

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2020

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**ANALYSE DE FORME 3D DES VENTRICULES LATÉRAUX DANS  
L'HYDROCÉPHALIE CHRONIQUE DE L'ADULTE : CORRÉLATIONS AVEC  
LES MESURES DE PRESSIONS INTRACRÂNIENNES LORS DU TEST  
DE PERFUSION LOMBAIRE.**

Présentée et soutenue publiquement le mardi 16 juin à 18h  
Au Pôle Formation

**Par Guillaume RAMETTE**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Jean-Pierre PRUVO**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Xavier LECLERC**

**Monsieur le Professeur Luc DEFEBVRE**

**Monsieur le Docteur Marc BARONCINI**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Grégory KUCHCINSKI**

---



## ***Avertissement***

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

## REMERCIEMENTS

---

# TABLE DES MATIERES

---

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>P. 7</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>P. 8</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>P. 10</b>
<b>MISE AU POINT SUR L'HYDROCEPHALIE CHRONIQUE DE L'ADULTE .....</b>	<b>P. 12</b>
<b>I. Définition .....</b>	<b>P. 12</b>
<b>II. Épidémiologie .....</b>	<b>P. 18</b>
<b>III. Physiopathologie.....</b>	<b>P. 20</b>
<b>IV. Diagnostic clinique .....</b>	<b>P. 25</b>
1) Symptômes.....	<b>P. 25</b>
2) Tests diagnostics .....	<b>P. 26</b>
a) Test de perfusion lombaire .....	<b>P. 26</b>
b) Ponction lombaire déplétive .....	<b>P. 29</b>
<b>V. Diagnostic en imagerie .....</b>	<b>P. 30</b>
1) Biomarqueurs 2D qualitatifs .....	<b>P. 31</b>
2) Morphométrie cérébrale.....	<b>P. 34</b>
3) Techniques d'imagerie avancée.....	<b>P. 36</b>
<b>VI. Critères diagnostics .....</b>	<b>P. 38</b>
<b>VII. Traitement .....</b>	<b>P. 39</b>

<b>ANALYSE DE FORME 3D SURFACIQUE .....</b>	<b>P. 41</b>
<b>ETUDE .....</b>	<b>P. 53</b>
<b>JUSTIFICATION ET OBJECTIF DE L'ETUDE.....</b>	<b>P. 53</b>
<b>MATERIEL &amp; METHODES .....</b>	<b>P. 55</b>
<b>RESULTATS .....</b>	<b>P. 59</b>
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>P. 67</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>P. 74</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>P. 75</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>P. 81</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

3D :	Tridimensionnel
HCA :	Hydrocéphalie chronique de l'adulte
LCS :	Liquide cérébro-spinal
SNC :	Système nerveux central
V3 :	3 <sup>ème</sup> ventricule
V4 :	4 <sup>ème</sup> ventricule
DSC :	Débit sanguin cérébral
ESA :	Espaces sous-arachnoïdiens
MMSE :	Mini mental state examination
PIC :	Pression intracrânienne
VPP :	Valeur prédictive positive
VPN :	Valeur prédictive négative
IR :	Indice de résistance
PVI :	Indice pression-volume
VBM :	Voxel based morphometry
ROI :	Région d'intérêt
DVP :	Dérivation ventriculo-péritonéale
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
SPHARM :	Spherical harmonic
PDM :	Point distribution model
IRB :	Institutionnal revue board
IQR :	Intervalle interquartile
DESH :	Disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus

# RESUME

---

## **Analyse de forme 3D des ventricules latéraux dans l'hydrocéphalie chronique de l'adulte : corrélations avec les mesures de pressions intracrâniennes lors du test de perfusion lombaire**

Contexte : L'hydrocéphalie chronique de l'adulte (HCA) est une maladie fréquente, sous-diagnostiquée en raison de sa complexité et du manque de spécificité de ses symptômes chez le sujet âgé. Le test de perfusion lombaire est relativement spécifique mais invasif, les biomarqueurs radiologiques trop subjectifs et/ou controversés. Notre objectif était de rechercher des corrélations entre les déformations régionales des ventricules latéraux et les marqueurs dérivés des mesures de pression intracrânienne (PIC) lors du test de perfusion lombaire.

Méthode : 76 patients répondant aux critères cliniques et radiologiques d'HCA étaient prospectivement inclus. Une IRM 3T suivie d'un test de perfusion lombaire étaient systématiquement réalisés. Après segmentation automatique des images 3DT1, un maillage surfacique des ventricules latéraux était obtenu par paramétrisation d'harmoniques sphériques (SPHARM-PDM). En chaque point de la surface ventriculaire, une mesure de déformation était calculée par rapport à une surface de référence puis corrélée aux paramètres du test de perfusion lombaire en utilisant un test de corrélation non paramétrique de Spearman ( $\rho$ ).

Résultats : Des modifications régionales de formes des ventricules latéraux étaient significativement corrélées avec les paramètres du test de perfusion lombaire. L'index de

résistance était significativement corrélé avec des déformations des cornes temporales et frontales ( $\rho=0,22$  à  $0,37$ ;  $p<0,05$ ) et la PIC de base avec des déformations des corps des ventricules latéraux ( $\rho=-0,23$  à  $-0,33$ ;  $p<0,05$ ).

Conclusion : L'analyse de forme des ventricules latéraux permettait de détecter des déformations régionales liées aux variations des paramètres du test d'infusion lombaire. Cette approche participe à la compréhension de la pathogenèse de la maladie, et pourrait permettre de quantifier de manière non-invasive les troubles hydrodynamiques chez les patients suspects d'HCA.

# INTRODUCTION

---

L'hydrocéphalie chronique de l'adulte (HCA) est une pathologie neurodégénérative de plus en plus fréquente [5]. Alors que la prévalence des syndromes démentiels et autres troubles neurodégénératifs s'accroît en rapport avec l'allongement de l'espérance de vie, la différenciation de cette pathologie des autres maladies neurodégénératives en vue d'un traitement dédié est un enjeu de santé publique.

Aujourd'hui, la pathogénèse de l'HCA est encore floue, et son diagnostic complexe, en raison de signes cliniques variés et de l'absence de test diagnostique totalement sensible et spécifique.

En imagerie, l'évaluation repose en pratique courante sur une étude morphologique qualitative, basée sur des appréciations visuelles de la répartition du LCS dans les espaces intracrâniens. Il existe également des paramètres quantitatifs, basés sur des mesures volumétriques globales des structures intracrâniennes.

Toutefois, il est désormais acté que les modifications qui caractérisent l'HCA sont locales et non globales (raréfaction du LCS dans certaines régions, augmentation dans d'autres : c'est le concept du « DESH », en anglais *Disproportionately Enlarged Subarachnoid-space Hydrocephalus*) [17,19].

Par conséquent, une modification régionale d'une structure cérébrale n'est pas suffisamment reflétée par ces méthodes actuelles d'analyses en imagerie. La recherche de déformations régionales sur une structure donnée dans l'HCA pourrait participer à la compréhension de la maladie et s'avérer beaucoup plus sensible au diagnostic.

