des anévrismes non rompus. En 2000, The American Heart Association a formulé des recommandations pour le traitement des anévrismes non rompus². Selon ces recommandations, le traitement des anévrismes non rompus devrait être considéré, à

condition d'un faible risque au traitement, chez les patients jeunes, les patients avec une histoire familiale ou personnelle de rupture d'anévrisme, les anévrismes de plus de 10mm, les anévrismes symptomatiques et les anévrismes dont la taille augmente au suivi. Les patients âgés avec chance de survie faible, des comorbidités médicales importantes et les patients avec anévrismes de petites tailles asymptomatiques sans histoire de rupture d'un autre anévrisme devraient selon eux être observés. Il s'agit toutefois de recommandations de grade C basées uniquement sur des séries de cas sans sujets contrôles (niveau V) et des études de cohorte avec contrôle historique, non randomisées (niveau IV).

La chirurgie ouverte consiste à effectuer une craniotomie à la base du crâne (centrée sur le ptéryon), à exposer, par technique microchirurgicale, les vaisseaux en relation avec l'anévrisme et l'anévrisme lui-même et finalement, à positionner un clip à la base de l'anévrisme (figure 2). Dans deux méta-analyses, la morbidité et la mortalité associée au clip d'un anévrisme cérébral étaient de 4,1 à 10,9 % et de 1,0 à 2,6%, respectivement^{38, 39}. Dans *The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms*, la morbidité et la mortalité du groupe chirurgical, incluant 1591 patients, étaient d'environ 12% à un an.²⁵. Dans cette étude, un âge plus avancé, un diamètre anévrisimal plus grand, une localisation dans la circulation postérieure, des antécédents de maladie cérébrovasculaire et un anévrisme symptomatique étaient tous des facteurs de risque de complications suite au clip.

Figure 2 : Traitement chirurgical d'un anévrisme

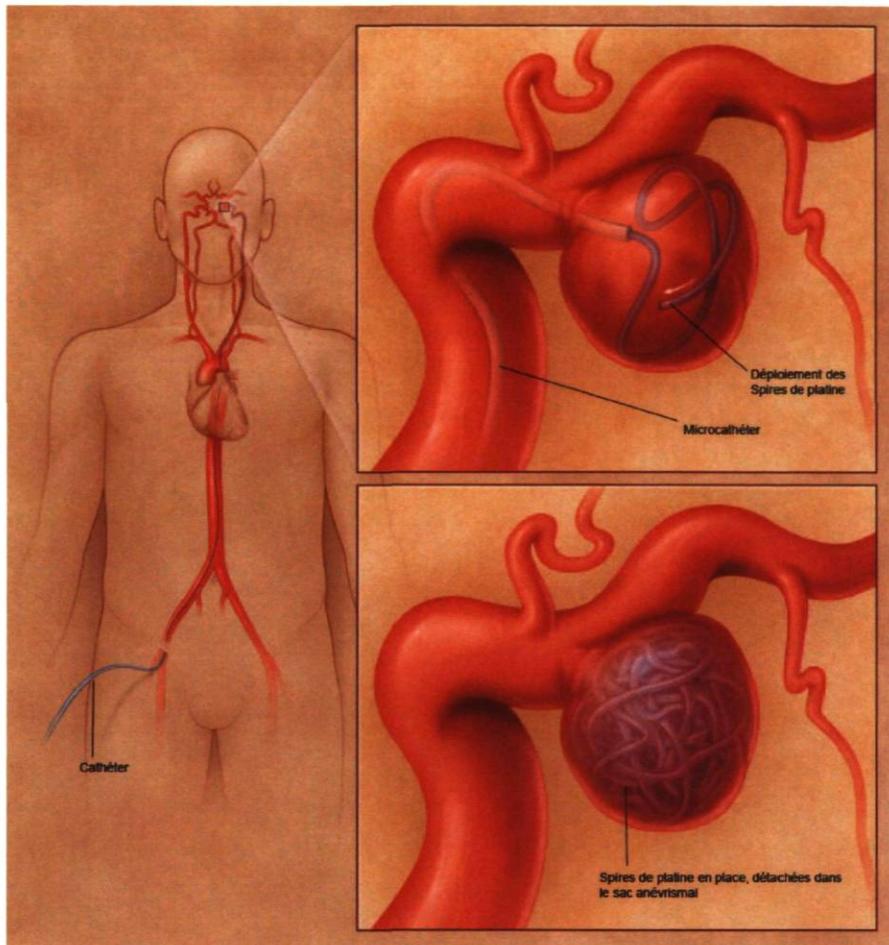


Adapté de *Cerebral aneurysms*, Brisman.¹⁸

La voie endovasculaire, ou embolisation, d'un anévrisme cérébral s'effectue par une approche trans-fémorale. Il y a cathétérisme sélectif du vaisseau porteur et de l'anévrisme. Via un micro cathéter placé à l'intérieur du sac anévrisimal, l'anévrisme est ensuite rempli avec des spires de platine ou «coil», jusqu'à ce que le contraste n'opacifie plus le sac anévrisimal (figure 3). Le traitement avec spires de platine peut se faire seul, ou avec l'utilisation de techniques adjuvantes, telles le remodelage par ballon ou le déploiement de tuteur au sein de l'artère porteuse, vis-à-vis du collet anévrisimal. Le traitement par occlusion endovasculaire a été introduit par Guglielmi et al. en 1991⁴⁰. Au début, cette modalité s'appliquait surtout au traitement des anévrismes inopérables et surtout aux anévrismes de la circulation postérieure⁴¹⁻⁴³. Aujourd'hui, les indications de l'approche endovasculaire pour le traitement des anévrismes cérébraux incluent aussi les anévrismes de la circulation antérieure, y compris ceux qui auraient auparavant été traités par la chirurgie.

La morbidité et la mortalité du traitement endovasculaire des anévrismes cérébraux, rapportées dans les séries d'anévrismes non rompus, varient de 3 à 6% et de 1 à 1,5%, respectivement⁴⁴⁻⁴⁷. Dans *The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms*, la morbidité et mortalité du groupe endovasculaire, incluant 409 patients, étaient d'environ 10% à 1 an.²⁵ Dans cette étude, le taux de complications du groupe endovasculaire augmentait avec des anévrismes de diamètre plus large et des anévrismes localisés dans la circulation postérieure. Dans ATENA, une étude prospective multicentrique menée dans 27 centres canadiens et français sur 649 patients avec 1100 anévrismes non rompus traités par voie endovasculaire, le taux d'événements adverses, incluant des déficits neurologiques post procéduraux transitoires ou permanents, était de 5,4%, la morbidité et la mortalité à 30 jours, de 1,7 et 1,4% respectivement et le taux d'échec au traitement endovasculaire, de 4,3%. Un âge plus avancé et un diamètre anévrisimal plus grand étaient associés à un taux de complications plus élevé.⁴⁸ Une méta analyse récente rapporte un taux de morbidité et mortalité procédurales de 4,8% (99% CI: 3.9%, 6.0%) et un taux d'occlusion satisfaisante après traitement endovasculaire de 86,1%.⁴⁷

Figure 3 : Traitement par voie endovasculaire d'un anévrisme cérébral



Adapté de *Cerebral aneurysms*, Brisman.¹⁸

La seule étude randomisée comparant le traitement endovasculaire au traitement chirurgical a été effectuée chez une cohorte d'anévrismes rompus éligibles aux deux types de traitement (*The International Subarachnoid Aneurysm Trial*). Les résultats du devenir clinique à un an de cette étude étaient significativement plus en faveur de l'option endovasculaire, avec une diminution du risque relatif de dépendance ou de décès à un an de 23% dans le groupe de patients traités par voie endovasculaire.^{49, 50} La validité externe de cette étude a été critiquée, puisque des 9559 patients évalués, seulement 2143 ont été randomisés et que de ceux-ci, plus de 90% était de bon grade et avait des anévrismes dans la circulation antérieure qui était plus petit que 10 mm. De plus, certaines localisations fréquentes d'anévrismes rompus, telle la bifurcation sylvienne, étaient sous-représentées.

Les résultats à long terme de cette étude ont été publiés en 2009 et rapportent des proportions équivalentes de patients survivants indépendants à cinq ans pour les deux groupes. Toutefois, le taux de mortalité à cinq ans était significativement plus élevé dans le groupe chirurgical.⁵¹ De plus, une étude de sous-groupe de la cohorte d'ISAT, incluant des patients sans atteinte fonctionnelle marquée à un an (Rankin Score 0-2), a rapporté une fréquence moins élevée d'atteintes neurocognitives un an après l'hémorragie dans le groupe de patients traités par voie endovasculaire.⁵²

Bien qu'aucune étude randomisée n'existe comparant le traitement des anévrismes non rompus par voie endovasculaire à celui par voie chirurgicale, il existe de larges études multicentriques et une importante méta-analyse ayant rapportées des taux de complications en faveur du traitement endovasculaire.^{45, 53-56} La chirurgie a toutefois comme avantage d'offrir une protection définitive contre la rupture à long terme. Les taux d'échecs techniques rapportés, telles les occlusions incomplètes⁵⁷ et les récurrences⁵⁸, sont généralement inférieurs à ceux rapportés avec le traitement endovasculaire. Les anévrismes traités par voie endovasculaire ont généralement des taux d'occlusion inférieurs. Dans différentes études de cohorte d'anévrismes traités par voie endovasculaire, la prévalence des résidus détectés variait de 21-61% (tableau 1). Les résultats anatomiques immédiats post embolisation rapportés dans l'étude ATENA étaient : 59% d'occlusion complète, 21,7% de résidus au collet de l'anévrisme et 19,3% de résidu au sein du sac anévrisimal. Le plus grand défaut du traitement endovasculaire est qu'avec le temps, les spires de platine peuvent se compacter à l'intérieur du sac anévrisimal, entraînant une recanalisation ou récurrence de l'anévrisme. Ce risque de récurrence après le traitement endovasculaire se traduit en un risque de resaignement à long terme. Bien que le taux de resaignement tardif ait été très faible pour tous les anévrismes dans ISAT, incluant le groupe d'anévrismes embolisés, le suivi à long terme a démontré qu'il tend à être supérieur dans le groupe de patients traités par voie endovasculaire.⁵¹

CHAPITRE II

RECENSION DES ÉCRITS

Récidives anévrismales après traitement endovasculaire

Le vrai risque de récurrence demeure difficile à chiffrer, puisque de façon inhérente à son état ponctuel, le suivi angiographique rapporte des prévalences et non des incidences et qu'en plus, ces récurrences peuvent survenir à différents moments plus ou moins prévisibles, et cela malgré une occlusion initiale complète⁵⁹. De plus, compte tenu de l'absence d'utilisation universelle d'une classification du résultat morphologique, la définition d'un résidu et d'une récurrence n'est pas parfaitement reproductible d'un investigateur à l'autre. Une des classifications les plus utilisées est celle de Roy et al⁶⁰ (figure 4). Elle inclut trois classes et se base sur la présence (class 2) ou non (classe 1) d'un collet et la présence ou non d'un flot au niveau du sac (classe 3). La classe 3 représente la récurrence la plus inquiétante, puisqu'il s'agit d'une recanalisation de l'anévrisme lui-même et non seulement de la base ou du collet (classe 2). D'autres auteurs classifient les résultats selon le pourcentage d'opacification restant. Il a été démontré qu'il existe une variabilité inter-observateur importante pour la classification des résidus et que cette même variabilité se répercute aussi dans la décision du retraitement⁶¹.

Les séries d'anévrismes traités par voie endovasculaire rapportent des taux de récurrence variant de 14 à 34% avec un suivi moyen variant de 12 à 46 mois (tableau 1)^{47, 59, 62-69}. Dans leur méta-analyse, Naggara et al. rapportent un taux de récurrence de 24,4% chez 1316 patients suivis de 0,4 à 3,2 ans, et un taux de retraitement de 9,1%.⁴⁷ Les anévrismes symptomatiques, les anévrismes de plus de 10 mm, les résultats morphologiques initiaux d'occlusion incomplète et des durées de suivi plus longues sont des facteurs susceptibles d'influencer le risque de récurrence^{59, 63, 65, 67, 70}. L'utilisation de diverses technologies, destinées à améliorer l'occlusion de l'anévrisme et diminuer les récurrences sont de plus en plus utilisées^{70, 62, 65}.

Le degré de protection conféré par un traitement endovasculaire incomplet et l'histoire naturelle des récurrences anévrismales quant à leur risque de rupture sont encore inconnus. Le suivi de certaines cohortes d'anévrismes embolisés, variant de 16 à 46 mois, a démontré certains cas de saignement tardif post embolisation.^{62, 65-69} Ce risque est particulièrement décrit avec des résidus ou récurrences du sac anévrismal.^{65, 66, 68, 69} Les résultats à long terme

d'ISAT ont rapporté un taux de resaignement du groupe endovasculaire, sur un suivi minimum de six ans et maximum de 14 ans, de 10 par 8447 personne-années.

Heureusement, le retraitement des anévrismes récidivants par voie endovasculaire pour prévenir un resaignement est possible.⁷¹ Bien que le risque de resaignement apparaisse faible, un suivi radiologique étroit des anévrismes embolisés est recommandé. La durée et la fréquence optimales du suivi sont encore inconnues, mais nous savons que les récurrences peuvent survenir de façon tardive et cela malgré l'absence de résidu au résultat initial^{59, 62, 65}. Selon les auteurs des séries avec les plus longues durées de suivi, un suivi limité à six mois est insuffisant pour détecter la majorité des cas et selon eux tous les patients, indépendamment de leur résultat initial, devraient être suivis régulièrement et cela pendant au moins trois ans^{59, 65}.

Tableau 1. Prévalence des récurrences, des resaignements et des résidus dans les études rapportant les résultats du suivi des anévrismes embolisés

	N Anévrismes	Suivi (mois)	Récidive (%)	Resaignement (%)
Katz, 2005	77	12	14	0
Yu, 2004	94	NS	21	1
Murayama, 2003	489	11	21	0.5-1.6
Raymond, 2003	381	31	34	0.8
Sluzewski, 2003	126	36	25	0.02
Ng, 2002	82	46	14-28	1,5
Thornton, 2002	143	16	18	0.01
Byrne, 1999	259	22	15	0.02
Cognard, 1999	169	20	14	0

Suivi radiologique des anévrismes traités par voie endovasculaire

L'angiographie par soustraction digitale (ASD) est l'examen standard pour le suivi des anévrismes embolisés. Il consiste à introduire un cathéter par une approche percutanée fémorale, sous anesthésie locale, et à le placer à l'origine du vaisseau de la circulation antérieure (artère carotide interne) ou postérieure (artère vertébrale), selon la localisation de l'anévrisme. Il y a ensuite injection de produit de contraste à base d'iode pour opacifier les vaisseaux cérébraux, pendant que l'on obtient un film dynamique et dans différentes incidences, du passage de ce produit de contraste. Il s'agit toutefois d'un examen invasif, exposant le patient à des radiations ionisantes, à l'administration de produit de contraste néphrotoxique, à des risques de lésions artérielles locales (dissection de artère fémorale, pseudo anévrisme, hématome rétropéritonéal, etc.) et à des risques thromboemboliques cérébraux.⁷²⁻⁷⁵

Les risques de déficits neurologiques permanents et temporaires dus à des événements ischémiques emboliques ont été rapportés dans diverses études et varient de 0,3 à 5,7% et 0,3 à 6,8% respectivement.^{72, 76-83, 84} Ces séries n'ont considéré comme complications que les déficits neurologiques manifestes. Par contre, il y aurait probablement un nombre plus important d'embolies entraînant des dommages cérébraux ischémiques apparents en diffusion à l'IRM, mais restant cliniquement silencieuses⁸⁵. De plus, l'ASD exige à ce que le patient demeure plusieurs heures en observation et que le membre inférieur soit immobilisé pour diminuer les risques d'hématome au site de ponction et surveiller les complications en lien avec l'accès trans-fémoral et le cathétérisme artériel. Dans certains centres, les patients sont mêmes hospitalisés 12-24 heures, dans d'autres, le patient est gardé en unité de jour pour surveillance environ quatre heures.