C'est l'enjeu d'un nouveau procédé d'analyse en neuro-imagerie, la morphométrie spatiale à base de voxel, en anglais VBM (*Voxel Based Morphometry*). Cette nouvelle technique mesure les différences de concentrations locales de tissu cérébral grâce à une comparaison au voxel de plusieurs images cérébrales [75]. Dans la morphométrie traditionnelle, le volume d'une sous-partie du cerveau est obtenu en dessinant des régions d'intérêts (ROI) et en calculant le volume inclus. Cependant, cette approche ne peut fournir des mesures que de zones assez étendues et de plus petites différences peuvent être négligées. L'analyse de forme 3D par VBM permet des mesures précises des différences en réalisant des correspondances voxel par voxel, et pourrait ainsi être beaucoup plus sensible dans l'étude d'une maladie.

**Dans ce travail, après une mise au point sur l'HCA et un rappel les éléments clés du diagnostic, nous expliquerons précisément la méthodologie de notre analyse de forme, pour enfin présenter les résultats de notre étude dans une cohorte de patients présentant une HCA.**

# MISE AU POINT SUR L'HYDROCEPHALIE CHRONIQUE DE L'ADULTE

---

## I. DEFINITION

L'hydrocéphalie est la distension symptomatique de tout ou partie des structures anatomiques intracrâniennes contenant le liquide cérébro-spinal (LCS) [1].

L'hydrocéphalie vient du grec *hydro*, qui signifie "eau", et *képhalé*, qui veut dire "tête" : c'est donc un cadre nosologique regroupant les symptômes en rapport avec un excès de LCS dans le cerveau.

Il existe différentes entités de l'hydrocéphalie :

### **L'hydrocéphalie aiguë**

La dilatation ventriculaire est rapide, responsable de signes cliniques d'hypertension intracrânienne rapidement progressifs (céphalées, vomissements, troubles de la vigilance, flou visuel). Les principales causes sont l'hémorragie sous-arachnoïdienne aiguë, certaines tumeurs (kystes colloïdes et tumeurs du 4<sup>ème</sup> ventricule principalement), ou encore plus couramment les dysfonctions de valves de dérivation ventriculaire. En imagerie, il existe une dilatation ventriculaire, avec des signes de gravité fréquents : résorption transépendymaire, voire œdème cérébral et engagement cérébral.

### **L'hydrocéphalie chronique**

Correspond de nouveau à une dilatation du système ventriculaire, mais avec une symptomatologie fixée, d'évolution lente et progressive. On distingue l'hydrocéphalie chronique de cause secondaire et l'hydrocéphalie chronique idiopathique.

◆ L'hydrocéphalie chronique secondaire

Peut être dite « non communicante » ou « communicante ».

**Elle est dite non communicante** lorsqu'il existe un obstacle organique sur le système ventriculaire : processus néoplasique, membrane ou cloison, etc ...

En imagerie, certains éléments peuvent être évocateurs de l'hydrocéphalie chronique secondaire non communicante (Figure 1) [2] :

- En 1<sup>er</sup> lieu, la visualisation objective de l'obstacle : tumeur, membrane etc ...  
Sa détection est optimisée sur la séquence morphologique 3D pondérée T2 [76].
- En cas de non-visualisation de l'obstacle, il faut s'attacher à rechercher des signes indirects [77] :
  - Une raréfaction diffuse des espaces sous-arachnoïdiens (ESA), sans disproportion entre les scissures sylviennes et la convexité (à l'inverse de l'hydrocéphalie chronique idiopathique qui sera décrite ci-après)
  - Une inversion de courbure du plancher du V3 (normalement concave) et un bombement des récessus antérieur et postérieur du V3.
  - Une absence de mouvement de la lame terminale du V3 sur les séquences cinématiques
  - Une absence d'artefact de flux sur les séquences sensibles au flux (notamment au sein de l'aqueduc de Sylvius si l'obstacle est situé à ce niveau).

A l'inverse, **l'hydrocéphalie chronique secondaire dite communicante** s'observe à distance d'une méningite, hémorragie méningée ou ventriculaire, encéphalite, radiothérapie cérébrale, où divers mécanismes entraînent des défauts de réabsorptions du LCS [3]. C'est l'histoire de la maladie qui la définit.

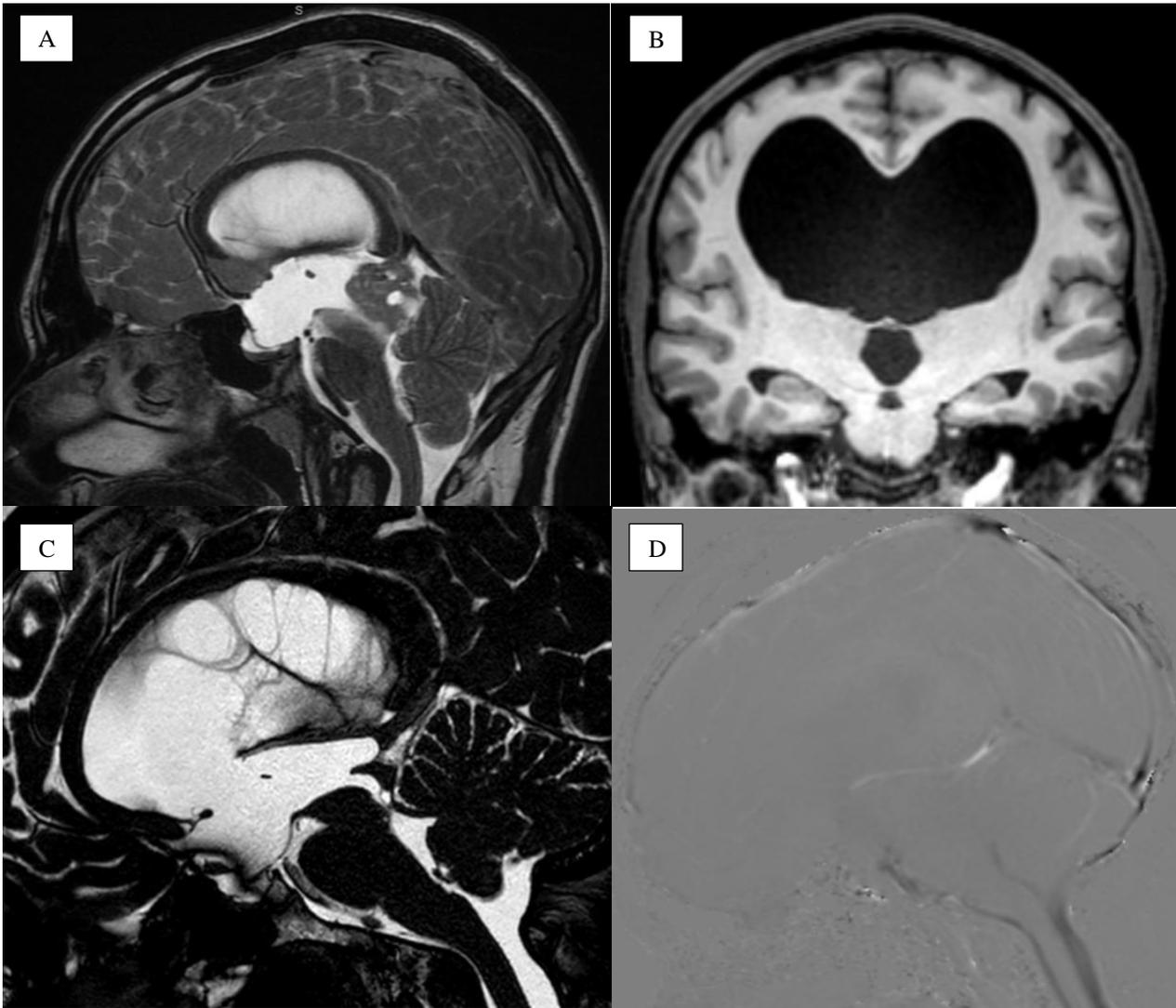


Figure 1. Imagerie de l'hydrocéphalie non communicante.