L'angiographie par résonance magnétique (ARM) représente une option attrayante pour le suivi des patients avec anévrismes traités par voie endovasculaire, puisqu'il s'agit d'un examen non invasif qui comporte moins de risque que l'ASD, entre autre, parce que cet examen ne nécessite pas de cathétérisme exposant le patient aux risques de lésions artérielles et aux risques thromboemboliques. De plus, cet examen s'effectue sur une base externe, ce qui nécessite moins de ressources professionnelles et matérielles.

L'ARM a initialement été étudiée comme examen de dépistage des anévrismes cérébraux non traités avec une bonne sensibilité, surtout pour la détection des anévrismes de plus de 3-5mm et cela malgré l'utilisation d'aimant de seulement 1 tesla^{86, 87}. Il a aussi été démontré que les spires de platine sont IRM compatibles et produisent peu d'artéfacts⁸⁸⁻⁹⁰. Par contre, lorsque présents, ces artéfacts peuvent tout de même affecter la performance de l'examen. On doit aussi ajouter aux artéfacts dus aux spires de platine, ceux dus au milieu particulier de flot turbulent et/ou lent que l'on peut rencontrer dans un anévrisme avec résidu. Deux séquences principales peuvent être effectuées lors de la réalisation de l'ARM, soit l'ARM 3D par «time of flight» (ARM-TOF), qui ne nécessite pas d'administration de produit de contraste, et l'ARM avec injection de gadolinium (ARM-GADO). Bien qu'associé à un risque d'atteinte rénale chez certains patients à risque⁹¹, le gadolinium est moins néphrotoxique que les produits iodés utilisés lors de l'ASD et son utilisation pourrait améliorer la visualisation des parties de l'anévrisme avec un résidu anévrisimal circulant lentement. Toutefois, la résolution spatiale limitée de l'ARM-GADO et le rehaussement veineux associé sont des facteurs limitants de cette séquence. Hartman et al. ont démontré que les artéfacts de susceptibilité produits par les spires de platine peuvent masquer une région d'environ 2-3 mm autour de la masse de platine.⁸⁸ L'ajout de gadolinium en soi n'a probablement aucun effet sur ces artéfacts. En revanche, l'utilisation d'un temps d'écho (TE) plus court et une diminution du Voxel pourrait réduire leur taille.⁹²

Études de performance de l'ARM pour le diagnostic des résidus anévrismaux après une embolisation cérébrale

Il existe plusieurs études comparant l'ARM à l'angiographie standard pour le suivi des anévrismes traités par voie endovasculaire. Les séries rapportent des sensibilités et spécificités variant de 40-100% et de 91-100% respectivement⁹²⁻¹⁰² (tableau 2). Ces études comportent un nombre souvent limité d'examens analysés. Seulement une d'entre elles rapporte avoir au préalable calculé la taille d'échantillon nécessaire pour l'évaluation précise des paramètres de validité de l'ARM¹⁰³. Pour neuf autres, nous avons pu calculer

les intervalles de confiance à 95% des sensibilités rapportées (tableau 2). Quatre d'entre-elles avaient des précisions de leur intervalle de confiance inférieurs à 10%.^{92, 98, 103, 104} Pour la plupart, les intervalles de confiance étaient très larges avec des précisions supérieures à 18%.^{90, 93, 95, 97, 99, 100, 102}

Une méta-analyse publiée en 2007 a évalué les paramètres de performance de l'ARM pour le diagnostic des résidus anévrismaux après traitement endovasculaire. Les auteurs ont rapporté une sensibilité et une spécificité de 83% [IC_{95%}: 70,3-91,3] et 91% [IC_{95%}: 80,4-95,8%] respectivement pour l'ARM-TOF et de 87% [IC_{95%}: 71,4-94,5] et 92% [IC_{95%}: 79,8-97,0] respectivement pour l'ARM-GADO.¹⁰⁵ En utilisant les critères de QUADAS (*Quality of Diagnostic Accuracy Studies*)¹⁰⁶, les auteurs ont toutefois conclu que leurs résultats devaient être interprétés avec prudence vue la qualité méthodologique modérée et la grande hétérogénéité des études incluses dans leur analyse.

Il a été démontré que les études d'évaluation de tests diagnostiques utilisant un devis et une conduite de faible qualité méthodologique ont le potentiel de produire des biais importants qui habituellement tendent à surestimer la performance du test¹⁰⁷. Une application stricte des critères du STARD (*The Statement for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy*)¹⁰⁸ invaliderait l'application clinique de plusieurs des études publiées jusqu'à présent, entre autre du à une méthode de collecte de données rétrospective^{92-95, 98, 101, 104}; une cohorte non représentative de la population générale d'anévrismes traités par voie endovasculaire (du à une méthode d'assemblage de la cohorte non consécutive ou non spécifiée)^{92-95, 97, 98, 100-102, 104, 109-111}, et l'absence d'interprétation à l'aveugle des examens^{93-95, 100-102, 109}. L'utilisation d'un consensus dans l'interprétation des images d'ARM par plus d'un évaluateur dans beaucoup d'études ne reflètent pas la pratique clinique habituelle et peut aussi avoir entraîné un biais positif surestimant la performance de l'ARM^{93, 94, 97, 101, 103, 109}. De plus, certaines de ces études ne font aucune distinction dans les calculs de sensibilité et de spécificité entre les types de résidus (limités au collet ou avec en plus recanalisation du sac)^{92, 97, 98}. Finalement, l'utilisation d'un devis transversal^{92, 103, 110} peut aussi avoir surestimé les valeurs prédictives positives rapportées, en incluant des patients ayant déjà un résidu depuis le dernier traitement.

Certains facteurs pouvant influencer la performance diagnostique de l'ARM ont été évalués, mais leur effet demeure encore équivoque. C'est le cas, entre autre, de l'utilisation de gadolinium qui est variable d'une série à l'autre et dont l'effet sur l'amélioration des mesures de performance n'est pas clairement établi^{99, 103, 104, 110}. Finalement, les résultats de plusieurs études suggèrent que la sensibilité de l'ARM tend à être moins élevée pour les anévrismes ou résidus anévrismaux de plus petite taille^{97, 99, 102-104}.

Tableau 2: Mesures de sensibilité de l'ARM-TOF et l'ARM-GADO rapportés dans la littérature, pour le diagnostic des résidus anévrismaux après traitement endovasculaire, en utilisant l'ASD comme examen de référence.

	N	ARM	Sensibilité	IC 95% ^a	Échec d'imagerie	Proportion anévrisme avec résidu à ASD
Schaafsma, 2010	381	1.5 et 3T	82%	[72-89%]	1%	23%
Wickström 2008	47	1.5T C- C+	95% 82%	[75-100%] [59-94%]	0%	47%
Deutschmann, 2007	188	1.5T	89%	[78-95%]	3%	33%
Pierot	42	1.5T C- C+	75-100% 75-100%	? ^b ? ^b	NS NS	36%
Westerlaan, 2005	31	1.5TC-	89%	[51.8-99.7%]	6%	15%
Farb, 2005	36	C- 1.5T C+	40% 81%	[10.9-69.2%] [48.2-97.7%]	0% 11%	31% -
Gauvrit, 2005	48	1.5T C- C+	100% 100%	? ^b ? ^b	NS NS	- -
Yamada, 2004	39	1.5T C-	100%	[86.3-100%]	NS	49%
Okahara	33	1.5T C-	73%	[56.3-94.3%]	4%	67%
Cottier, 2003	71	1.5T C- C+	83% 83%	[67.1-93.6%] [67.1-93.6%]	NS NS	51% -
Leclerc, 2002	20	1.5T C- C+	60% 100%	[47.8-100%] [14.6-94.7%]	NS NS	25% -
Nome, 2002	75	1.5T C-	97%	? ^b	NS	-
Boulin, 2001	80	1.5T C+	72%	[50.6-87.9%]	1%	31%
Anzalone, 2000	64	1.5T C-	100% ^c	[81.1-100%]	11%	28%
Brunereau, 1999	26	1T C-	81%	[48.2-97.7%]	0%	42%

N : nombre de suivis; a: Calculé à l'aide de SAS (proc freq : test exact pour variables binomiales) à partir des proportions de faux-négatifs et vrai positifs rapportées dans chaque étude; b: Données pour calculer IC insuffisantes; d: Valeurs de spécificité pour la détection de résidus au collet et au sac respectivement; T : Tesla; C+: ARM-GADO; C-: ARM-TOF

CHAPITRE III

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Contexte

L'évolution des techniques en neurointervention et la publication de résultats cliniques favorables au traitement endovasculaire ont fait de cette option un standard de traitement dans la prise en charge des anévrismes cérébraux. Par contre, la stabilité de l'occlusion obtenue suite à un traitement endovasculaire n'est pas garantie à long terme et ce risque de récurrence est associé à un risque faible mais indéniable de resaignement à long terme. Un suivi radiologique est donc inévitable. L'examen standard pour ce suivi, l'ASD, est un examen invasif comportant des risques non négligeables qui, lorsque accrus par la nécessité d'examen répétés, peut contribuer globalement au risque de complications associées au traitement endovasculaire à long terme et ainsi diminuer le bénéfice du suivi par rapport aux faibles risques de resaignement rapportés. C'est pourquoi, la performance d'examen de suivi non invasifs, comme l'ARM, se doit d'être évaluée.

Les mesures de performance de l'ARM pour détecter les résidus anévrismaux ont été rapportées par plusieurs auteurs, majoritairement avec une faible puissance statistique, des devis d'études imparfaits et des biais potentiels. De plus, l'influence de certains facteurs, comme l'ajout de gadolinium et la taille de l'anévrisme, n'a pas encore été complètement résolue. Une étude plus puissante et avec un meilleur souci méthodologique apparaît nécessaire pour justifier le remplacement de l'ASD par l'ARM pour le suivi des anévrismes traités par voie endovasculaire dans notre centre.

Objectif principal

L'objectif de cette étude est d'estimer les mesures de performance de l'ARM pour la détection des résidus anévrismaux après un traitement endovasculaire, par comparaison à l'ASD comme examen de référence.

Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- D'évaluer les niveaux d'accord entre les deux évaluateurs de l'ASD;
- De déterminer la sensibilité et la spécificité de l'ARM pour certains sous-groupes, selon la taille de l'anévrisme et du collet et la localisation de l'anévrisme;
- De déterminer de manière prospective les valeurs prédictives positives et négatives de l'ARM dans la détection des patients ayant développé un flot résiduel, à partir d'un anévrisme initialement adéquatement occlus par les spires de platine (class 1 or 2);
- De déterminer si l'ajout de gadolinium modifie la performance de l'ARM ;
- De comparer les mesures de largeur et d'épaisseur du résidu obtenues à l'ARM à celles de l'ASD.

CHAPITRE IV

MATÉRIEL ET MÉTHODES

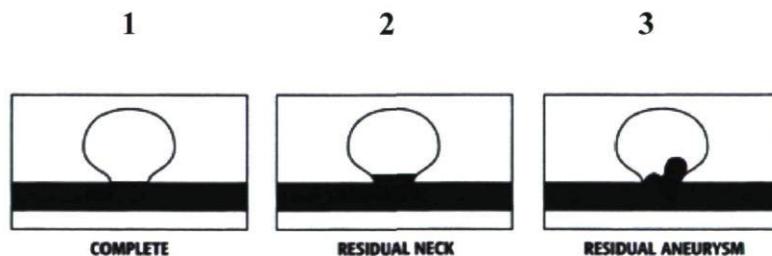
Devis

La recherche proposée est une étude prospective comparant à l'aveugle les résultats de l'ARM à ceux de l'ASD, le test de référence. Les mesures de performances du test ont été calculées sur la base d'un devis transversal. Un devis longitudinal, incluant seulement les anévrismes susceptibles de changer avec le temps (classe 1 ou 2) a été greffé à ce devis pour calculer les valeurs prédictives d'une récurrence anévrismale.

Issue primaire

L'issue primaire qui a été évaluée est la détection d'un flot résiduel au collet ou au sac anévrismal selon la classification du degré d'occlusion : classe 1, 2 ou 3 (figure 4).

Figure 4. Classification du degré d'occlusion après le traitement endovasculaire



Légende. Classe 1: Oblitération complète ; Classe 2: Collet résiduel - occlusion partielle (persistance d'opacification d'une portion du défaut original au niveau de la paroi artérielle, sans opacification du sac anévrismal) ; Classe 3: Anévrisme résiduel – occlusion incomplète (Opacification au niveau du sac anévrismal).

Adapté de Roy et al. Stroke 2001. ⁶⁰

Issues secondaires

Les issues secondaires étaient :

- L'épaisseur et la largeur maximales du résidu détecté, mesurés, respectivement, perpendiculaire et parallèle à l'axe du collet sur le vaisseau porteur;
- La récurrence anévrismale, définie par l'apparition nouvelle d'un résidu de classe 3 chez un patient avec un anévrisme ayant initialement une occlusion de classe 1 ou 2 au résultat immédiat après le dernier traitement, ou par l'apparition d'un résidu de classe 2 chez un patient avec un anévrisme ayant une occlusion de classe 1 au résultat immédiat après le dernier traitement.
- L'interprétabilité de l'image

Population

Critères d'inclusion

Tous les patients de 18 ans et plus avec un ou plusieurs anévrismes traités par voie endovasculaire à l'hôpital Enfant-Jésus du CHA de Québec et ayant un suivi par ASD prévu durant la période de l'étude, soit du 26 octobre 2005 au 6 mai 2007, étaient admissibles. Les patients ayant un deuxième suivi par ASD pendant l'étude pouvaient être recrutés une seconde fois.

Critères d'exclusion

Les patients avec les critères suivants n'étaient pas admissibles à l'étude :

- Contre-indication empêchant d'avoir l'un ou l'autre des examens
- Anévrismes avec vaisseaux porteurs occlus
- Impossibilité de réaliser les examens le même jour

- Anévrisme traité par chirurgie suite à une récurrence post traitement endovasculaire

Recrutement des patients

L'entrée des patients admissibles dans l'étude était prospective et consécutive, jusqu'à ce que la taille d'échantillon visée soit atteinte. Lorsque trop d'examen de suivi étaient programmés le même jour et que les disponibilités limitées en résonance magnétique ne pouvaient accommoder tous les patients, la sélection de ceux ayant l'ARM de façon concomitante et entrant ainsi dans l'étude se faisait de façon aléatoire. Les données des patients exclus dans l'étude et leur raison d'exclusion ont été recueillies pour permettre de réaliser un diagramme de flot des participants.

Interventions diagnostiques et collecte de données

Le protocole d'imagerie par ARM et par ASD est décrit en détail dans le chapitre suivant. Chaque patient était soumis à une ASD, une ARM-TOF et une ARM-GADO faites la même journée. La lecture de l'ASD a été réalisée à l'aveugle par deux évaluateurs pour l'ASD et ce pour chaque examen et chaque anévrisme (certains patients étant porteurs de plus d'un anévrisme embolisé). Lors d'un désaccord sur la classe du résultat à l'ASD, un troisième évaluateur tranchait. Les examens d'ARM ont été évalués par trois évaluateurs. Chaque examen de chaque anévrisme était lu par un seul de ces trois évaluateurs. Les lectures d'ARM devaient être effectuées chacune séparément et à l'aveugle de l'ASD et des ASD antérieurs, et vice-versa. Toutefois, l'ARM-GADO n'était pas lu à l'aveugle de l'ARM-TOF, mais chacun des évaluateurs devaient d'abord évaluer l'ARM-TOF avant d'évaluer l'ARM-GADO. Une grille standard pour chaque examen était disponible. Les données recueillies pour chaque lecture et pour chaque anévrisme étaient: la date de l'examen, la localisation de l'anévrisme, l'interprétabilité de l'image, la classification 1-2-3 et la taille en mm de la dimension du résidu en largeur et en épaisseur. D'autres données de base ont été recueillies par un autre évaluateur à l'aveugle des résultats angiographiques. Les données recueillies étaient l'âge et le sexe du patient, la présentation initiale clinique de l'anévrisme, les dimensions de l'anévrisme et de son collet prétraitement, la date du dernier

traitement endovasculaire effectué, le résultat (classe) immédiat après ce traitement et les complications notées après les examens.

Puissance statistique et analyses

D'un point de vue clinique, nous avons jugé qu'une sensibilité de l'ARM d'environ 90% serait acceptable pour justifier son utilisation en pratique et une précision de l'intervalle de 7% autour de cet estimé serait raisonnable.

Nous avons calculé les différents intervalles de confiance pour des tailles d'échantillon de 150 à 300 sujets en fonction de différentes mesures de sensibilité et de différentes proportions de résidus dans l'échantillon (Annexe 1). Nous avons constaté que, pour des tailles d'échantillon variant entre 150 et 200, nous pourrions atteindre une précision de 5% ou moins si la sensibilité s'approche de 100% et de 8,5% et moins si la sensibilité est d'environ 90%, mais cela à condition que la proportion de résidus dans notre échantillon soit d'au moins 30%.

Nous avons réalisé une étude préliminaire qui consistait à évaluer de façon rétrospective les résultats immédiats et au suivi angiographique des anévrismes embolisés dans notre centre entre 2000 et 2005. La prévalence de résidus retrouvés dans cette cohorte de patients avec anévrismes embolisés est rapporté dans le tableau 2 de l'annexe 2. Nous avons aussi estimé le nombre d'examens prévus dans les prochains mois, selon le nombre de traitements endovasculaires effectués et les suivis prévus (tableau 3, annexe 2). Selon les résultats de cette étude et les données de la littérature, la prévalence des résidus détectés (classe 2 ou 3) par rapport au total des examens angiographiques de suivi qui étaient planifiés dans notre étude devait être d'environ 40% (tableau 3, annexe 2). Selon notre étude préliminaire et en tenant compte des pertes au suivi et des refus attendus, nous avons prévu que 175 patients pourraient être recrutés à l'intérieur d'une période de 24 mois. La précision de l'intervalle de confiance, pour une taille d'échantillon de 175, une sensibilité de 90% et une prévalence de résidus anévrismaux de 40%, est de 7%. Nous avons donc fixé à 175 patients la taille d'échantillon visée.

L'analyse des données et les méthodes statistiques utilisées sont décrites en détails dans le chapitre suivant.

Considérations éthiques et confidentialité

Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique du CHA de Québec et considéré dans le cadre d'un processus d'évaluation de la qualité de l'exercice professionnel. Ce protocole se greffe à l'évaluation de la validité d'un examen diagnostique, qui permettrait de diminuer le risque associé au suivi à long terme des patients avec anévrismes traités par voie endovasculaire. Le suivi des patients avec anévrismes traités par voie endovasculaire devant être poursuivi à long terme et répété régulièrement, les patients participant à l'étude pourront eux même profiter du changement de pratique qu'elle amènera lors de leurs suivis angiographiques ultérieurs si nous réussissons à démontrer que l'on peut se permettre de remplacer l'ASD par un examen moins invasif. De plus, l'étude n'impliquait aucun suivi ni déplacement supplémentaires pour le patient.

Les patients ont été informés par les cliniciens responsables des risques et bénéfices potentiels liés aux examens diagnostiques d'ARM et d'ASD. Les informations en lien avec le patient ont été tenues confidentielles. L'identité des patients était inscrite lors de la collecte des données par un numéro attribué pour l'étude. Seule l'assistante de recherche avait la correspondance avec l'identité du patient.

CHAPITRE V

ARTICLE

Aneurysm Residual Flow after Coil Occlusion: Diagnostic accuracy of MR angiography

Pascale Lavoie¹, Jean-Luc Gariépy², Geneviève Milot¹, Steve Jodoin²,
Fernand Bédard², François Trottier², René Verreault^{3,4}

¹Service de neurochirurgie du Centre hospitalier affilié universitaire de Québec

²Département de radiologie de l'Université Laval

³Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec

⁴Département de médecine sociale et préventive de l'Université Laval

Résumé

Objectif: L'objectif de l'étude était d'estimer les mesures de performance de l'angiographie par résonance magnétique (ARM) pour le diagnostic d'un résidu anévrismal après une embolisation cérébrale, avec l'angiographie par soustraction digitale (ASD) comme examen de référence.

Méthode: Les patients suivis au Centre hospitalier affilié universitaire de Québec suite à un anévrisme cérébral embolisé ont été recrutés prospectivement et consécutivement entre le 26 octobre 2005 et le 6 mai 2007. Une ARM avec séquences *Time of Flight* (TOF) et gadolinium (GADO) a été effectuée le même jour que le suivi par ASD. Le degré d'occlusion anévrismale et les dimensions du résidu ont été déterminés par des évaluateurs indépendants pour chaque examen. Les mesures de performance de l'ARM (sensibilité et spécificité) ont été estimées dans une analyse transversale et ont été répétées dans différents sous-groupes de tailles et de localisations de l'anévrisme. Les valeurs prédictives de l'ARM ont aussi été estimées à l'aide d'un devis longitudinal. Les dimensions des résidus obtenues ont été comparées.

Résultats: Les images d'anévrismes embolisés obtenues (N=167 pour chaque examen) ont été comparées. Un résidu de classe 3 a été observé dans 27% des cas à l'ASD de suivi. La sensibilité et la spécificité de l'ARM étaient de 88% [IC_{95%}: 80-94] et de 79% [IC_{95%}: 67-88] respectivement; sa valeur prédictive positive pour une récurrence de classe 3 était de 67% [IC_{95%}: 51-80] et sa valeur prédictive négative de 93% [IC_{95%}: 86-97]. L'ARM-TOF sous-estimait la longueur du résidu (p=0,039) et l'ARM-GADO surestimait sa largeur (p<0,0001). La sensibilité de l'ARM pour un résidu de classe 3 était de 54% [IC_{95%}: 25-81] pour les anévrismes inférieurs à 6mm comparé à 90% [IC_{95%}: 75-98] pour les anévrismes supérieurs à 6mm.

Conclusions: La performance de l'ARM est adéquate pour dépister un résidu anévrismal après une embolisation. En raison de sa plus faible valeur prédictive négative, les récurrences anévrismales devraient être confirmées avec une ASD avant de planifier un retraitement. L'ARM ne devrait être utilisée de routine pour les petits anévrismes que lorsqu'une meilleure estimation de ses mesures de performance dans ce sous-groupe aura été obtenue.

Abstract

Background and Purpose: To estimate the performance measures of magnetic resonance angiography (MRA) in the diagnosis of aneurysm residual flow after coil occlusion, using digital subtraction angiography (DSA) as the reference exam.

Methods: Patients having at least one cerebral aneurysm treated with coil occlusion and being followed-up at the *Centre hospitalier affilié universitaire de Québec* were prospectively and consecutively enrolled from October 26, 2005 to May 6, 2007. Time of Flight (TOF) and contrast-enhanced (CE) MRA were performed the same day of the DSA follow-up. The degree of aneurysm occlusion and dimensions of the residual flow were evaluated by independent readers at MRA and DSA. MRA performance measures (sensitivity and specificity) were estimated in a cross-sectional analysis and repeated in subgroups of aneurysm sizes and locations. MRA predictive values for recurrence were also estimated using a longitudinal design. Residual flow dimensions were compared between exams.

Results: Aneurysm images (N=167 for each exam) were compared. Class 3 residual flow was seen on DSA follow-up in 27%. The sensitivity and specificity of MRA was 88% [CI_{95%}: 80-94] and 79% [CI_{95%}: 67-88] respectively. The positive predictive value for a class 3 recurrence was 67% [CI_{95%}: 51-80] and the negative predictive value was 93% [CI_{95%}: 86-97]. TOF-MRA underestimated the length of the residual flow (p=0.039) while CE-MRA overestimated its width (p<0.0001). MRA sensitivity for a class 3 residual flow was 54% [CI_{95%}: 25-81] for aneurysms smaller than 6 mm compared to 90% [CI_{95%}: 75-98] for larger aneurysms.

Conclusions: MRA as sufficient accuracy for screening of aneurysm residual flow after coil occlusion. Due to its lower negative predictive value, recurrent aneurysms should be confirmed with DSA before planning a retreatment. Routine use of MRA to follow small aneurysms should wait better estimation of its performance in this particular sub-group.

Introduction

Endosaccular coil occlusion has become a standard treatment in cerebral aneurysms management ^{1,2}. However, reopening of the aneurysm can occur in 20 to 34% of all cases ³⁻⁶, which involves a retreatment rate varying between 9 to 17% ⁵⁻⁸. Consequently, most endovascular teams plan a long-term follow-up of coiled aneurysms with repeated vascular imaging. Cranial digital subtraction angiogram (DSA) is the standard exam, but it exposes patients to cerebral thromboembolic risks, contrast nephrotoxicity and ionizing radiations ⁹⁻¹². Therefore, many centers have replaced DSA for cerebral magnetic resonance angiography (MRA), a non-invasive and non-irradiating vascular imaging modality.

Estimates of MRA performance measures in the diagnosis of a residual flow after cerebral aneurysm coil occlusion has been reported in several studies, with highly variable results ¹³⁻³⁰ and poor to moderate methodological quality ³¹. In many of these studies, the cohort was not representative of the general coiled aneurysms population (method of cohort assembly and patients selection unknown or non-consecutive) ^{13, 15-23, 25-30, 32}, exams interpretation was not clearly blind to each other ^{15, 18-20, 22, 28-30, 32} and data collection was mainly retrospective ^{13, 15, 17, 20, 21, 25, 30, 32}. Test accuracy studies with such methodological issues may produce substantial biases, generally towards an overestimation of the accuracy of a test ^{33, 34}. In our opinion, the usual cross-sectional design used in many studies ^{21, 23, 35} may also overestimate the positive predictive values of MRA, in including some aneurysms having already a residual flow since the last treatment.

The aim of this study was to estimate MRA performance measures in the diagnosis of any residual flow in the sac or the neck of the aneurysm, and in the diagnosis of a residual flow distinctly in the sac of the aneurysm, using DSA as the reference exam. We also wanted to evaluate MRA accuracy in estimating the dimension of this residual flow. In addition, we planned to analyze the effect of adding a contrast-enhanced sequence and the influence of aneurysms size and location on MRA accuracy. We conducted our study using a longitudinal design, with adequate blinding procedure and method of cohort assembly, to avoid potential biases frequently encountered in test accuracy studies.

Materials and methods

This study is reported in accordance with The Statement for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy³⁶. The protocol was approved by the Research Ethics Board of the Laval University affiliated *Centre hospitalier affilié universitaire de Québec*.

Population

Patients were eligible for study if they were 18 year-old or older and if they had at least one DSA planned in our center between October 26, 2005 and May 6, 2007, for the follow-up of at least one cerebral aneurysm previously treated with selective coil occlusion. Patients with a second DSA follow-up evaluation planned during the study period could be recruited twice. Patients were excluded if they had any contra-indication or refused to perform either one of the exam, or if it was impossible to carry out both exams on the same day. Aneurysms treated with occlusion of the parent artery and those clipped before or after coil occlusion were not included. Patient entry into the study was prospective and consecutive, until the desired sample size was reached. When too many patients had DSA scheduled on the same day, so that magnetic resonance facility cannot accommodate all, the selection of patients for that day was performed randomly.

Imaging Technique for DSA

The DSA exams were performed with a Siemens Neurostar biplan neuroangiography unit or a Siemens Multisystem Mono-plan angiography unit. From a transfemoral access, catheterization of the supra-aortic vessel(s) of interest was performed with the acquisition of at least 5 intracranial views: AP, lateral, oblique, contra-oblique and working views (optimal projection to separate the aneurysm neck, from the aneurysm dome and the adjacent vessels during coil occlusion). Each angiogram was acquired at a rate of three images per second with a 1024 matrix size and with a 17 cm field of view for AP, lateral, oblique and contra-oblique views acquisition; and with a 13 cm field of view for the

working view acquisition. Each acquisition was performed with about 8 cc of nonionic contrast agent, using hand injection.

Imaging technique for MRA

All MRA exams were performed in a 1.5 Tesla MRI unit (Siemens Avanto, Germany) with a standard head coil. An 18-gauge catheter was inserted into the patient's antecubital vein. The protocol included a 3D-TOF and a contrast-enhanced fast imaging steady-state precession sequence. The 3D-TOF sequences were performed in the axial plane. A saturation band was placed above the acquisition volume to eliminate the venous signal. The parameters of the sequence were: 23/7 [TR/TE]; flip angle, 25°; field of view, 210; Slice thickness 0.70mm; Distance factor- 25%; Slabs 4; Slice per slab 44; Voxel size 0.8 x 0.8 x 0.7 mm and Matrix, 204 x256. The acquisition time was 4 minutes. The contrast-enhanced sequence was performed in the coronal plane. The acquisition volume was placed on the sagittal scout image in an oblique direction: the volume included the cervical carotid arteries, the carotid siphons, the A1 and A2 segments of the anterior cerebral arteries, the M1 and M2 segments of the middle cerebral arteries, the basilar artery, and the initial segment of the posterior cerebral arteries. The parameters were as follows: TR 3.17/TE 1.18; flip angle 30°; field of view, 210; and matrix, 187 x 384; image thickness 1 mm; distance factor 20%; Slab, 1; Slice per slab, 96; voxel size 0.8 x 0.5 x 1 mm. The anteroposterior coverage was 60 mm, and the acquisition time was 40 seconds. A 100% zero-fill interpolation was performed in the section direction and fat saturation was used. A 0.2- mmol/kg bolus of Gadolinium Chelate (Gadodiamide [Omniscan]; Nycomed) was injected at a rate of 2mL/s with a MR-compatible power injector (Spectris; Medrad, Pittsburgh, PA). The circulation time was estimated by the use of a test bolus before performance of 3D-MRA. Two-dimensional images were acquired every second during 60 seconds at the level of the carotid siphons. The start of the test bolus injection coincided with the start of the sequence. The circulation time was then calculated by means of signal intensity measurements in a region of interest placed over either the carotid siphon or the basilar artery. The delay time was calculated so that the peak of arterial contrast enhancement coincided with the acquisition of the central part of k space according the

following equation: delay time = test bolus transit time + 0.5 (injection time in seconds) - 0.35 (acquisition time in seconds).