A/ Dilatation tri-ventriculaire, bombement du récessus antérieur et inversion de courbure du plancher du V3, en amont d'une tumeur germinale pinéale. *Séquence sagittale T2*

B/ Raréfaction diffuse des ESA, sans disproportion entre les sillons de la convexité supérieure et les scissures latérales. *Séquence 3DT1FFE coupe coronale*

C-D/ Cloison de l'aqueduc du mésencéphale, dilatation tri-ventriculaire d'amont, bombement des récessus antérieur et postérieur du V3 et inversion de la courbure de son plancher, absence d'hyposignal au sein de l'aqueduc en amont de l'obstacle traduisant l'absence de flux. (C/ *Séquence sagittale BFFE* ; D/ *Séquence en contraste de phase sensible au flux*).

- ◆ Dans les autres cas, on parle « d'hydrocéphalie chronique de l'adulte »

L'hydrocéphalie chronique de l'adulte (HCA) est le terme communément utilisé pour parler de l'hydrocéphalie chronique idiopathique de l'adulte, qui sera l'objet de notre étude.

« L'hydrocéphalie à pression normale » est synonyme mais correspond à une erreur de langage. À l'origine, l'appellation « hydrocéphalie à pression normale » a été proposée en 1965 par Hakim et Adams à l'occasion de trois observations de patients associant une triade clinique caractéristique et une dilatation ventriculaire illustrée par l'encéphalographie gazeuse [1]. Les patients ayant bénéficié d'une amélioration spectaculaire après dérivation du LCS, malgré une pression de celui-ci jugée normale à la ponction lombaire. Toutefois, le terme d'hydrocéphalie à pression normale ne devrait plus être utilisé puisque contrairement aux croyances initiales, il est désormais acquis que les sujets atteints d'HCA ne présentent pas tous une pression intra crânienne normale.

Enfin, il faut noter que de récentes publications ont montré que de petites obstructions membraneuses pouvaient tout de même être constaté chez des sujets présentant un patron clinique et hydrodynamique d'HCA (Figure 2) [84].

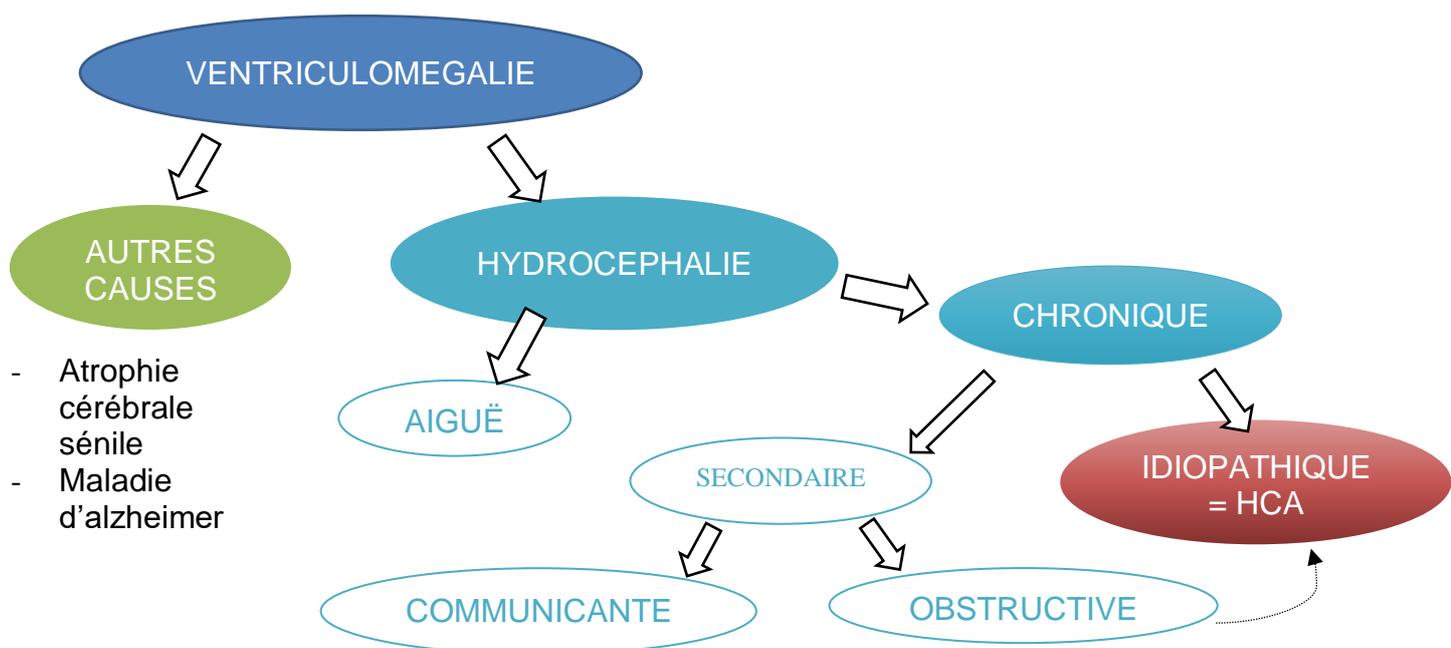


Figure 2 : Algorithme étiologique devant une ventriculomégalie.

**Avant de poursuivre, faisons un bref rappel sur le contenu et le contenant dans l'hydrocéphalie, à savoir le liquide cérébro-spinal (contenu) et le système ventriculaire (principal contenant).**

**Le LCS** est un liquide clair dans lequel baigne le cerveau. Le liquide circule dans les cavités autour du cerveau et de la moelle épinière et sert entre-autre à absorber les chocs. Normalement, nous possédons environ 125 ml de LCS (Son débit de sécrétion chez l'adulte est de l'ordre de 0,35 ml/min, soit 21 ml/ heure, moindre chez le nouveau-né et le sujet âgé) [4]. Il contient des sucres dissous (glucose), des protéines, des sels et certains globules blancs.

**Les ventricules** sont les espaces contenant le LCS à l'intérieur du système nerveux central (SNC) (Figure 3).

Les deux ventricules latéraux communiquent avec le 3ème ventricule (V3) par les foramens interventriculaires de Monro, puis le V3 est relié au 4ème ventricule (V4) par l'aqueduc du mésencéphale (communément appelé aqueduc de Sylvius).

Le 4ème ventricule communique avec les espaces de LCS extérieurs au SNC via ses ouvertures médianes et latérales (Foramens de Magendie et de Luschka).

Le LCS à l'extérieur du SNC se situe au sein des espaces sous-arachnoïdiens encéphaliques (cisternes et sinus) et sous-arachnoïdiens rachidiens.

Enfin, la résorption du LCS a lieu principalement au niveau des granulations arachnoïdiennes au contact du sinus sagittal supérieur (Figure 4).