Images interpretation

Each investigator had to be blind to other exams results, including anterior angiograms. Prospectively registered data were defined as follow: aneurysm location, image interpretability, angiographic degree of occlusion according to Roy's classification³⁷ and largest size of residual aneurysm in length and width (perpendicular and parallel to the neck of the aneurysm respectively). Two neuro-interventional specialists with more than 5 years of experience in DSA interpretation at the study onset had to separately and blindly evaluate each coiled aneurysm on each DSA exam. In case of disagreement in aneurysm remnant class, a third neuro-interventional specialist had to determine the final class, which represented the result for comparison with MRA. Three neuroradiologists with more than 5 years of experience in MRA interpretation at the study onset were designed for MRA readings. Each aneurysm in each MRA exam was read separately by one of them, starting with the MRA-TOF. All MRA-TOF evaluations were blind from CE-MRA. Source images of both TOF-MRA sequences and contrast enhanced MRA sequences were reconstructed by using the maximum intensity projection (MIP) algorithm. Other data, collected from chart reviews by a different investigator unaware of DSA and MRA results, included: clinical presentation of aneurysms, patient age and gender, aneurysm and neck pre-treatment size, last endovascular treatment date, immediate class result after the last endovascular treatment, retreatment planning after the study angiogram and exam complications.

Statistical analysis

Sample size calculations were based on the assumption that the study should be able to detect a MRA sensitivity around 90%. Assuming a prevalence of residual aneurysm (class 2 or 3) of 40% (based on estimates from previous pilot results in our center), and a range of uncertainty of less than 7% around the estimate of MRA sensitivity, a sample size of 175 imaging comparisons was required.

Distribution, range and missing values of all variables were determined. Quantitative variables were expressed as median (interquartile range, IQR) and mean \pm standard deviation (SD) for non-normally and normally distributed data respectively. Normality was assessed by the Anderson-Darling test. Differences between paired non-normally distributed data were analyzed with non-parametric Wilcoxon signed rank test.³⁸ Cohen's weighted Kappa coefficient was used to assess DSA inter-observer agreement for class occlusion, with stratification for aneurysm size and location in pre-defined subgroups.^{39 40,}
41

Using DSA as the reference exam, all test performance measures were estimated from MRA interpretations first before contrast-enhanced sequence (TOF-MRA interpretation alone), and then after adding a contrast-enhanced sequence. Sensitivity, specificity, negative and positive predictive values were first calculated in a cross-sectional design, after dichotomization between class 1 (total occlusion or no residual flow) vs class 2 or 3 (subtotal occlusion or residual flow only at the neck; incomplete occlusion or residual flow within the sac of the aneurysm), and after dichotomization between class 1 or 2 vs class 3. All test performance measures were calculated with exact binomial 95% confidence intervals. Results were compared between the exams, using a chi-square test or Fisher's exact test when appropriate. Calculations were first performed with exclusion of imaging failures, and then repeated with inclusion of failures using the worst case scenario (false negative or false-positive for all imaging failures) and the best case scenario (true negative or true-positive for all imaging failures). All comparisons were repeated according to pre-defined subgroups of aneurysm size (< or =6mm;>6mm), neck size (< or =3mm; 3mm), aneurysms located on main cerebrovascular branching (carotid bifurcation, communicating artery complex, middle cerebral artery bifurcation and basilar tip) and aneurysm located on vessel wall without major branching (supraclinoidal carotid artery before its bifurcation, basilar trunk, vertebral artery and distal anterior cerebral artery).

For follow-up of aneurysms with initially no residual flow in the sac immediately after coiling (class 1 or 2), calculations of negative and positive predictive value were repeated in a separate longitudinal design, after dichotomization between no change in class and class increase, compare to the post coiling results. Dichotomization were detailed as follow:

for patients with class 1 result post coiling, between no change in class and increase in class (2 or 3); for patients with class 1 or 2 results post coiling, between no change in class and increase in class from 1 to 3 or from 2 to 3.

Differences of length and width were compared between the exams, and repeated in pre-defined subgroups of residual flow dimension ($<$ or $=3\text{mm}$; $>3\text{mm}$ for length and $<$ or $=2\text{mm}$; $>2\text{mm}$ for width), using non-parametric Wilcoxon signed rank test. The mean dimension between the two DSA reader's results represented the value used for comparison with the dimension obtained from MRA interpretation. Only cases for which residual flow measurements were performed (class 2 and 3) were entered in the analysis of residual flow dimension.

All statistical analyses were performed using SAS software (version 9.2; SAS Institute, Inc., Cary, N.C, USA). All p-values are two-sided and a p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Figure 1 shows the flow of participants during the recruitment process and the distribution of the population according to degree of coil occlusion on the DSA follow-ups. A total of 274 patients, having at least one aneurysm treated with selective coil occlusion, had one or two angiographic follow-ups planned between October 26, 2005 and May 6, 2007 at our institution. Of those, 117 patients were excluded, mainly because both exams could not be performed the same day due to practical issues (MRI availability). In addition, 8 MRA files were lost in the course of the study, leaving a total of 149 patients with 167 images of coiled aneurysms for comparison and final analyses. Distribution in the degree of coil occlusion at follow-up was similar for included and excluded cases ($p=0.67$).

Table 1 shows the baseline distribution of participants, aneurysms and DSA exams characteristics. A total of 107 females and 42 males with a median age of 53 years had 160 coiled aneurysms included in the study, with 167 exams follow-up performed over the study period. Of those, 8 patients had more than 1 coiled aneurysm. More than 80% of

aneurysms were located in the anterior circulation, with anterior communicating artery being the most frequent location, and 57% presented with rupture. Median aneurysm lumen and neck size before coil treatment were 6 and 2.5 mm respectively. Initially, a total of 147 aneurysms (92%) were totally (class 1) or sub-totally (class 2) occluded immediately after coiling. The interval between coil treatment and follow-up exams were 6 months for 82, 12 months for 13, 18 months for 43 and over 20 months for 29 patients. The proportion of aneurysms having incomplete occlusion (class 3) on DSA follow-up was 27%, while the proportion of aneurysms with total (class 1) or sub-total (class 2) occlusion was 40% and 33% respectively. Dimension of residual flow (class 2 or 3) measured on DSA follow-up varied from 1 to 9.5 mm in length and from 0.75 to 7.25 mm in width. Of the 147 initially totally or sub-totally (class 1 or 2) occluded aneurysms, 37 (25%) presented sac recanalization (class 3) on DSA exam follow-up, over a total follow-up time of 3384 months. Retreatment was planned for 9 of them.

Table 2 shows the DSA inter-observer comparisons. Concordance of readings between readers was 81%. The kappa coefficient of agreement for aneurysm class between DSA readers was 0.75, which did not change significantly in subgroups of aneurysm size and location. The difference in residual flow length measurements between DSA readers was statistically significant ($p=0.0002$). However, this difference was lower than 1 mm in 84% of cases and its median was only 0.3mm. There was no significant difference between readers for residual flow width measurements.

Table 3 shows estimates from cross-sectional analysis of TOF and CE-MRA performance measures. The sensitivity (Se) of TOF-MRA to detect any residual flow into a coiled aneurysm was 78% and its specificity (Sp) was 81%. The negative predictive value (NPV) of TOF-MRA for the absence of any residual flow into a coiled aneurysm was 70% and the positive predictive value (PPV) for its presence was 86%. CE-MRA was always read after TOF-MRA. Readers changed their reading after CE-MRA review in 21 cases. After readings of CE-MRA, Se for the detection of any residual flow increased to 88% [CI_{95%}: 80-94], but the difference between before and after CE-MRA did not reach statistical difference ($p=0.07$); Sp (79% [CI_{95%}: 67-88]), NPV (81% [CI_{95%}: 70-90]) and PPV (86% [CI_{95%}: 78-92]) remained similar. For the diagnosis of a residual flow distinctly into the sac

of the aneurysm (class 3), Se and Sp of TOF-MRA were 76% [CI_{95%}: 60-87] and 85% [CI_{95%}: 77-91], respectively), while NPV increased to 90% [CI_{95%}: 82-95] and PPV decreased to 67% [CI_{95%}: 52-79]. From all class 3 cases on DSA, class 2 misclassification occurred in 8 cases on TOF-MRA and in 9 cases on CE-MRA, while class 1 misclassification occurred in 3 cases on TOF-MRA (figure 2) and in no case on CE-MRA. From all class 1 or 2 occlusion on DSA, Class 3 false-positive results occurred on both TOF and CE-MRA in 17 and 18 cases respectively (figure 3). MRA performance measures for the diagnosis of a class 3 residual flow remained similar after adjusted reading from CE sequence.

Image failure occurred in 8 cases with TOF-MRA (coil artifacts in 4 cases, aneurysm not included in the field of view in 4 cases), in 1 case with CE-MRA (aneurysm not included in the field of view) and in no case with DSA. Cross-sectional estimates of TOF and CE-MRA performance measures remained very similar after inclusion of the imaging failure with either the best or the worst scenario, as well as with exclusion of second imaging interpretation of a same aneurysm.

Table 4 shows estimates of MRA predictive values from prospective analysis. Estimates were generally lower than those from cross-sectional analysis, as PPV for any change in class from class 1 was 72% [CI_{95%}: 56-85] both for TOF and CE-MRA. PPV for any change to class 3 were also relatively low in the prospective analysis (62% for TOF and 67% for CE-MRA). NPV for no change in class from class 1 or 2 was 91% [CI_{95%}: 83-96] for TOF-MRA and 93% [CI_{95%}: 86-97] for CE-MRA. NPV for no change in class from class 1 was 79% [CI_{95%}: 60-89], and 86% [CI_{95%}: 72-95], respectively.

Table 5 shows median residual flow dimensions measured on DSA, TOF and CE-MRA. Considering DSA as the reference exam, TOF-MRA significantly underestimated the length of the residual flow ($p=0.04$) while CE-MRA overestimated its width ($p<0.0001$). Length differences between TOF-MRA and DSA measurements were more significant for aneurysms with residual flow length smaller than 3 mm ($p=0.06$), than for those with residual flow length larger than 3 mm ($p=0.74$).

Table 6 shows estimates of TOF-MRA performance measures from cross-sectional analysis for sub-groups of aneurysm sizes. Se of TOF-MRA for detection of a class 3 appeared much lower for small (<6 mm) than for larger aneurysms (46% vs 87%; $p=0.07$). Similarly, Sp was lower for small aneurysms (46% vs 74%; $p=0.07$). Se and Sp of CE-MRA for detection of a class 3 appeared also both significantly lower for small than for larger aneurysms ($p=0.01$ and $p=0.02$ respectively). Readings of CE-MRA did not significantly improve Se for small aneurysms but increased its Sp compare to TOF-MRA. All other estimates, both from cross-sectional and prospective analyses, of TOF and CE-MRA performance measures remained similar in subgroups of aneurysm lumen size, neck size and aneurysm location.

No complication was recorded after DSA or MRA in the course of the study.

Discussion

We found that the sensitivity and the specificity of contrast-enhanced MRA to detect any residual flow into a previously coiled aneurysm was 88% [CI_{95%}: 80-94] and 79% [CI_{95%}: 67-88], respectively. MRA negative predictive value for the absence of a class 3 recanalization on DSA was high (93% [CI_{95%}: 86-97]), but the positive predictive value of MRA for the presence of aneurysm recurrence on DSA was relatively low in our study. Our results show that analyses respecting a prospective design give lower estimates of PPV than in cross-sectional analyses. Our study also demonstrates that MRA sensitivity and specificity for the diagnosis of a class 3 residual flow in small is poor. Finally, our results showed that TOF-MRA underestimates slightly but significantly the length of the flow, while CE-MRA overestimates slightly but also significantly its width.

Previous reports of MRA performance measures in the diagnosis of a residual flow after cerebral aneurysm coil occlusion are highly variable^{13, 15-30, 32} and have relatively low statistical power, due to the small sample sizes of most series^{13-16, 18-30}. A meta-analysis found a pooled Se and Sp similar to those found in our study, but the authors concluded that the findings should be interpreted with caution due to the moderate methodological quality of included studies⁴². More recently, a large multicenter study, including 381

aneurysm assessments, reported similar estimates of MRA performance measures than those reported in our study³⁵. They found that MRA Se was 90% [CI_{95%}: 85-94] to detect any residual flow and 82% [CI_{95%}: 72-89] to detect a class 3 residual flow. Similar to us, they found a high NPV for the absence of a class 3 residual flow was high (94% [CI_{95%}: 91-97]) and a relatively low PPV for the presence of a class 3 residual flow (69% [CI_{95%}: 60-78]). The poor sensitivity of MRA to detect a class 3 residual flow in small aneurysms has also been reported by others. Deutschmann et al. also found that MRA sensitivity was poor for aneurysm smaller than 3 mm²⁵; Schaafsma et al. found that a small residual lumen (1-3 mm) was independently associated with discrepancy between DSA and MRA results³⁵; and Okahara et al. found that the diameters of residual/recurrent aneurysms that could not be detected by MRA were significantly smaller than those of detected aneurysms (mean 1.1 versus mean 2.3 mm)¹⁶.

According to our results, around 12% [CI_{95%}: 6-20] of all aneurysms with a residual flow will not be detected on MRA, and the probability of finding a class 3 residual flow on DSA when MRA shows a class 1 or 2 occlusion is around 7% [CI_{95%}: 3 to 14]. Are these probabilities of having a false negative result on MRA too high to risk routine use of MRA for the follow-up of coiled aneurysm in clinical practice? The risk of missing and not treating a residual flow is associated with a potential risk of rebleeding after coiling. A higher sensitivity would seem less hazardous, but would have necessarily some related cost, including a lower specificity and the potential for a higher retreatment rate, which is also not without risk^{7, 43, 44}. Since it is unclear whether the rebleeding risk after aneurysm coiling^{6, 45} is worth the risks of recurrent aneurysm retreatment, we must question the benefit and cost-effectiveness of using a very high sensitivity criteria. Schaafsma et al. performed a cost-effectiveness study of MRA versus DSA for the follow-up of patients with coiled aneurysms⁴⁶. They entered their estimates of sensitivity (82%) and specificity (89%) into a Markov decision-analytic model and compared life expectancy, quality-adjusted life-years (QALY), costs, and expected number of events. They found that follow-up after coiling of intracranial aneurysms by MRA results in similar health benefits but lower costs than follow-up by DSA. The expected number of events was similar for both exams, except for morbidity and case fatality caused by DSA. They found that recurrent aneurysms seen on DSA but not detected by MRA did not significantly increase the

expected incidence of subarachnoid hemorrhage for patients followed-up with MRA. According to their results, even when cost reduction by MRA was not taken into consideration, there was still some benefit of using MRA instead of DSA, related to the gain in QALY, especially for younger patients.

The addition of Gadolinium to TOF-MRA sequence may improve visualization of part of aneurysms with slow residual flow that may not be seen on TOF-MRA, due to spin saturation²¹. However, the limited spatial resolution of CE-MRA sequence and the potential for venous enhancement are limiting factors of this imaging modality. Hartman et al. showed that the magnetic susceptibility artifacts produced by coils cause obscuration of approximately 2 or 3 mm around the coil mass⁴⁹. The addition of contrast by itself may have no significant effect on these artifacts, but the use of a shorter Time of Echo (TE) and a reduction of the Voxel dimension can probably reduce the size of these artifacts²¹. Moreover, despite its rare occurrence, gadolinium induced nephrotoxicity can occur in patients with impaired renal function⁴⁷. Adding a contrast-enhanced sequence has not resulted in significant improvement of MRA performance measures to detect residual aneurysm flow in most reported series^{18, 23, 25, 35, 42} and its cost-effectiveness is questioned⁴⁶. In these studies as in ours, interpretation of CE-MRA was not blind from TOF-MRA interpretation and therefore, cannot be used to formally compare both sequences. However, we designed our study so that TOF-MRA interpretation was always blind to CE-MRA. In comparing TOF-MRA interpretation to TOF and CE-MRA interpretation read together, we found that MRA sensitivity and negative predictive value tended to be lower before than after adjusted reading from contrast-enhanced sequence, but the difference did not reach statistical significance. The sensitivity of MRA for the diagnosis of a class 3 residual flow into a small aneurysm remained low despite adjusted reading from CE-MRA, but its specificity was improved. Previous reports from a large multicenter study in which TOF and CE-MRA interpretation was not blind to each other, did not show any significant difference between test performance measures before or after adjusted reading from CE-MRA sequence³⁵. In a subgroup of 69 patients for whom a blind comparison of both sequences was performed, no significant difference was observed between TOF and CE-MRA accuracy⁴⁸, although with low statistical power.