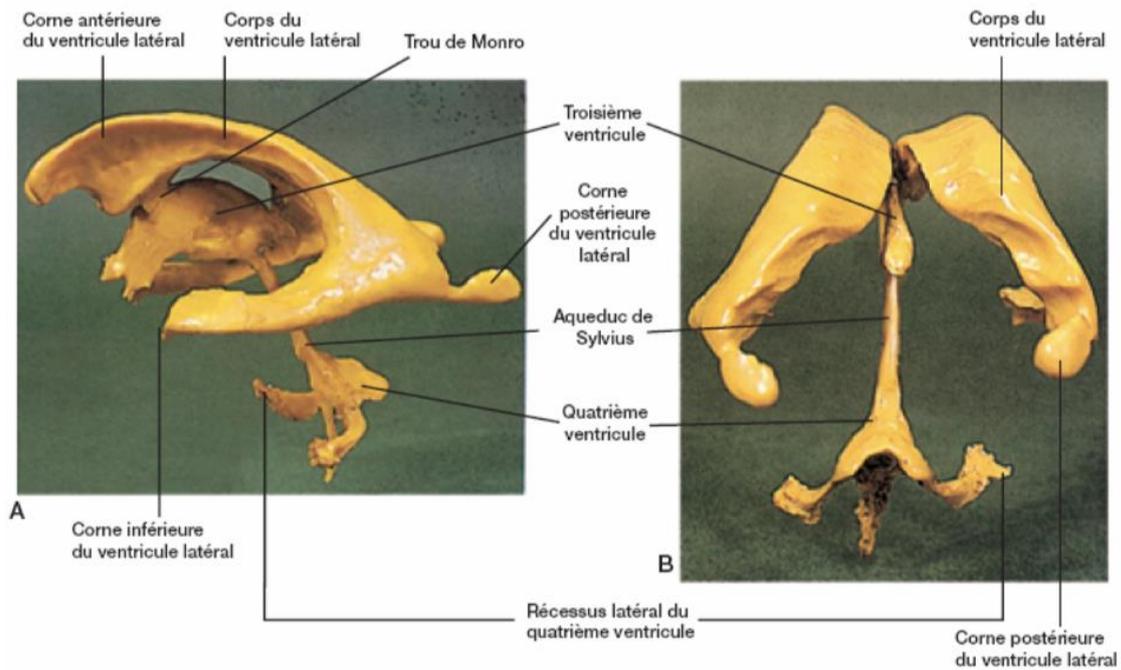


Figure 3 : Anatomie du système ventriculaire. Illustrations Dr JF Vibert, campus cerimes

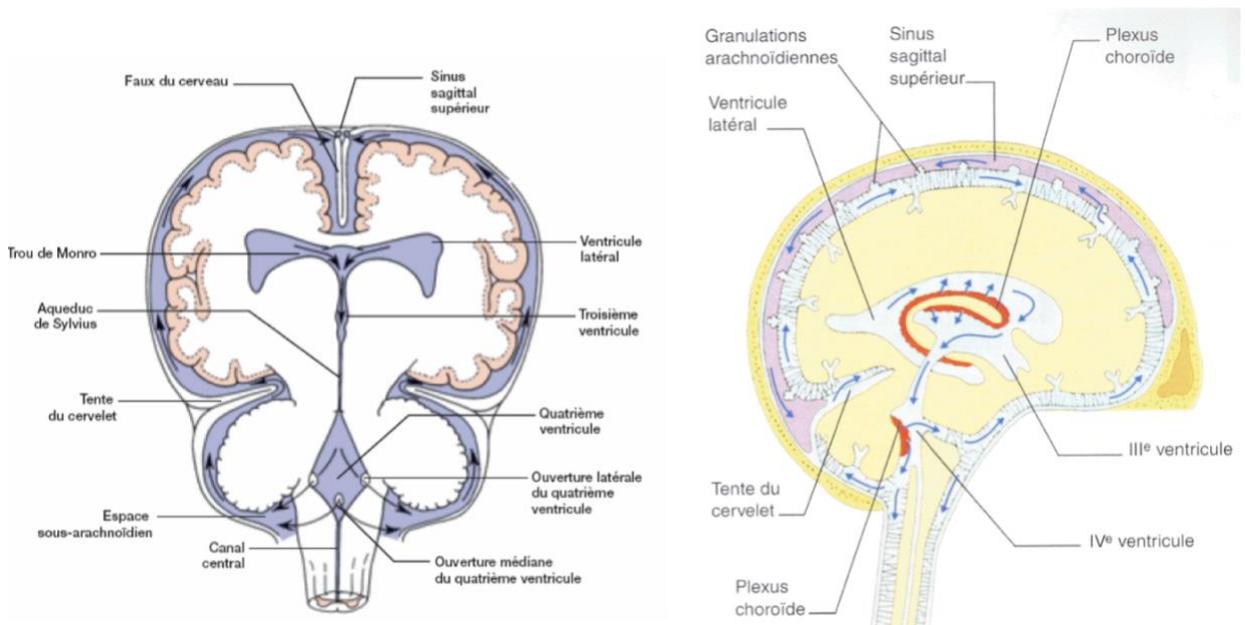


Figure 4 : Représentation schématique de la circulation du LCS. Illustrations Dr JF Vibert, campus cerimes. Coupes coronale (à gauche) et sagittale (à droite). Le LCS est sécrété par les plexus choroïdes (en rouge sur l'image de droite), circule au sein des ventricules puis au sein des espaces sous-arachnoïdiens avant d'être résorbé par les granulations arachnoïdiennes.

## II. ÉPIDEMIOLOGIE

Les données épidémiologiques de l'HCA sont mal connues, en raison d'une pathologie sous-diagnostiquée.

À ce jour, la principale étude épidémiologique était menée par Jaraj et al [5]. Ils ont montré une prévalence élevée à 5,9% pour la population de plus de 80ans, en incluant des sujets répondants aux critères cliniques et radiologiques d'HCA selon les guidelines internationales américaines et européennes. Ils ont ainsi estimé que plus de 2 millions de personnes en Europe seraient atteints d'HCA. L'âge moyen constaté était de 85.3 ans. Cette observation a toute son importance quand on sait que la population de plus de 80 ans correspond au groupe d'âge qui augmente le plus au monde [80].

En 2014, Martin et al. recensaient une prévalence de 1,3% chez les sujets de plus de 65 ans [6].

Plus récemment, en 2019, Andersson et al. ont défini par une étude prospective une prévalence de 3,7% chez une population âgée de plus de 65ans [7].

Il n'a pas été démontré de sex-ratio particulier.

De façon générale on observe des données chiffrées variables selon les études, en raison de critères de jugement diagnostiques non équivalents (diagnostic probabiliste, diagnostic basé sur des patients opérés avec réponse au traitement, etc ...). Quoiqu'il en soit, plus l'âge augmente, plus la prévalence et l'incidence augmentent.

D'autre part, certains facteurs de risque commencent à être reconnus, parmi lesquels en 1<sup>er</sup> lieu les facteurs de risque cardio-vasculaires. Israelsson et al. ont montré que l'hyperlipidémie, le diabète et l'obésité étaient indépendamment associés avec l'HCA [78]. Hickman et al. ont même observés qu'il existait une association significative avec une surconsommation d'alcool (OR 1.98,  $p = 0.03$ ) lors d'une étude portant sur 529 patients atteints d'HCA avec réponse positive au traitement par dérivation ventriculaire [79].

### III. PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de l'HCA reste à ce jour une notion floue, avec de multiples hypothèses, qu'elles soient barométriques, hydrodynamiques, volumétriques etc [8]. Actuellement, les experts s'accordent sur le fait qu'une combinaison des différentes approches pourrait se rapprocher au mieux du mécanisme complexe de cette maladie.

*Rappel : À l'état normal, il existe un équilibre des pressions et des volumes intracrâniens.*

*Une pression identique règne aux interfaces ventricules - parenchyme - espaces sous-arachnoïdiens - veines, à une faible différence près au profit des veines corticales traversant l'espace sous-arachnoïdien pour se jeter dans les sinus veineux de la dure-mère. Ces différents secteurs conservent leurs rapports volumétriques constants tant que cette pression commune, quel que soit son niveau, reste également répartie entre eux.*

Globalement, sur la base que l'HCA est améliorée après une dérivation ventriculaire, la littérature tend à s'accorder sur le fait qu'il existe dans la pathogénèse de cette maladie un trouble de la circulation du LCS.

➤ Abordons dans un premier temps les principales théories de façon séparée :

▪ **Origine vasculaire artérielle**

En 1994, Greitz et al. faisaient état d'une étiopathogénie vasculaire artérielle avec des modifications des flux artériels et des modifications au niveau des espaces paravasculaires (comme des changements d'élasticité des vaisseaux sous-arachnoïdiens), à l'origine de modifications des gradients de pression intracrâniens et donc d'une dilatation ventriculaire [9].

Sur le même modèle d'étiopathogénie vasculaire artérielle, d'autres études ont montré une réduction significative du flux sanguin cérébral au niveau de la substance blanche profonde dans l'HCA, prédominant en périventriculaire. Momjian et al. comparaient le débit sanguin cérébral (DSC) de base puis durant un test de perfusion lombaire, au niveau de la substance blanche profonde périventriculaire et au niveau de la substance blanche sous corticale, entre un groupe de sujets atteints d'HCA et un groupe de sujets indemnes. Une diminution significative du DSC en périventriculaire, contre une élévation à distance jusqu'en sous-cortical, selon un modèle en « U » (maximum au niveau de la substance blanche sous-corticale du vertex), était mis en évidence [10]. C'est donc l'hypothèse d'une diminution du DSC périventriculaire qui est soulignée, pour expliquer la pathogenèse de l'HCA.

Ce mécanisme a également été observé dans une étude expérimentale chez les rats avec induction d'une hydrocéphalie chronique par la Kaolin [11] : 4 semaines après induction de l'hydrocéphalie par la Kaolin, une augmentation de l'immunoréactivité de certaines protéines du neurofilament ou de la synaptophysine (précédemment immuno-colorées) dans la substance blanche périventriculaire était observé ainsi qu'une diminution du débit sanguin cérébral évalué par autoradiographie. Ainsi, parallèlement à une diminution du

débit sanguin de la substance blanche, des changements immunohistochimiques suggéraient des lésions neuronales ischémiques. Il est donc supposé que l'ischémie chronique de bas grade, avec des dommages aux neurones, pourrait jouer un rôle dans le syndrome.

- **Origine vasculaire veineuse**

Sur le versant vasculaire désormais veineux, Bateman et al. exposaient une théorie hémodynamique basée sur la congestion veineuse, analogue au priapisme masculin (Le priapisme est une condition d'élévation pathologique de la pression veineuse des organes génitaux masculins sous deux formes: (1) obstruction de l'écoulement veineux et (2) hyperémie due à une perte de régulation du débit sanguin et à une compression secondaire du débit veineux) [12]. Une obstruction des sinus veineux provoquerait une majoration de la pression du LCS et donc une inversion du gradient de pression à travers les granulations arachnoïdiennes. Il a été suggéré que l'évènement déclencheur conduisant à une pression élevée comprimant les sinus veineux pourrait être en rapport avec une hyperémie cérébrale et une dysautorégulation cérébrale.

- **Origine ischémique non vasculaire**

Une autre théorie fait état d'une conséquence de l'ischémie de la substance blanche profonde, mais cette fois d'origine non vasculaire : Théorie du « two hit disease » de Bradley [13]. La dilatation ventriculaire serait liée à un défaut de résorption du LCS par des granulations arachnoïdiennes immatures dès la naissance entraînant dans l'enfance une hydrocéphalie bénigne externe avant la fusion des sutures. Sa résorption diminuée, le LCS passe par la substance blanche périventriculaire pour sortir des ventricules, la situation reste stable des dizaines d'années jusqu'au "second hit" où l'ischémie de la substance

blanche profonde va majorer ses difficultés de résorption, son accumulation dans le système ventriculaire et ainsi entraîner les symptômes.

- **Origine volumétrique pure**

Raimondi et al. optaient pour une anomalie pure du volume liquidien céphalo-rachidien, l'hydrocéphalie étant une augmentation pathologique du volume intracrânien de LCS, qu'il soit intra ou extra-parenchymateux, indépendamment de la pression hydrostatique ou barométrique [14].

Il a été supposé que l'espace des canaux sous-arachnoïdiens soit le premier compartiment du LCS à se dilater en réponse au processus hydrocéphalique. Lorsque l'équilibre est perturbé, avec une dilatation progressive des canaux sous-arachnoïdiens, l'augmentation de la pression du LCS est transmise au système ventriculaire, entraînant sa dilatation (hydrocéphalie extraparenchymateuse). La dilatation ventriculaire progressive provoque un œdème cérébral (hydrocéphalie intraparenchymateuse) et oblitère les espaces sous-arachnoïdiens lorsque les hémisphères sont comprimés contre la dure-mère, entraînant une « hydrocéphalie interne ».

- **Concept de pulsation intraventriculaire**

DiRocco et al. ont démontré qu'une pulsation synchrone d'impulsions à partir d'un ballon implanté en intraventriculaire peut conduire à une hypertrophie ventriculaire sans obstruction des voies de sortie [15].

Le concept de pulsation intraventriculaire anormale tel que démontré par DiRocco, ainsi que par les travaux de Bering et Wilson sur la pulsation du plexus choroïde, a été modifié en un modèle de pulsation de l'hydrocéphalie communicante, où la pulsation du plexus choroïde est cruciale pour son développement [16].

**Au total**, toutes les théories mentionnées se fondent soit sur une augmentation primaire de la pression ventriculaire par une obstruction de l'écoulement du LCS, soit sur une augmentation de la pulsation parenchymateuse et de la dégénérescence périventriculaire. Quel que soit le mécanisme prépondérant, la finalité étant qu'il existe un trouble dans la circulation et la résorption du LCS, engendrant des modifications de pressions intra-parenchymateuses avec gradient de LCS des ventricules vers le parenchyme et les ESA. Les théories sus-décrites peuvent, isolément ou conjointement, expliquer la genèse d'observation pathologiques démontrées dans l'HCA et qui sont résumées dans le tableau 1 (épaississement méningé, inflammation des granulations arachnoïdes, gliose sub-épendymaire, angiopathie amyloïde) [17].

Conséquence de ces théories, il apparait une nouvelle voie de résorption du LCS : la résorption trans-épendymaire vers les liquides interstitiels et les capillaires. La stase de LCS consécutive va diminuer la clairance des protéines Beta-amyloïdes et Tau, entraînant une augmentation de leur concentration dans l'espace interstitiel, dégradant le fonctionnement et la survie neuronale [18, 80].

Auteur	Épaississement méningé	Inflammation des granulations arachnoïdes	Gliose sub-épendymaire	Angiopathie amyloïde
Hamilton et al				+
Bech-Azeddine et al				+
Bech et al	+			+
Di Rocco et al	+		+	+
DeLand et al	+	+	+	

**Tableau 1 : Modifications cérébrales histologiques observées dans l'HCA.**

## IV. **DIAGNOSTIC CLINIQUE**

### 1) **SYMPTÔMES**

Les signes cliniques sont variés, insidieux et progressifs, ce qui participe au retard diagnostic.