When assessing diagnostic accuracy of MRA for a class 3 residual flow only, the positive predictive value decrease and the negative predictive value increase, compare to those found for the diagnosis of any residual flow (class 2 or 3). The same logical trend was found by Schaafsma et al, in their multicenter study and is most probably due to a decrease in the prevalence of class 3 compare to the prevalence of any remnant (class 2 or 3) ³⁵. However, this decrease in prevalence should not change the sensitivity and specificity of the test. In our study, sensitivity of MRA to diagnose a class 3 residual flow compared to any residual flow tended to decrease and its specificity tended to increase. As in previous studies, we found that the interpretation of the degree of coil occlusion suffers from some interobserver variability ^{35 50}. This variability may account for part of false-negatives or false positives, independently from the accuracy of the test and could explain the observed variability in sensitivity and specificity.

To take into account the influence of interobserver variability on MRA accuracy testing, we introduced the estimation of the residual flow dimension as additional parameters. We found that TOF-MRA underestimates slightly but significantly residual flow length, while CE-MRA overestimates slightly but also significantly its width. We also observed a significant difference in estimation of the length of the residual flow between DSA observers. Therefore, the difference in length measurement between DSA and MRA could as well be influenced by some degree of interobserver variation in measurement. The width of the residual flow measured on DSA was similar for both observers. If we assume that the overestimation of residual-flow width on CE-MRA is not due to interobserver variability, it may account for some of the false positives found with CE-MRA. On the other hand, many authors believe that some false-positives with MRA could be in fact true-positives, not seen on DSA, due to the opacity of the mass of coils that may hide a residual flow. ^{16, 17, 35, 51} The limited image projection of 2D imaging, compared with the wider range of projection seen on 3D-MRA, may explain this phenomenon. This assumption implies that DSA is an imperfect reference test, and that MRA specificity and positive predictive value could be higher than what has been estimated so far.

The present study was planned to avoid biases potentially associated with test accuracy studies. All exam interpretations were blind from one another and data collection was

prospective. To estimate MRA predictive values, a prospective analysis excluding class 3 aneurysms (not susceptible to change over time) was performed in addition to the usual cross-sectional analysis. In order to have a representative spectrum of cases with residual flow, our cohort was assembled prospectively and consecutively from a general population of patients with coiled aneurysm being followed-up in our center. The initial prevalence of residual flow in our cohort of patients was similar to that reported in previous studies^{3, 5, 14, 20-23, 35, 52, 53}.

Inter-observer agreement is an important component of test evaluation. Since DSA was used as the reference exam, efforts were made to assess inter-observer variability and to maximize the validity of interpretations by using three different observers. However inter-observer variability was not assessed for MRA readings. Our study first aimed to assess test performance measures of MRA in a manner as close as possible to the usual clinical context, where only one reader among several radiologists usually share the task of MRA readings, and thus to maximize external validity of our results. External validity of our study is however limited by the lack of 3D DSA imaging protocol, which being used in many centers. Using 3D DSA instead of 2D DSA could have decreased the proportion of «pseudo» false-positives seen on MRA, when compared to 2D DSA. However, considering the amount of contrast and radiation required, we consider the risk-benefit ratio of this approach questionable.

Conclusions

Our study showed that MRA has sufficient accuracy to be used for screening of residual flow after aneurysm coil occlusion. This is reinforced by a recent cost-effectiveness study, in which the sensitivity and specificity used in the model was similar to those found in our study. A class 3 residual flow in a small aneurysm may not be ruled out without reasonable doubt on MRA. Routine use of MRA to follow small aneurysms should wait better estimation of its performance in this particular sub-group. Since MRA positive predictive value is somewhat low, a DSA should be performed before any therapeutic decision is being taken when a recurrent aneurysm is seen on MRA. On the other hand, high negative predictive value justifies no further test when MRA shows no aneurysm sac recanalization.

The value of adding a contrast-enhanced sequence to MRA imaging protocol is still unresolved and should be assessed in a larger study, with blind interpretation of both sequences while comparing with DSA.

Figure 1. Study Flow Chart

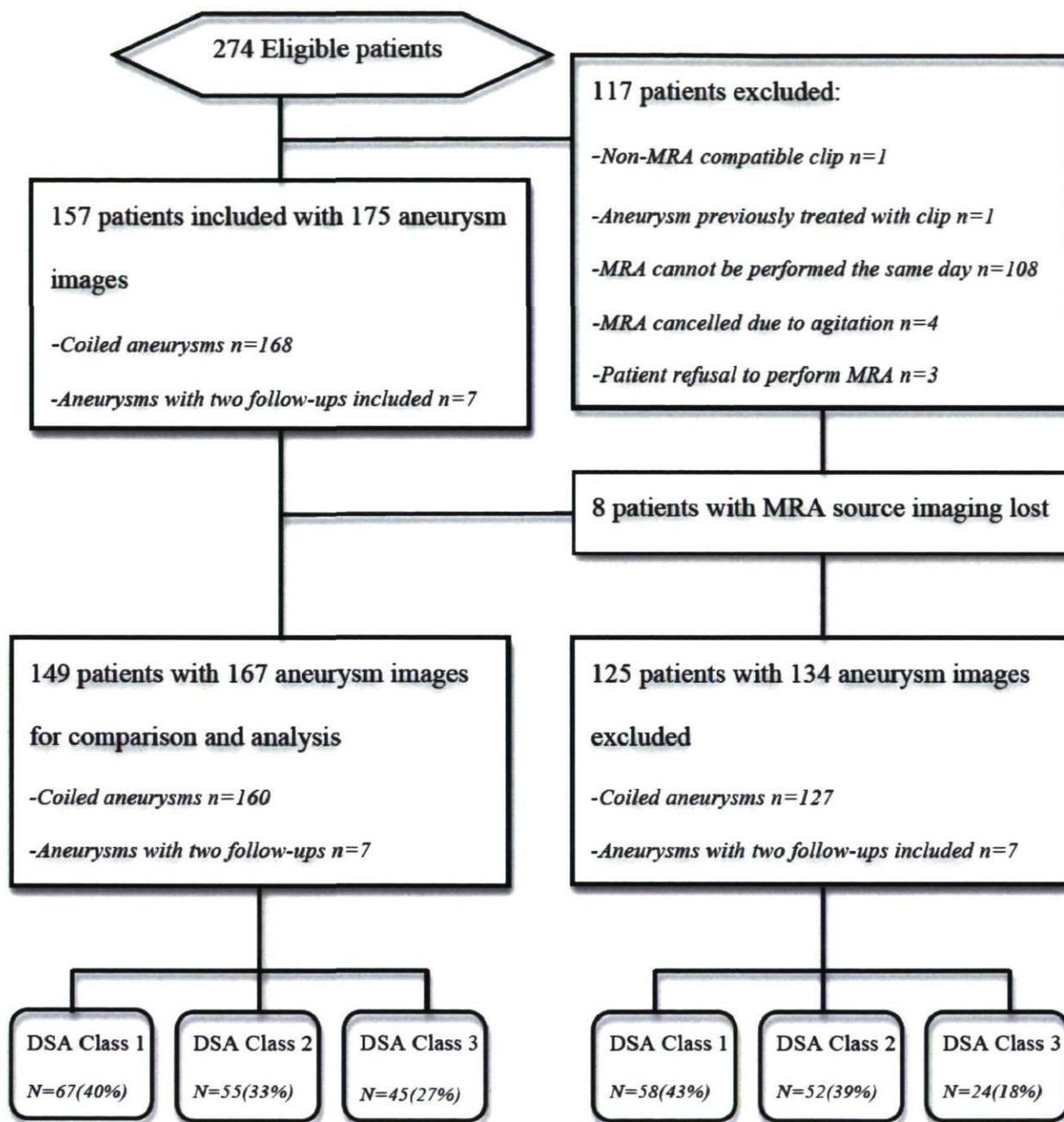
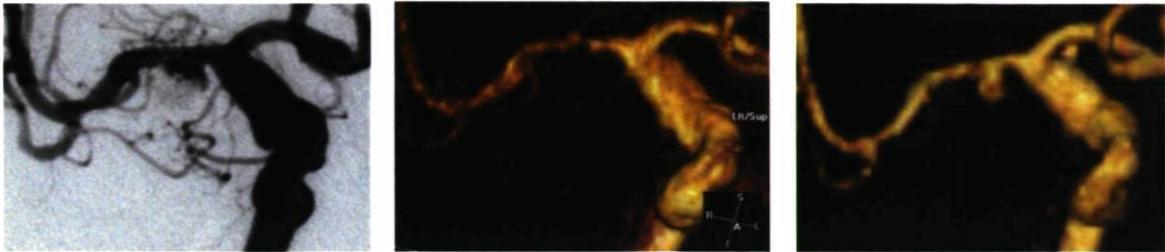


Figure 2. Example of false-negative TOF-MRA result, but true-positive CE-MRA result



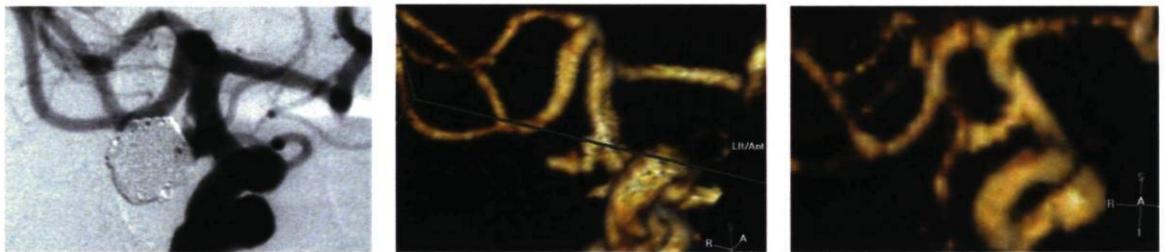
a.

b.

c.

Right middle cerebral artery aneurysm treated with coil occlusion that was classified as class 3 on DSA (a) and CE-MRA (c), and as class 1 on TOF-MRA (b) follow-up.

Figure 3 : Example of false-positive TOF-MRA and CE-MRA results.



a.

b.

c.

Right posterior communicating artery aneurysm treated with coil occlusion that was classified as class 2 on DSA (a) and as class 3 on TOF (b) and CE-MRA (c).

Table 1. Baseline characteristics of 149 patients with 160 aneurysms and 167 exams follow-up

Female sex (%)	107 (72)
Age (years)*	53 (46-60, 26-83)
N. Of Patients with multiple coiled aneurysms	8(5)
N. Of coiled aneurysms	160
N. Of ruptured aneurysms	92(57)
Size of aneurysm before coil occlusion (mm)*	6 (4.5-8.7, 2-20)
Size of aneurysm neck before coil occlusion (mm)*	2.5 (4-1.5, 1-9)
Location of coiled aneurysm (%)	
Carotid artery-supraclinoid	52(32)
Carotid artery bifurcation	6(4)
Middle cerebral artery	16 (10)
Anterior cerebral artery-proximal	47(30)
Anterior cerebral artery-distal	8(5)
Basilar tip	19(12)
Vertebral or basilar artery	12(7)
N. Of aneurysm with residual flow after coiling (%)	
In the neck (Class 2)	60(37)
In the sac (Class 3)	8(5)
Unknown†	5(3)
Total no. Of DSA exams follow-up in the study	167
N. Of DSA exam follow-up showing a residual flow (%)	
In the neck of the coiled aneurysm (Class 2)	55 (33)
In the sac of the coiled aneurysm (Class 3)	45 (27)
N. Of coiled aneurysms with increase in class on 1st DSA follow-up (%)‡	
From class 1 to 2	26(18)
From class 1 to 3	12(8)
From class 2 to 3	25(17)

N= number

*Median (IQR, range)

†For 5 aneurysms, the original DSA exam performed immediately after coil occlusion was lost, so initial class result cannot be assessed

‡Compare to the initial result immediately after coiling; Percentage is relative to the total no. Of aneurysms with initial total or sub-total coil occlusion (class 1 or 2) after coiling (n=147)

Table 2. DSA exams follow-up: inter-observer data

	DSA reader 2			
	Class 1	Class 2	Class 3	TOTAL
DSA reader 1				
Class 1	61	10	0	71
Class 2	7	38	6	51
Class 3	2	9	34	45
TOTAL	70	57	40	167

Table 3. TOF and CE-MRA performance measures* in the diagnosis of residual flow after aneurysm coil occlusion (cross-sectional analysis)

	TOF-MRA		CE-MRA	
	Any residual flow (Class 2 or 3)	Residual flow Distinctly in the sac (Class 3)	Any residual flow (Class 2 or 3)	Residual flow Distinctly in the sac (Class 3)
	76/97	34/45	87/99	36/45
SENSITIVITY	78 [69-86]%	76 [60-87]%	88 [80-94]%	80 [65-90]%
	50/62	97/114	53/67	103/121
SPECIFICITY	81 [69-90]%	85 [77-91]%	79 [67-88]%	85 [77-91]%
	76/88	34/51	87/101	36/54
PPV	86 [77-93]%	67 [52-79]%	86 [78-92]%	67 [52-79]%
	50/71	97/108	53/65	103/112
NPV	70 [58-81]%	90 [82-95]%	81 [70-90]%	92 [85-96]%

*Expressed as number of assessments in ratio, percentage with [95% confidence intervals]

PPV= Positive predictive value, NPV = Negative predictive value, CI = classe

Table 4. Prospective analysis: Positive predictive value (PPV) and Negative predictive value (NPV)* of MRA in diagnosis of a change in class from an aneurysm initially totally or sub-totally occluded after treatment (class 1 or 2)

	MRA sequences	PPV	NPV
Any change from class 1	TOF	72 [56-85]	79 [60-89]
	CE	72 [56-85]	86 [72-95]
Any change to class 3	TOF	62 [47-76]	91 [83-96]
	CE	67 [51-80]	93 [86-97]

*Expressed as percentage with [95% confidence intervals]

Table 5. Residual aneurysm flow Dimensions on Follow-up in mm (median (IQR, range))

Exams	DSA[‡] N=87 [†]	TOF-MRA N=88 [†]	CE-MRA N=101 [†]
Length	3 (2.1-4, 1-9.5)	2.5 (1.7-3.5, 0.7-12)*	3 (2.3-3.8, 1-12.6)
Width	2 (1.25-3, 0.75-7.25)	2 (1.35-3.30, 0.5-12)	2.2 (1.5-3.9, 0.5-13)**

[†]Analysis were performed for aneurysms having a residual flow measure other than 0

[‡]Dimension of residual flow on DSA = mean of the two DSA readers measures

Notes: Paired residual flow dimension on MRA were compared to DSA with non-parametric Wilcoxon signed rank test: * p < 0.05, ** p < 0.0001. Comparisons were performed only for the cases having measures other than 0 for DSA and MRA

Table 6. Test performance measures* of TOF-MRA in diagnosis of residual aneurysm flow in subgroups of aneurysm size

	Residual flow distinctly in the sac			
	Any residual flow (Class 2 or 3)		(Class 3)	
	2-6 mm	>6 mm	2-6 mm	>6 mm
SENSITIVITY	70 [54-84]	84 [72-92]%	46 [19-75]	87 [71-96]
SPECIFICITY	85 [70-94]	72 [50-89]%	46 [19-75]	74 [59-86]
PPV	83 [66-93]	89 [77-96]%	54 [23-83]	70 [53-83]
NPV	74 [59-86]	64 [42-82]%	90 [80-96]	89 [75-97]

*Expressed as percentage with [95% confidence intervals]

PPV= Positive predictive value, NPV = Negative predictive value, CI = classe

Sources of Funding

P.L and JLG received a research grant from The Canadian Heads of Academic Radiology and a local research fund from the Department of Radiology of Laval University, Quebec, Canada. R.V. holds the Laval University Chair on Aging Research.