Classiquement, on retient une triade clinique décrite en 1965 par Hakim et Adams : troubles cognitifs, troubles de la marche et troubles urinaires [1]. Les données actuelles ont montré que ces signes, bien que classiques, ne sont pas toujours présent de façon conjointe. SINPHONI, étude japonaise multicentrique, soulignait que seulement 51% des patients présentaient la triade complète [19].

#### ➤ **Troubles de la marche :**

Ils résultent d'une difficulté d'intégration des informations sensorielles sur la position du corps dans son environnement. Ils se décomposent en une difficulté à l'initiation du pas, aux transitions assis/debout, une marche lente et hésitante, à petit pas. Les demi-tours sont décomposés en multiples petits pas. Enfin, on note également une instabilité posturale avec rétropulsion [22].

Les troubles de la marche sont souvent au premier plan. Ils sont symétriques (en l'absence de trouble musculo-squelettique coexistant).

Ces symptômes sont présents chez 94 à 100% des patients [17].

#### ➤ **Troubles cognitifs :**

Principalement, il s'agit d'un syndrome démentiel frontal de type sous-cortical. Au premier plan, dysfonctionnement exécutif (par exemple difficulté à résoudre les problèmes) et troubles de la mémoire de récupération [20]. Sont également rapportés des troubles du comportement, de l'attention, une apathie et une somnolence diurne. La dépression n'est

pas rare et doit être recherchée [21]. En revanche le délire n'est pas typique, et doit faire rechercher un trouble concomitant.

L'évaluation des troubles mnésiques est évaluée par une échelle objective, le Mini Mental State Examination (MMSE, Annexe 1)

Ces symptômes sont présents chez 78 à 98% des patients [17].

### ➤ **Troubles urinaires :**

Ils sont plutôt à type de syndrome irritatif. On trouve comme principaux signes les urgenturies, impériosités, pollakiurie, voire incontinence urinaire [23].

Ces symptômes sont présents chez 76 à 83% des patients [17].

## **2) TESTS DIAGNOSTIQUES**

### **a) Test de perfusion lombaire [24]**

Le test de perfusion lombaire est un test clinique qui explore les anomalies hydrodynamiques du liquide cébrospinal afin d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par shunt ventriculo-péritonéal. Il repose sur l'idée que des anomalies hydrodynamiques interviendraient dans la physiopathologie de l'HCA, suspectées en raison de valeurs subnormales de la pression intracrânienne (PIC) et devant la présence d'ondes de pression pathologiques [25].

Nous allons détailler ce test, puisqu'il s'agit du test diagnostique présentant les meilleurs résultats de valeur prédictive positive (VPP) au diagnostic d'HCA, et qui va donc servir de référence dans notre étude. Il fait même partie des critères diagnostics consensuels d'HCA selon les recommandations japonaises [17].

Ce test consiste en une infusion de sérum par une aiguille à ponction lombaire avec mesure de pression en continu.

Deux paramètres sont principalement étudiés : la pression intracrânienne de base (PIC de base), et la résistance à l'écoulement du LCS (indice de résistance ou IR).

L'index de résistance est le paramètre majeur au diagnostic de l'HCA : au-delà de 12 mmHg/ml/min la valeur prédictive positive (VPP) du test serait de l'ordre de 80% [26].

- ✓ **Techniquement**, le test est réalisé après ponction lombaire. L'aiguille est reliée à une seringue électrique de sérum physiologique ainsi qu'à un appareil de mesure de pression. La PIC de base est retenue, puis une infusion de sérum en intrathécal à vitesse constante permet la mesure de la PIC au plateau, puis le calcul de l'index de résistance (Figure 5).



Figure 5 : Illustration pratique d'un test de perfusion lombaire. Illustration Beck et al.

*Journal of Neurosurgery.* Ponction lombaire avec une aiguille de 18 Gauges, reliée d'une part avec une pompe à infusion, d'autre part à un capteur de pression, relié à un dispositif d'enregistrement.

☞ **Pour comprendre les mesures effectuées, il faut s'intéresser au modèle mathématique de l'hydrodynamique du LCS :**

- À l'état d'équilibre, la production de LCS est compensée par son stockage et sa réabsorption :  $IF = I_s + I_a$  ( $IF$  = débit de sécrétion du LCS ;  $I_s$  = stockage dans les espaces méningés ;  $I_a$  = débit de réabsorption)

- La réabsorption ( $I_a$ ) est proportionnelle au gradient entre pression du LCS ( $P$ , qui reflète la PIC) et pression veineuse du sinus sagittal ( $P_{ss}$ ) :  $I_a = (P - P_{ss}) / R$   
 $R$  désignant la résistance à la réabsorption (mmHg/ml/min).

La pression de base (PIC de base) correspond à la pression stabilisée chez un patient au repos depuis une dizaine de minutes. Elle est assimilée à la PIC. Dans le cas d'une HCA, la pression mesurée reste classiquement dans les limites de la normale, soit entre 7 et 18 mmHg.

L'indice de résistance (IR) correspond au rapport  $(P - P_{ss}) / I_a$

En pratique, on utilise un modèle simplifié où  $P_{ss}$  est considéré comme une constante assimilée  $P_o$ .

Lors du test de perfusion lombaire on observe globalement une augmentation progressive de la pression puis une stabilisation à un nouveau plateau  $P_p$  (PIC au plateau) plus élevé que la pression de base  $P_b$  (Figure 6).

En pratique, lors du test, IR peut donc être calculé selon l'équation suivante [27] :

$IR = (P_p - P_b) / \text{Débit de perfusion.}$

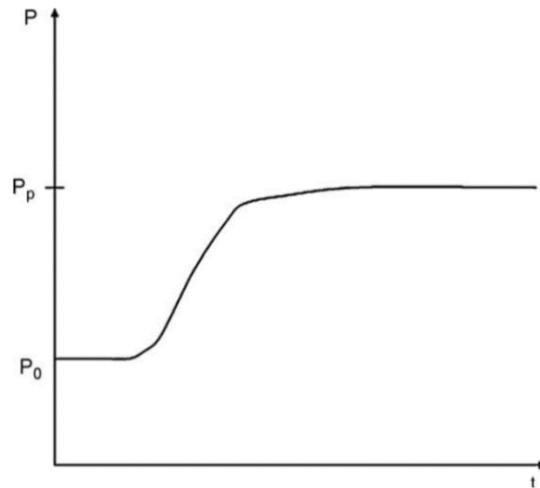


Figure 6 : Schéma illustrant l'enregistrement de la pression mesurée en intrathécal lors du test de perfusion lombaire.  $P_0$  est la pression de base et  $P_p$  la valeur plateau, après ascension progressive de la pression.

b) **Ponction lombaire déplétive (« Spinal tap test » en anglais)**

Ce test a pour but de simuler l'effet shunt du traitement de l'HCA (Cf chapitre traitement).

En effet, ce test consiste en un drainage de 30 à 50ml de LCS, suite à quoi une amélioration transitoire des symptômes est un élément en faveur du diagnostic d'HCA.

Ce test présente une bonne VPP (92% ; IR 73%-100%), mais une sensibilité médiocre (58% ; IR 26%- 87%) [28].

## V. DIAGNOSTIC EN IMAGERIE

De nos jours, l'exploration radiologique de l'HCA est principalement basée sur des analyses morphométriques 2D. Les biomarqueurs quantitatifs (volumétrie globale et morphométrie par normalisation spatiale ou études de régions d'intérêts) sont moins utilisés dans la pratique quotidienne.

*Le protocole IRM consensuel en cas de suspicion d'HCA doit comprendre :*

- des séquences morphologiques 3D (pondérées en T1 +/- T2) pour étude de la répartition des espaces sous-arachnoïdien et de la répartition du LCS, étude des ventricules, et recherche d'un obstacle sur les ventricules.
- des séquences 3D sensibles au flux (T2FFE, SSFP) pour analyse qualitative d'un flux de LCS au sein des ventricules
- des séquences vélocimétriques en contraste de phase pour étude quantitative du flux (débit, vitesse, direction)
- enfin des séquences conventionnelles pour analyse globale et recherche de signes de gravité ou diagnostics différentiels.

## 1) **BIOMARQUEURS 2D** (Figure 7)

Les trois premiers biomarqueurs présentés ci-dessous sont issus de l'analyse de l'élargissement du système ventriculaire :

### **Index d'Evans**

Correspond au ratio entre la largeur maximale des cornes frontales des ventricules latéraux et le diamètre interne maximal du crâne sur la même coupe axiale [29]. Il est un indice d'HCA si supérieur à 0,3.

Selon Miskin et al, un Index d'Evans > 0,32 était associé avec une sensibilité de 71,3% et une spécificité de 86,7% concernant la différenciation HCA vs maladie d'Alzheimer [74].

Toutefois, la ventriculomégalie étant une constatation évolutive avec l'âge et d'autres comorbidités neurodégénératives, il est désormais proposé d'adapter la valeur seuil de l'index d'Evans à l'âge et au sexe. Brix et al. ont proposé les seuils suivants, basé sur une démonstration de sensibilité de 80% pour différencier l'HCA de patients témoins [47] :

	<b>65-69 ans</b>	<b>70-74 ans</b>	<b>75-79 ans</b>	<b>80-84 ans</b>
<b>Femme</b>	0.32	0.33	0.34	0.36
<b>Homme</b>	0.34	0.36	0.37	0.37

### **Angle calleux**

Il s'agit de l'angle entre les parois des ventricules latéraux sur une coupe coronale passant par la commissure postérieure, dans un plan perpendiculaire au plan commissure antérieure / commissure postérieure. Il est indicateur d'HCA si <90° [29-30].

### **Dilatation des cornes temporales**

Cette dilatation a été recherchée et étudiée dans le plan transverse [46,31,32].

Plusieurs études ont montré sa sensibilité [33]. Par exemple, selon Kockum et al, un cut off

de 4mm était associé à une sensibilité de 92% et une spécificité de 78% pour le diagnostic d'HCA [34]. A 6mm, la sensibilité était moindre (32%) mais la spécificité était proche des 100% (98%).

### **Autres biomarqueurs 2D :**

**Aspect bosselé des parois (toits) ventriculaires :** Visible en coupe sagittale

**Déformation du corps calleux.** En coupe sagittale, il s'agit de rechercher un aspect bombant de ce dernier.

**Hypersignaux de la substance blanche péri-ventriculaire.** Evalués sur les séquences en pondération T2 FLAIR, et classés selon la classification de Fazekas [35] (Cf Annexe 2). Il s'agit d'un marqueur souvent associé avec l'HCA, en lien avec la physiopathologie décrivant une résorption de LCS des ventricules vers la substance blanche. Toutefois, le diagnostic différentiel avec la leucopathie vasculaire est difficile, d'autant plus que les hypersignaux en lien avec la leucopathie vasculaire sont plus fréquents.

**Disproportion de l'élargissement des espaces sous-arachnoïdiens (DESH en anglais).** Il s'agit d'un tassement des sillons de la convexité à la différence d'une dilatation des vallées sylviennes. Le tassement des sillons pariétaux de la haute convexité est évalué dans le plan transverse sur les coupes supérieures et dans le plan coronal. La dilatation des vallées sylviennes est évaluée dans le plan coronal, comparée avec les sillons sus-jacents. L'évaluation est faite soit de façon visuelle sur les séquences 3DT1 soit de façon quantitative à l'aide d'échelles visuelles (cotation de 0 à 2).

Kokcum et al ont proposé un score en fonction duquel, selon les résultats des différents marqueurs 2D d'imagerie, on connaît la probabilité du diagnostic d'HCA : iNPH Radscale, publié dans European Journal of Neurology en 12/2017 (Annexe 3) [34].

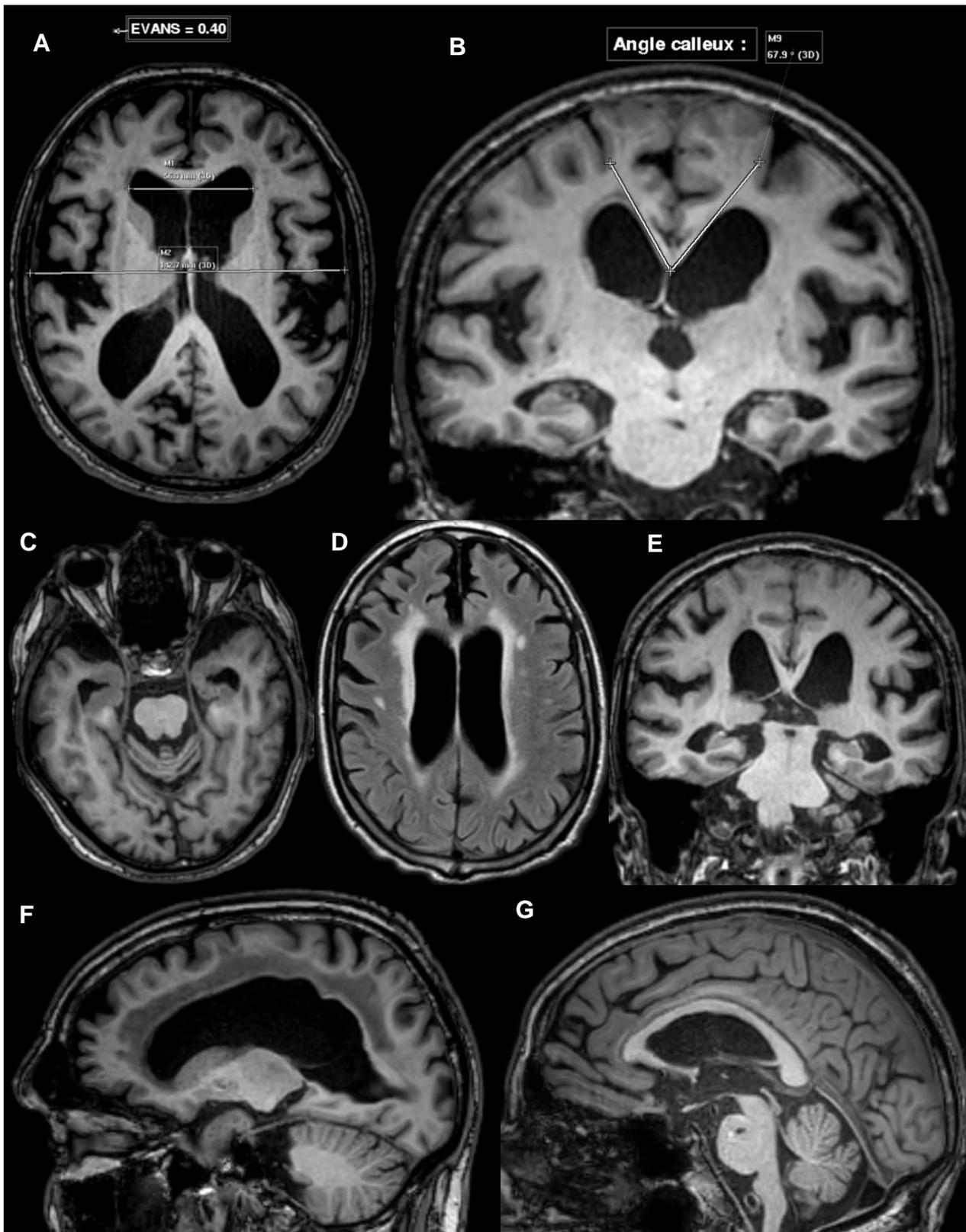


Figure 7 : Illustration des différents biomarqueurs 2D en imagerie.