Acknowledgements

We thank Daniel Fortin in Department of Neurosurgery, Hospital Infant-Jesus, Quebec City, for assistance in data collection, Micheline Lessard and Suzanne Chabot, in Hospital Infant-Jesus, Quebec City, for exams planning.

Conflict of Interest Disclosure

Authors have no conflict of interest to report.

References

1. 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 Oct 26;360(9342):1267-74.
2. 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 Sep 3-9;366(9488):809-17.
3. Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Frazee J, et al. Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg*. 2003 May;98(5):959-66.
4. 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 Jun;34(6):1398-403.

5. Ferns SP, Sprengers ME, van Rooij WJ, Rinkel GJ, van Rijn JC, Bipat S, et al. Coiling of intracranial aneurysms: a systematic review on initial occlusion and reopening and retreatment rates. *Stroke*. 2009 Aug;40(8):e523-9.
6. Naggara ON, White PM, Guilbert F, Roy D, Weill A, Raymond J. Endovascular treatment of intracranial unruptured aneurysms: systematic review and meta-analysis of the literature on safety and efficacy. *Radiology*. 2010 Sep;256(3):887-97.
7. Campi A, Ramzi N, Molyneux AJ, Summers PE, Kerr RS, Sneade M, et al. Retreatment of ruptured cerebral aneurysms in patients randomized by coiling or clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Stroke*. 2007 May;38(5):1538-44.
8. Ries T, Siemonsen S, Thomalla G, Grzyska U, Zeumer H, Fiehler J. Long-term follow-up of cerebral aneurysms after endovascular therapy prediction and outcome of retreatment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Oct;28(9):1755-61.
9. Willinsky RA, Taylor SM, TerBrugge K, Farb RI, Tomlinson G, Montanera W. Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology*. 2003 May;227(2):522-8.
10. Johnston DC, Chapman KM, Goldstein LB. Low rate of complications of cerebral angiography in routine clinical practice. *Neurology*. 2001 Dec 11;57(11):2012-4.
11. Kaufmann TJ, Huston J, 3rd, Mandrekar JN, Schleck CD, Thielen KR, Kallmes DF. Complications of diagnostic cerebral angiography: evaluation of 19,826 consecutive patients. *Radiology*. 2007 Jun;243(3):812-9.
12. Schueler BA, Kallmes DF, Cloft HJ. 3D cerebral angiography: radiation dose comparison with digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005 Sep;26(8):1898-901.
13. Farb RI, Nag S, Scott JN, Willinsky RA, Marotta TR, Montanera WJ, et al. Surveillance of intracranial aneurysms treated with detachable coils: a comparison of MRA techniques. *Neuroradiology*. 2005 Jul;47(7):507-15.
14. Gauvrit JY, Leclerc X, Caron S, Taschner CA, Lejeune JP, Pruvo JP. Intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils: imaging follow-up with contrast-enhanced MR angiography. *Stroke*. 2006 Apr;37(4):1033-7.

15. Westerlaan HE, van der Vliet AM, Hew JM, Meiners LC, Metzemaekers JD, Mooij JJ, et al. Time-of-flight magnetic resonance angiography in the follow-up of intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils. *Neuroradiology*. 2005 Aug;47(8):622-9.
16. Okahara M, Kiyosue H, Hori Y, Yamashita M, Nagatomi H, Mori H. Three-dimensional time-of-flight MR angiography for evaluation of intracranial aneurysms after endosaccular packing with Guglielmi detachable coils: comparison with 3D digital subtraction angiography. *Eur Radiol*. 2004 Jul;14(7):1162-8.
17. Yamada N, Hayashi K, Murao K, Higashi M, Iihara K. 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*. 2004 Aug;25(7):1154-7.
18. Cottier JP, Bleuzen-Couthon A, Gallas S, Vinikoff-Sonier CB, Bertrand P, Domengie F, et al. 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*. 2003 Oct;24(9):1797-803.
19. Leclerc X, Navez JF, Gauvrit JY, Lejeune JP, Pruvo JP. Aneurysms of the anterior communicating artery treated with Guglielmi detachable coils: follow-up with contrast-enhanced MR angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002 Aug;23(7):1121-7.
20. Nome T, Bakke SJ, Nakstad PH. MR angiography in the follow-up of coiled cerebral aneurysms after treatment with Guglielmi detachable coils. *Acta Radiol*. 2002 Jan;43(1):10-4.
21. Anzalone N, Righi C, Simionato F, Scomazzoni F, Pagani G, Calori G, et al. Three-dimensional time-of-flight MR angiography in the evaluation of intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000 Apr;21(4):746-52.
22. Boulin A, Pierot L. Follow-up of intracranial aneurysms treated with detachable coils: comparison of gadolinium-enhanced 3D time-of-flight MR angiography and digital subtraction angiography. *Radiology*. 2001 Apr;219(1):108-13.
23. Pierot L, Delcourt C, Bouquigny F, Breidt D, Feuillet B, Lanoix O, et al. Follow-up of intracranial aneurysms selectively treated with coils: Prospective evaluation of contrast-enhanced MR angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Apr;27(4):744-9.

24. Brunereau L, Cottier JP, Sonier CB, Medioni B, Bertrand P, Rouleau P, et al. Prospective evaluation of time-of-flight MR angiography in the follow-up of intracranial saccular aneurysms treated with Guglielmi detachable coils. *J Comput Assist Tomogr.* 1999 Mar-Apr;23(2):216-23.
25. Deutschmann HA, Augustin M, Simbrunner J, Unger B, Schoellnast H, Fritz GA, et al. Diagnostic accuracy of 3D time-of-flight MR angiography compared with digital subtraction angiography for follow-up of coiled intracranial aneurysms: influence of aneurysm size. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007 Apr;28(4):628-34.
26. Wikstrom J, Ronne-Engstrom E, Gal G, Enblad P, Tovi M. Three-dimensional time-of-flight (3D TOF) magnetic resonance angiography (MRA) and contrast-enhanced MRA of intracranial aneurysms treated with platinum coils. *Acta Radiol.* 2008 Mar;49(2):190-6.
27. Kahara VJ, Seppanen SK, Ryymin PS, Mattila P, Kuurne T, Laasonen EM. 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.* 1999 Sep;20(8):1470-5.
28. Michardiere R, Bensalem D, Martin D, Baudouin N, Binnert D. [Comparison of MRA and angiography in the follow-up of intracranial aneurysms treated with GDC]. *J Neuroradiol.* 2001 Jun;28(2):75-83.
29. Majoie CB, Sprengers ME, van Rooij WJ, Lavini C, Sluzewski M, van Rijn JC, et al. MR angiography at 3T versus digital subtraction angiography in the follow-up of intracranial aneurysms treated with detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005 Jun-Jul;26(6):1349-56.
30. Agid R, Willinsky RA, Lee SK, Terbrugge KG, Farb RI. Characterization of aneurysm remnants after endovascular treatment: contrast-enhanced MR angiography versus catheter digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008 Sep;29(8):1570-4.
31. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2003 Nov 10;3:25.
32. Gauvrit JY, Leclerc X, Pernodet M, Lubicz B, Lejeune JP, Leys D, et al. Intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils: usefulness of 6-month

- imaging follow-up with contrast-enhanced MR angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005 Mar;26(3):515-21.
33. Whiting P, Harbord R, de Salis I, Egger M, Sterne J. Evidence-based diagnosis. *J Health Serv Res Policy*. 2008 Oct;13 Suppl 3:57-63.
 34. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, Bossel GJ, Prins MH, van der Meulen JH, et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA*. 1999 Sep 15;282(11):1061-6.
 35. Schaafsma JD, Velthuis BK, Majoie CB, van den Berg R, Brouwer PA, Barkhof F, et al. Intracranial aneurysms treated with coil placement: test characteristics of follow-up MR angiography--multicenter study. *Radiology*. 2010 Jul;256(1):209-18.
 36. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. The Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Group. *Croat Med J*. 2003 Oct;44(5):639-50.
 37. Roy D, Milot G, Raymond J. Endovascular treatment of unruptured aneurysms. *Stroke*. 2001 Sep;32(9):1998-2004.
 38. Walker GA. Introduction Basics. In: SAS institute, eds. *Common Statistical Methods for Clinical Research with SAS Examples*. 3rd Ed. Cary, NC : SAS publishing; 2010: 12-16.
 39. Stokes M, Davis C, Koch G. The $s \times r$ table. In: SAS institute, eds. *Categorical Data Analysis Using the SAS System*. 2nd Ed: Cary, NC : SAS Publishing; 2000 : 91-115
 40. Cohen JA. Coefficient of Agreement for Nominal Data. *Educ Psych Measurement*; 1960; 20: p. 37-46.
 41. Agresti A. Distributions and inference for categorical data. In: *Wiley Series in Probability and Statistics*, Eds. *Categorical Data Analysis*. 2nd Ed. New-York, NY : Wiley-Interscience; 2002 : 1-36
 42. Kwee TC, Kwee RM. MR angiography in the follow-up of intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils: systematic review and meta-analysis. *Neuroradiology*. 2007 Sep;49(9):703-13.

43. Henkes H, Fischer S, Liebig T, Weber W, Reinartz J, Miloslavski E, et al. Repeated endovascular coil occlusion in 350 of 2759 intracranial aneurysms: safety and effectiveness aspects. *Neurosurgery*. 2006 Feb;58(2):224-32; discussion -32.
44. Ringer AJ, Rodriguez-Mercado R, Veznedaroglu E, Levy EI, Hanel RA, Mericle RA, et al. Defining the risk of retreatment for aneurysm recurrence or residual after initial treatment by endovascular coiling: a multicenter study. *Neurosurgery*. 2009 Aug;65(2):311-5; discussion 5.
45. 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 May;8(5):427-33.
46. Schaafsma JD, Koffijberg H, Buskens E, Velthuis BK, van der Graaf Y, Rinkel GJ. Cost-effectiveness of magnetic resonance angiography versus intra-arterial digital subtraction angiography to follow-up patients with coiled intracranial aneurysms. *Stroke*. 2010 Aug;41(8):1736-42.
47. Ledneva E, Karie S, Launay-Vacher V, Janus N, Deray G. Renal safety of gadolinium-based contrast media in patients with chronic renal insufficiency. *Radiology*. 2009 Mar;250(3):618-28.
48. Sprengers ME, Schaafsma JD, van Rooij WJ, van den Berg R, Rinkel GJ, Akkerman EM, et al. Evaluation of the occlusion status of coiled intracranial aneurysms with MR angiography at 3T: is contrast enhancement necessary? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Oct;30(9):1665-71.
49. Hartman J, Nguyen T, Larsen D, Teitelbaum GP. MR artifacts, heat production, and ferromagnetism of Guglielmi detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997 Mar;18(3):497-501.
50. Cloft HJ, Kaufmann T, Kallmes DF. Observer agreement in the assessment of endovascular aneurysm therapy and aneurysm recurrence. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Mar;28(3):497-500.
51. Urbach H, Dorenbeck U, von Falkenhausen M, Wilhelm K, Willinek W, Schaller C, et al. 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*. 2008 May;50(5):383-9.

52. Sluzewski M, van Rooij WJ, Rinkel GJ, Wijnalda D. Endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms with detachable coils: long-term clinical and serial angiographic results. *Radiology*. 2003 Jun;227(3):720-4.

53. Cottier JP, Bleuzen-Couthon A, Gallas S, Vinikoff-Sonier CB, Bertrand P, Domengie F, et al. Follow-up of intracranial aneurysms treated with detachable coils: comparison of plain radiographs, 3D time-of-flight MRA and digital subtraction angiography. *Neuroradiology*. 2003 Nov;45(11):818-24.

CHAPITRE VI

DISCUSSION

Notre étude a démontré que la performance de l'ARM pour le diagnostic d'un résidu anévrismal est suffisante pour l'utiliser comme examen de routine dans le suivi des anévrismes traités par voie endovasculaire dans notre centre. La sensibilité de l'ARM pour la détection de tout résidu anévrismal après lecture de l'ARM-GADO est de 88% [IC_{95%}: 80-94], et se retrouve aux environs du seuil fixé initialement de 90%. Cette valeur, de même que les autres mesures de performance rapportées dans notre étude sont semblables à celles d'une grande étude multicentrique publiée tout récemment et respectant une méthodologie similaire à la nôtre.¹⁰³

La valeur prédictive négative de l'ARM-TOF et l'ARM-GADO quant à l'absence d'une récurrence de classe 3 à l'ASD était élevée dans notre étude. Cela signifie que le risque de trouver une récurrence de classe 3 à l'ASD lorsque l'ARM n'en a pas détecté, est faible. Il est donc selon nous acceptable de ne pas effectuer d'examen supplémentaire lorsque l'ARM démontre une occlusion totale ou subtotale (classe 1 ou 2) de l'anévrisme. Toutefois, la faible sensibilité de l'ARM observée dans notre étude pour détecter un résidu de classe 3 dans les anévrismes inférieurs à 6 mm justifie une plus grande prudence dans ce sous-groupe particulier d'anévrismes. L'ARM ne devrait être utilisée de routine pour le suivi des petits anévrismes embolisés que lorsqu'une meilleure estimation de ses mesures de performance dans ce sous-groupe aura été démontrée.

Selon nos résultats, environ 12% des résidus anévrismaux risquent de ne pas être détectés en utilisant l'ARM comme examen de dépistage et environ 9% des cas sans récurrence anévrismal à l'ARM seraient des faux-négatifs. Toutefois, le faible risque de resaignement à long terme, face aux risques potentiels d'un examen (ASD) plus sensible, mais aussi plus invasif, justifie selon nous cette légère incertitude. Les résultats d'une étude de coût efficacité comparant l'ARM à l'ASD pour le suivi des patients avec anévrismes traités par voie endovasculaire vont aussi dans ce sens. Dans cette étude, en utilisant des estimés de 82% et de 89% pour la sensibilité et spécificité de l'ARM respectivement, les bénéfices pour la santé étaient équivalents pour les deux modalités d'examen, mais à moindre coût et avec moins d'événements indésirables en faveur de l'ARM.¹¹²

La valeur prédictive positive de l'ARM pour la présence d'une récurrence anévrismale n'était que modérément élevée dans notre étude. Cela signifie que le risque de ne pas retrouver de

récidive à l'ASD lorsque l'ARM en démontre une demeure trop élevée. Basé sur ce résultat, nous croyons qu'il est essentiel de confirmer une récurrence vue à l'ARM avec une ASD avant de planifier toute forme de retraitement. Il est possible, en revanche, qu'une partie des faux positifs retrouvés à l'ARM dans notre étude soient plutôt des vrais positifs, non détectés à l'ASD dû à l'opacité des spires de platine pouvant masquer une récurrence. Le nombre plus limité de projections possibles à l'ASD pour optimiser la visualisation d'une récurrence potentielle pourrait en être la cause. Il est donc possible que la valeur prédictive positive et la spécificité de l'ARM soient plus élevées que celles que nous avons démontrées. Cela sous-entend aussi que l'ASD représente un test de référence imparfait en soi. La comparaison de l'ARM à une ASD-3D plutôt que 2D aurait pu améliorer la qualité de l'examen de référence, en optimisant les projections possibles et l'exposition d'une récurrence potentielle.

Dans notre étude, l'ARM-TOF était toujours lue à l'aveugle de l'ARM-GADO. Cela nous a donc permis de comparer un protocole incluant seulement l'ARM-TOF à l'aveugle de celui incluant l'ARM-TOF et l'ARM-GADO. Nous avons observé que la sensibilité de l'ARM semble améliorée par l'ajout d'une séquence ARM-GADO, sans toutefois que la différence ne soit statistiquement significative. Cependant, l'ajout d'une séquence ARM-GADO n'a pas amélioré la faible sensibilité de l'ARM pour les résidus des petits anévrismes de moins de 6 mm, ni sa faible valeur prédictive positive pour une récurrence anévrismale.

Notre étude a été conçue pour éviter le plus possible les biais potentiels associés à une étude d'évaluation de performance d'un test diagnostique. Parmi les forces de notre étude, notons le recrutement séquentiel qui nous a permis d'obtenir une cohorte représentative de la population générale d'anévrismes traités par voie endovasculaire dans notre centre, une comparaison à l'aveugle des examens et l'utilisation d'un devis longitudinal en plus du devis transversal utilisé habituellement dans ce type d'études.

Cette étude comporte certaines limites. D'une part, elle n'était pas conçue pour comparer formellement l'ARM-TOF à l'ARM-GADO, puisque cette dernière n'était pas lue à l'aveugle de l'ARM-TOF. D'autre part, la taille d'échantillon n'était pas suffisamment grande pour nous permettre d'analyser de façon multifactorielle l'effet des différentes variables anatomiques sur les mesures de performance de l'ARM. De plus, la variabilité

inter-observateur de l'ARM dans notre centre est un élément qui n'a pas été évalué dans cette étude. Enfin, l'absence d'une acquisition 3D lors de l'ASD a peut-être affecté la qualité de l'examen de référence et ainsi potentiellement biaisé les mesures de valeur prédictive positive et de spécificité.

Les résultats de cette étude peuvent être généralisés à d'autres centres, à condition que la prévalence des résidus/récidives des anévrismes traités par voie endovasculaire, les protocoles d'imagerie et l'expérience des neuroradiologistes soient semblables à ceux que nous avons rapportés. Dans le futur, des études conçues pour comparer la performance des deux séquences d'ARM à l'aveugle, de même que des études plus puissantes, destinées à évaluer l'effet de différents facteurs anatomiques, dont la taille, devraient être réalisées pour raffiner notre estimation de la performance de l'ARM

Suite à cette étude, un algorithme de suivi des anévrismes embolisés à l'Hôpital Enfant-Jésus est proposé (Annexe 3).

Bibliographie

1. Zacharia BE, Hickman ZL, Grobelny BT, DeRosa P, Kotchetkov I, Ducruet AF, et al. Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am*. 2010 Apr;21(2):221-33.
2. Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO, Piepgras D, Haley EC, Jr., Brott T, et al. Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: A Statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke*. 2000 Nov;31(11):2742-50.
3. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke*. 1996 Apr;27(4):625-9.
4. Ingall T, Asplund K, Mahonen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*. 2000 May;31(5):1054-61.
5. Johnston SC, Selvin S, Gress DR. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1998 May;50(5):1413-8.
6. Inagawa T, Hirano A. Autopsy study of unruptured incidental intracranial aneurysms. *Surg Neurol*. 1990 Dec;34(6):361-5.
7. Horikoshi T, Akiyama I, Yamagata Z, Nukui H. Retrospective analysis of the prevalence of asymptomatic cerebral aneurysm in 4518 patients undergoing magnetic resonance angiography--when does cerebral aneurysm develop? *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2002 Mar;42(3):105-12; discussion 13.
8. 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 Jun 2.

9. De Braekeleer M, Perusse L, Cantin L, Bouchard JM, Mathieu J. A study of inbreeding and kinship in intracranial aneurysms in the Saguenay Lac-Saint-Jean region (Quebec, Canada). *Ann Hum Genet.* 1996 Mar;60(Pt 2):99-104.
10. Lozano AM, Leblanc R. Familial intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 1987 Apr;66(4):522-8.
11. Risks and benefits of screening for intracranial aneurysms in first-degree relatives of patients with sporadic subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med.* 1999 Oct 28;341(18):1344-50.
12. Rinkel GJ. Intracranial aneurysm screening: indications and advice for practice. *Lancet Neurol.* 2005 Feb;4(2):122-8.
13. Bor AS, Koffijberg H, Wermer MJ, Rinkel GJ. Optimal screening strategy for familial intracranial aneurysms: a cost-effectiveness analysis. *Neurology.* 2010 May 25;74(21):1671-9.
14. Butler WE, Barker FG, 2nd, Crowell RM. Patients with polycystic kidney disease would benefit from routine magnetic resonance angiographic screening for intracerebral aneurysms: a decision analysis. *Neurosurgery.* 1996 Mar;38(3):506-15; discussion 15-6.
15. Foroud T, Sauerbeck L, Brown R, Anderson C, Woo D, Kleindorfer D, et al. Genome screen to detect linkage to intracranial aneurysm susceptibility genes: the Familial Intracranial Aneurysm (FIA) study. *Stroke.* 2008 May;39(5):1434-40.
16. Ozturk AK, Nahed BV, Bydon M, Bilguvar K, Goksu E, Bademci G, et al. Molecular genetic analysis of two large kindreds with intracranial aneurysms demonstrates linkage to 11q24-25 and 14q23-31. *Stroke.* 2006 Apr;37(4):1021-7.
17. Sandvei MS, Romundstad PR, Muller TB, Vatten L, Vik A. Risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in a prospective population study: the HUNT study in Norway. *Stroke.* 2009 Jun;40(6):1958-62.

18. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med*. 2006 Aug 31;355(9):928-39.
19. Winn HR, Richardson AE, Jane JA. The long-term prognosis in untreated cerebral aneurysms: I. The incidence of late hemorrhage in cerebral aneurysm: a 10-year evaluation of 364 patients. *Ann Neurol*. 1977 Apr;1(4):358-70.
20. Wiebers DO, Whisnant JP, Sundt TM, Jr., O'Fallon WM. The significance of unruptured intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg*. 1987 Jan;66(1):23-9.
21. Raymond J, Roy D, Weill A, Guilbert F, Nguyen T, Molyneux AJ, et al. Unruptured intracranial aneurysms: their illusive natural history and why subgroup statistics cannot provide normative criteria for clinical decisions or selection criteria for a randomized trial. *J Neuroradiol*. 2008 Oct;35(4):210-6.
22. Wiebers DO, Whisnant JP, O'Fallon WM. The natural history of unruptured intracranial aneurysms. *N Engl J Med*. 1981 Mar 19;304(12):696-8.
23. Winn HR, Almaani WS, Berga SL, Jane JA, Richardson AE. The long-term outcome in patients with multiple aneurysms. Incidence of late hemorrhage and implications for treatment of incidental aneurysms. *J Neurosurg*. 1983 Oct;59(4):642-51.
24. Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg*. 2000 Sep;93(3):379-87.
25. 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 Jul 12;362(9378):103-10.
26. Langham J, Reeves BC, Lindsay KW, van der Meulen JH, Kirkpatrick PJ, Gholkar AR, et al. Variation in outcome after subarachnoid hemorrhage: a study of neurosurgical units in UK and Ireland. *Stroke*. 2009 Jan;40(1):111-8.

27. Forget TR, Jr., Benitez R, Veznedaroglu E, Sharan A, Mitchell W, Silva M, et al. A review of size and location of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 2001 Dec;49(6):1322-5; discussion 5-6.
28. Clarke M. Systematic review of reviews of risk factors for intracranial aneurysms. *Neuroradiology*. 2008 Aug;50(8):653-64.
29. Ayala C, Greenlund KJ, Croft JB, Keenan NL, Donehoo RS, Giles WH, et al. Racial/ethnic disparities in mortality by stroke subtype in the United States, 1995-1998. *Am J Epidemiol*. 2001 Dec 1;154(11):1057-63.
30. Bor AS, Rinkel GJ, Adami J, Koffijberg H, Ekblom A, Buskens E, et al. Risk of subarachnoid haemorrhage according to number of affected relatives: a population based case-control study. *Brain*. 2008 Oct;131(Pt 10):2662-5.
31. Broderick JP, Brown RD, Jr., Sauerbeck L, Hornung R, Huston J, 3rd, Woo D, et al. Greater rupture risk for familial as compared to sporadic unruptured intracranial aneurysms. *Stroke*. 2009 Jun;40(6):1952-7.
32. Wermer MJ, Rinkel GJ, van Gijn J. Repeated screening for intracranial aneurysms in familial subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2003 Dec;34(12):2788-91.
33. Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. *N Engl J Med*. 1998 Dec 10;339(24):1725-33.
34. Feigin V, Parag V, Lawes CM, Rodgers A, Suh I, Woodward M, et al. Smoking and elevated blood pressure are the most important risk factors for subarachnoid hemorrhage in the Asia-Pacific region: an overview of 26 cohorts involving 306,620 participants. *Stroke*. 2005 Jul;36(7):1360-5.
35. Okamoto K, Horisawa R, Ohno Y. The relationships of gender, cigarette smoking, and hypertension with the risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a case-control study in Nagoya, Japan. *Ann Epidemiol*. 2005 Nov;15(10):744-8.

36. Teunissen LL, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*. 1996 Mar;27(3):544-9.
37. Vlak MH, Rinkel GJ, Greebe P, van der Bom JG, Algra A. Trigger Factors and Their Attributable Risk for Rupture of Intracranial Aneurysms: A Case-Crossover Study. *Stroke*. 2011 May 5.
38. King JT, Jr., Berlin JA, Flamm ES. Morbidity and mortality from elective surgery for asymptomatic, unruptured, intracranial aneurysms: a meta-analysis. *J Neurosurg*. 1994 Dec;81(6):837-42.
39. Raaymakers TW, Rinkel GJ, Limburg M, Algra A. Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Stroke*. 1998 Aug;29(8):1531-8.
40. Guglielmi G, Vinuela F, Dion J, Duckwiler G. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. *J Neurosurg*. 1991 Jul;75(1):8-14.
41. Byrne JV, Adams CB, Kerr RS, Molyneux AJ. Endosaccular treatment of inoperable intracranial aneurysms with platinum coils. *Br J Neurosurg*. 1995;9(5):585-92.
42. Guglielmi G, Vinuela F, Duckwiler G, Dion J, Lylyk P, Berenstein A, et al. Endovascular treatment of posterior circulation aneurysms by electrothrombosis using electrically detachable coils. *J Neurosurg*. 1992 Oct;77(4):515-24.
43. Pierot L, Boulin A, Castaings L, Rey A, Moret J. Selective occlusion of basilar artery aneurysms using controlled detachable coils: report of 35 cases. *Neurosurgery*. 1996 May;38(5):948-53; discussion 53-4.
44. Spelle L, Pierot L. [Endovascular treatment of non-ruptured intracranial aneurysms: critical analysis of the literature]. *J Neuroradiol*. 2008 May;35(2):116-20.

45. Higashida RT, Lahue BJ, Torbey MT, Hopkins LN, Leip E, Hanley DF. Treatment of unruptured intracranial aneurysms: a nationwide assessment of effectiveness. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007 Jan;28(1):146-51.
46. Brilstra EH, Rinkel GJ, van der Graaf Y, van Rooij WJ, Algra A. Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review. *Stroke.* 1999 Feb;30(2):470-6.
47. Naggara ON, White PM, Guilbert F, Roy D, Weill A, Raymond J. Endovascular treatment of intracranial unruptured aneurysms: systematic review and meta-analysis of the literature on safety and efficacy. *Radiology.* 2010 Sep;256(3):887-97.
48. Pierot L, Spelle L, Vitry F. Immediate clinical outcome of patients harboring unruptured intracranial aneurysms treated by endovascular approach: results of the ATENA study. *Stroke.* 2008 Sep;39(9):2497-504.
49. 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 Oct 26;360(9342):1267-74.
50. 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 Sep 3-9;366(9488):809-17.
51. 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 May;8(5):427-33.
52. Scott RB, Eccles F, Molyneux AJ, Kerr RS, Rothwell PM, Carpenter K. Improved cognitive outcomes with endovascular coiling of ruptured intracranial aneurysms:

neuropsychological outcomes from the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Stroke*. 2010 Aug;41(8):1743-7.

53. Johnston SC, Dudley RA, Gress DR, Ono L. Surgical and endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms at university hospitals. *Neurology*. 1999 Jun 10;52(9):1799-805.

54. Johnston SC, Zhao S, Dudley RA, Berman MF, Gress DR. Treatment of unruptured cerebral aneurysms in California. *Stroke*. 2001 Mar;32(3):597-605.

55. Barker FG, 2nd, Amin-Hanjani S, Butler WE, Hoh BL, Rabinov JD, Pryor JC, et al. Age-dependent differences in short-term outcome after surgical or endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms in the United States, 1996-2000. *Neurosurgery*. 2004 Jan;54(1):18-28; discussion -30.

56. Lee T, Baytton M, Sciacca R, Mohr JP, Pile-Spellman J. Aggregate analysis of the literature for unruptured intracranial aneurysm treatment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005 Sep;26(8):1902-8.

57. Thornton J, Bashir Q, Aletich VA, Debrun GM, Ausman JI, Charbel FT. What percentage of surgically clipped intracranial aneurysms have residual necks? *Neurosurgery*. 2000 Jun;46(6):1294-8; discussion 8-300.

58. David CA, Vishteh AG, Spetzler RF, Lemole M, Lawton MT, Partovi S. Late angiographic follow-up review of surgically treated aneurysms. *J Neurosurg*. 1999 Sep;91(3):396-401.

59. Ng P, Khangure MS, Phatouros CC, Bynevelt M, ApSimon H, McAuliffe W. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils: analysis of midterm angiographic and clinical outcomes. *Stroke*. 2002 Jan;33(1):210-7.

60. Roy D, Milot G, Raymond J. Endovascular treatment of unruptured aneurysms. *Stroke*. 2001 Sep;32(9):1998-2004.

61. Cloft HJ, Kaufmann T, Kallmes DF. Observer agreement in the assessment of endovascular aneurysm therapy and aneurysm recurrence. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007 Mar;28(3):497-500.
62. Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Frazee J, et al. Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg.* 2003 May;98(5):959-66.
63. Cognard C, Weill A, Spelle L, Piotin M, Castaings L, Rey A, et al. Long-term angiographic follow-up of 169 intracranial berry aneurysms occluded with detachable coils. *Radiology.* 1999 Aug;212(2):348-56.
64. Katz JM, Tsiouris AJ, Biondi A, Salvaggio KA, Ougorets I, Stieg PE, et al. Advances in endovascular aneurysm treatment: are we making a difference? *Neuroradiology.* 2005 Sep;47(9):695-701.
65. 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 Jun;34(6):1398-403.
66. Sluzewski M, van Rooij WJ, Rinkel GJ, Wijnalda D. Endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms with detachable coils: long-term clinical and serial angiographic results. *Radiology.* 2003 Jun;227(3):720-4.
67. Thornton J, Debrun GM, Aletich VA, Bashir Q, Charbel FT, Ausman J. Follow-up angiography of intracranial aneurysms treated with endovascular placement of Guglielmi detachable coils. *Neurosurgery.* 2002 Feb;50(2):239-49; discussion 49-50.
68. Yu SC, Chan MS, Boet R, Wong JK, Lam JM, Poon WS. Intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils: midterm clinical and radiological outcome in 97 consecutive Chinese patients in Hong Kong. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004 Feb;25(2):307-13.

69. Byrne JV, Sohn MJ, Molyneux AJ, Chir B. Five-year experience in using coil embolization for ruptured intracranial aneurysms: outcomes and incidence of late rebleeding. *J Neurosurg.* 1999 Apr;90(4):656-63.
70. Hayakawa M, Murayama Y, Duckwiler GR, Gobin YP, Guglielmi G, Vinuela F. Natural history of the neck remnant of a cerebral aneurysm treated with the Guglielmi detachable coil system. *J Neurosurg.* 2000 Oct;93(4):561-8.
71. Ringer AJ, Rodriguez-Mercado R, Veznedaroglu E, Levy EI, Hanel RA, Mericle RA, et al. Defining the risk of retreatment for aneurysm recurrence or residual after initial treatment by endovascular coiling: a multicenter study. *Neurosurgery.* 2009 Aug;65(2):311-5; discussion 5.
72. Willinsky RA, Taylor SM, TerBrugge K, Farb RI, Tomlinson G, Montanera W. Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology.* 2003 May;227(2):522-8.
73. Johnston DC, Chapman KM, Goldstein LB. Low rate of complications of cerebral angiography in routine clinical practice. *Neurology.* 2001 Dec 11;57(11):2012-4.
74. Kaufmann TJ, Huston J, 3rd, Mandrekar JN, Schleck CD, Thielen KR, Kallmes DF. Complications of diagnostic cerebral angiography: evaluation of 19,826 consecutive patients. *Radiology.* 2007 Jun;243(3):812-9.
75. Schueler BA, Kallmes DF, Cloft HJ. 3D cerebral angiography: radiation dose comparison with digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005 Sep;26(8):1898-901.
76. Earnest Ft, Forbes G, Sandok BA, Piepgras DG, Faust RJ, Ilstrup DM, et al. Complications of cerebral angiography: prospective assessment of risk. *AJR Am J Roentgenol.* 1984 Feb;142(2):247-53.
77. Heiserman JE, Dean BL, Hodak JA, Flom RA, Bird CR, Drayer BP, et al. Neurologic complications of cerebral angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994 Sep;15(8):1401-7; discussion 8-11.

78. Dion JE, Gates PC, Fox AJ, Barnett HJ, Blom RJ. Clinical events following neuroangiography: a prospective study. *Stroke*. 1987 Nov-Dec;18(6):997-1004.
79. Grzyska U, Freitag J, Zeumer H. Selective cerebral intraarterial DSA. Complication rate and control of risk factors. *Neuroradiology*. 1990;32(4):296-9.
80. Waugh JR, Sacharias N. Arteriographic complications in the DSA era. *Radiology*. 1992 Jan;182(1):243-6.
81. Mani RL, Eisenberg RL, McDonald EJ, Jr., Pollock JA, Mani JR. Complications of catheter cerebral arteriography: analysis of 5,000 procedures. I. Criteria and incidence. *AJR Am J Roentgenol*. 1978 Nov;131(5):861-5.
82. McIvor J, Steiner TJ, Perkin GD, Greenhalgh RM, Rose FC. Neurological morbidity of arch and carotid arteriography in cerebrovascular disease. The influence of contrast medium and radiologist. *Br J Radiol*. 1987 Feb;60(710):117-22.
83. Kerber CW, Cromwell LD, Drayer BP, Bank WO. Cerebral ischemia. I. Current angiographic techniques, complications, and safety. *AJR Am J Roentgenol*. 1978 Jun;130(6):1097-103.
84. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *Jama*. 1995 May 10;273(18):1421-8.
85. Bendszus M, Koltzenburg M, Burger R, Warmuth-Metz M, Hofmann E, Solymosi L. Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and neurointerventional procedures: a prospective study. *Lancet*. 1999 Nov 6;354(9190):1594-7.
86. Atlas SW, Sheppard L, Goldberg HI, Hurst RW, Listerud J, Flamm E. Intracranial aneurysms: detection and characterization with MR angiography with use of an advanced postprocessing technique in a blinded-reader study. *Radiology*. 1997 Jun;203(3):807-14.
87. Ronkainen A, Puranen MI, Hernesniemi JA, Vanninen RL, Partanen PL, Saari JT, et al. Intracranial aneurysms: MR angiographic screening in 400 asymptomatic individuals with increased familial risk. *Radiology*. 1995 Apr;195(1):35-40.

88. Hartman J, Nguyen T, Larsen D, Teitelbaum GP. MR artifacts, heat production, and ferromagnetism of Guglielmi detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997 Mar;18(3):497-501.
89. Shellock FG, Detrick MS, Brant-Zawadski MN. MR compatibility of Guglielmi detachable coils. *Radiology.* 1997 May;203(2):568-70.
90. Brunereau L, Cottier JP, Sonier CB, Medioni B, Bertrand P, Rouleau P, et al. Prospective evaluation of time-of-flight MR angiography in the follow-up of intracranial saccular aneurysms treated with Guglielmi detachable coils. *J Comput Assist Tomogr.* 1999 Mar-Apr;23(2):216-23.
91. Ledneva E, Karie S, Launay-Vacher V, Janus N, Deray G. Renal safety of gadolinium-based contrast media in patients with chronic renal insufficiency. *Radiology.* 2009 Mar;250(3):618-28.
92. Anzalone N, Righi C, Simionato F, Scomazzoni F, Pagani G, Calori G, et al. Three-dimensional time-of-flight MR angiography in the evaluation of intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000 Apr;21(4):746-52.
93. Farb RI, Nag S, Scott JN, Willinsky RA, Marotta TR, Montanera WJ, et al. Surveillance of intracranial aneurysms treated with detachable coils: a comparison of MRA techniques. *Neuroradiology.* 2005 Jul;47(7):507-15.
94. Gauvrit JY, Leclerc X, Pernodet M, Lubicz B, Lejeune JP, Leys D, et al. Intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils: usefulness of 6-month imaging follow-up with contrast-enhanced MR angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005 Mar;26(3):515-21.
95. Westerlaan HE, van der Vliet AM, Hew JM, Meiners LC, Metzemaekers JD, Mooij JJ, et al. Time-of-flight magnetic resonance angiography in the follow-up of intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils. *Neuroradiology.* 2005 Aug;47(8):622-9.

96. Majoie CB, Sprengers ME, van Rooij WJ, Lavini C, Sluzewski M, van Rijn JC, et al. MR angiography at 3T versus digital subtraction angiography in the follow-up of intracranial aneurysms treated with detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005 Jun-Jul;26(6):1349-56.
97. Okahara M, Kiyosue H, Hori Y, Yamashita M, Nagatomi H, Mori H. Three-dimensional time-of-flight MR angiography for evaluation of intracranial aneurysms after endosaccular packing with Guglielmi detachable coils: comparison with 3D digital subtraction angiography. *Eur Radiol.* 2004 Jul;14(7):1162-8.
98. Yamada N, Hayashi K, Murao K, Higashi M, Iihara K. 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.* 2004 Aug;25(7):1154-7.
99. Cottier JP, Bleuzen-Couthon A, Gallas S, Vinikoff-Sonier CB, Bertrand P, Domengie F, et al. 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.* 2003 Oct;24(9):1797-803.
100. Leclerc X, Navez JF, Gauvrit JY, Lejeune JP, Pruvo JP. Aneurysms of the anterior communicating artery treated with Guglielmi detachable coils: follow-up with contrast-enhanced MR angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002 Aug;23(7):1121-7.
101. Nome T, Bakke SJ, Nakstad PH. MR angiography in the follow-up of coiled cerebral aneurysms after treatment with Guglielmi detachable coils. *Acta Radiol.* 2002 Jan;43(1):10-4.
102. Boulin A, Pierot L. Follow-up of intracranial aneurysms treated with detachable coils: comparison of gadolinium-enhanced 3D time-of-flight MR angiography and digital subtraction angiography. *Radiology.* 2001 Apr;219(1):108-13.
103. Schaafsma JD, Velthuis BK, Majoie CB, van den Berg R, Brouwer PA, Barkhof F, et al. Intracranial aneurysms treated with coil placement: test characteristics of follow-up MR angiography--multicenter study. *Radiology.* 2010 Jul;256(1):209-18.

104. Deutschmann HA, Augustin M, Simbrunner J, Unger B, Schoellnast H, Fritz GA, et al. Diagnostic accuracy of 3D time-of-flight MR angiography compared with digital subtraction angiography for follow-up of coiled intracranial aneurysms: influence of aneurysm size. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Apr;28(4):628-34.
105. Kwee TC, Kwee RM. MR angiography in the follow-up of intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils: systematic review and meta-analysis. *Neuroradiology*. 2007 Sep;49(9):703-13.
106. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2003 Nov 10;3:25.
107. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, Bossel GJ, Prins MH, van der Meulen JH, et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA*. 1999 Sep 15;282(11):1061-6.
108. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Clin Chem*. 2003 Jan;49(1):7-18.
109. Cottier JP, Bleuzen-Couthon A, Gallas S, Vinikoff-Sonier CB, Bertrand P, Domengie F, et al. Follow-up of intracranial aneurysms treated with detachable coils: comparison of plain radiographs, 3D time-of-flight MRA and digital subtraction angiography. *Neuroradiology*. 2003 Nov;45(11):818-24.
110. Pierot L, Delcourt C, Bouquigny F, Breidt D, Feuillet B, Lanoix O, et al. Follow-up of intracranial aneurysms selectively treated with coils: Prospective evaluation of contrast-enhanced MR angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Apr;27(4):744-9.
111. Wikstrom J, Ronne-Engstrom E, Gal G, Enblad P, Tovi M. Three-dimensional time-of-flight (3D TOF) magnetic resonance angiography (MRA) and contrast-enhanced MRA of intracranial aneurysms treated with platinum coils. *Acta Radiol*. 2008 Mar;49(2):190-6.

112. Schaafsma JD, Koffijberg H, Buskens E, Velthuis BK, van der Graaf Y, Rinkel GJ. Cost-effectiveness of magnetic resonance angiography versus intra-arterial digital subtraction angiography to follow-up patients with coiled intracranial aneurysms. *Stroke*. 2010 Aug;41(8):1736-42.

ANNEXE 1. Calcul théorique de l'intervalle de confiance et de la précision selon différentes sensibilités et différentes proportions d'anévrismes ayant un résidu

Tableau 1. Calcul de l'intervalle de confiance pour une taille d'échantillon de 150 patients

Anévrisme avec résidu	IC[] et précision (i) pour différentes sensibilités		
	80%	90%	100%
% (N)			
20% (30)	[61-92%] i=12.5%	[73-98%] i=12.5%	[88-100%] i=6%
30% (45)	[65-90%] i=12.5%	[79-98%] i=9.5%	[92-100%] <u>i=4%</u>
40% (60)	[68-89%] i=10.5%	[79-86%] i= <u>8.5%</u>	[94-100%] <u>i=3%</u>

Tableau 2. Calcul de l'intervalle de confiance pour une taille d'échantillon de 200 patients

Anévrisme avec résidu	IC[] et précision (i) pour différentes sensibilités		
	80%	90%	100%
% (N)			
20% (40)	[69-94%] i=12.5%	[76-97%] i=10.5%	[91-100%] <u>i=4.5%</u>
30% (60)	[68-89%] i=10.5%	[79-96%] i= <u>8.5%</u>	[94-100%] <u>i=3%</u>
40% (80)	[41-61%] i=10%	[81-96%] i= <u>7.5%</u>	[95-100%] <u>i=2.5%</u>

Tableau 3. Calcul de l'intervalle de confiance pour une taille d'échantillon de 300 patients

Anévrisme avec résidu	IC[] et précision (i) pour différentes sensibilités		
	80%	90%	100%
% (N)			
20% (40)	[69-94%] i=12.5%	[76-97%] i=10.5%	[91-100%] <u>i=4.5%</u>
30% (90)	[81-96%] i= <u>7.5%</u>	[82-95%] i= <u>6.5%</u>	[96-100%] <u>i=2%</u>
40% (120)	[72-87%] i= <u>7.5%</u>	[83-95%] i= <u>6%</u>	[97-100%] <u>i=1.5%</u>

ANNEXE 2. Résultats de l'étude préliminaire rétrospective sur le suivi par ASD de 217 anévrismes traités par voie endovasculaire à l'Hôpital Enfant-Jésus de 2000 à 2005.

Tableau 1. Distribution des suivis de l'étude préliminaire sur 217 anévrismes traités par voie endovasculaire à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus de 2000 à 2005.

Suivi		Nombre de suivi par Intervalle de temps par rapport au traitement initial ^a					
Ordre	Nombre	0-8m	9-18m	19-30m	31-42m	43-56m	56-78m
1 ^{er}	140	132(94)	8(6%)				
2 ^{ième}	77		61(79%)	12(16)	4(5)		
3 ^{ième}	19			11(58)	7(37)	1(5)	
4 ^{ième}	2					1(50)	1(50)
Total	238	132(55)	69(29)	23(10)	11(5)	2(0.01)	1(0.004)

^apériode de suivi après un retraitement exclue ; pourcentages en parenthèses

Tableau 2. Prévalence des résidus détectés dans l'étude préliminaire de 217 anévrismes traités par voie endovasculaire à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus de 2000 à 2005.

	Total	Intervalle de temps par rapport au traitement ^a					
		0-8m	9-18m	19-30m	31-42m	43-56m	56-78m
Suivis	238	132	69	23	11	2	1
Résidus	104(42)	60(45)	30(43)	12(52)	2(18)	0	0

^apériode de suivi après un retraitement exclue ; pourcentages en parenthèses

Tableau 3. Estimation des suivis et des résidus lors des 18 premiers mois de notre étude selon les données de l'étude préliminaire

	Intervalle de temps par rapport au traitement initial					total
	0-8m	9-18m	19-30m	31-42m	43-56m	
Nombre de Suivis prévus chez les 217 anévrismes de l'étude	11	52	13	25	8	109
Estimation du nombre de suivis prévus chez un nombre hypothétique de 95 anévrismes qui seront probablement traités dans les 18 premiers mois de l'étude	95	30				125
Estimation du nombre total de suivis prévus*	106	82	13	25	8	234
Pourcentage de résidus notés dans le tableau précédent pour une série de 217 patients avec un total de 238 suivis	45%	43%	52%	18%	0%	
Estimation du nombre de résidus qui seront détectés	48	35	7	5	0	95 (41%)

*Excluant le groupe d'anévrismes dont le prochain suivi n'a pas été planifié, mais qui devrait avoir lieu pendant la période de l'étude et les cas perdus de vue.

ANNEXE 3. Proposition d'un algorithme de suivi des anévrismes embolisés à l'Hôpital Enfant-Jésus