A/ Index d'Evans > 0,3. Séquence 3DT1FFE coupe axiale

B/ Angle calleux  $< 90^\circ$ . Séquence 3DT1FFE coupe coronale perpendiculaire au plan commissure antérieure/commissure postérieure, passant par la commissure postérieure

C/ Dilatation des cornes temporales des ventricules latéraux. Séquence 3DT1FFE coupe axiale

D/ Hypersignaux de la substance blanche périventriculaire. Séquence T2 FLAIR coupe axiale

E/ DESH : Dilatation ventriculaire, disproportion entre l'élargissement des scissures latérales et une raréfaction des ESA de la convexité supérieure. Séquence 3DT1FFE coupe coronale

F/ Déformation bosselé du toit des ventricules latéraux. Séquence 3DT1FFE coupe sagittale

G/ Aspect bombant du corps calleux. Séquence 3DT1FFE coupe sagittale.

## **2) MORPHOMÉTRIE CÉRÉBRALE**

La morphométrie cérébrale est une méthode d'analyse quantitative des formes.

Deux techniques de base la décomposent :

- D'une part les méthodes d'analyses fondées sur la normalisation spatiale (Voxel Based Morphometry ou VBM). Chaque cerveau va être doté d'un système de coordonnées qui indique une localisation dans un cerveau de référence. On s'intéresse alors à un point (un voxel) pour lequel on analyse sa densité spatiale. Le système de coordonnées va permettre d'effectuer des comparaisons points par points entre les individus. Le système de coordonnées du cerveau étudié est obtenu en le déformant afin de l'ajuster au mieux au cerveau de référence : c'est la normalisation spatiale. [36].

- D'autre part les méthodes d'analyse utilisant les régions d'intérêt (ROI).

Définition de structures anatomiques pertinentes puis comparaison entre sujets via des ROI homologues. On compare soit la forme de la structure, soit la position de points particuliers de cette structure, soit l'organisation entre les structures (position relative de l'une par rapport à l'autre, connexions...). La comparaison se fait structure par structure ; ce système permet une définition précise et reproductible de chaque structure.

Il y a plus de 20ans, Kitagaki et al réalisaient une étude de morphométrie en séparant des volumes en 4 compartiments : ventricules, citernes de la base, scissures sylviennes et ESA supra-sylviens [37]. Ils montraient ainsi des différences morphologiques des structures cérébrales dans l'HCA, avec une augmentation du volume ventriculaire et une diminution des ESA au niveau de la convexité supérieure ainsi qu'un élargissement des ESA médiaux comme la scissure sylvienne comparativement aux autres démences, en particulier la maladie d'Alzheimer.

Cette approche morphométrique sur étude de volumes a ensuite longuement été reprise [37,38].

En 2010, Yamashita et al. ont mené une étude axée sur l'utilisation de la VBM [39]. Par cette technique, ils ont montré une différence significative de l'élargissement des ventricules latéraux et scissures sylviennes et une étroitesse des ESA de la convexité supérieure, des patients atteints d'HCA comparativement au groupe maladie d'Alzheimer et au groupe contrôle. Ils ont confirmé ces différences en comparant des ROI placés dans ces 3 territoires [40].

Enfin, l'analyse morphométrique globale VBM peut jouer un rôle dans le suivi des patients, comme indicateur objectif : une réversibilité de la déformation des ventricules et du volume

des ESA entre l'analyse préopératoire et l'analyse post-opératoire est corrélée à l'amélioration des signes cliniques [42,2].

### **3) TECHNIQUES D'IMAGERIE AVANCÉE**

#### **Imagerie en tenseur de diffusion**

Hattingen et al. ont montré qu'en comparaison à un groupe contrôle, il existait une diffusion moyenne des fibres nerveuses significativement plus élevée chez les sujets HCA au niveau des faisceaux cortico-spinaux periventriculaires et au niveau du corps calleux [43].

#### **Imagerie de flux**

Il existe dans l'HCA une augmentation de l'artefact de flux (Flow Void Phenomen) du LCS dans le V4 et l'aqueduc de Sylvius, consécutivement à un flux de LCS hyperdynamique [44]. En effet, à l'état physiologique il existe un artefact de flux au niveau de l'aqueduc de Sylvius. Dans l'HCA, cet artefact de flux est nettement plus marqué, s'étendant des foramens de Monro au V4. Ce signe se recherche sur les séquences dédiées : coupes axiales en densité protonique et séquences 3D écho de gradient en pondération T2 (CISS, FIESTA)

Enfin, il existe également les séquences vélocimétriques en contraste de phase permettant de quantifier le flux au sein de l'aqueduc. Toutefois les études sont contradictoires, sans valeur seuil consensuelle. L'identification d'un débit de LCS supérieur à 18 mL/min au niveau de l'aqueduc de Sylvius serait un facteur d'évolution favorable après traitement [41].

### **Au total, en imagerie :**

Dans la pratique quotidienne, sont majoritairement utilisés les biomarqueurs 2D présentés ci-dessus, en raison de leur accessibilité et simplicité d'utilisation. Les autres techniques sont trop chronophages et nécessitent des machines dédiées.

Toutefois, les biomarqueurs 2D présentent une efficacité controversée dans la littérature quant à leur utilisation comme critère de jugement pour prédire une réponse positive après traitement [45,46]. Ils sont alors simplement utilisés comme indicateurs diagnostiques.

Cette absence de sensibilité et spécificité consensuelle de ces marqueurs est probablement due au fait qu'ils sont des marqueurs globaux, qui **ne reflètent pas de changement focal** de formes des structures cérébrales, comme il semble être le cas dans l'HCA. En effet, ces marqueurs évaluent par exemple la dilatation des ventricules latéraux **de façon globale**, ce qui est très fréquent dans la population âgée en raison de l'atrophie sous corticale et dans d'autre maladie comme la maladie d'Alzheimer [47,48].

D'autre part, ces marqueurs sont principalement qualitatifs ou semi-quantitatifs, ce qui présente des limites : subjectivité et variabilité inter-observateur.

## VI. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Au terme de l'analyse clinique et radiologique, le diagnostic de l'hydrocéphalie chronique de l'adulte est retenu à ce jour sur la base d'un faisceau d'arguments, établi en 2005 par Relkin et al, servant de recommandations internationales [49].

En l'absence de test totalement sensible et spécifique [50] le diagnostic d'HCA est classé comme « probable », « possible » ou « improbable » selon ces dernières recommandations [49].

Ces critères sont présentés en Annexe 4.

Pour résumer, ils tiennent compte :

- De **l'histoire clinique** (patient de plus de 40ans, début insidieux des symptômes et avec aggravation progressive, pas d'antécédent d'autre cause d'hydrocéphalie secondaire, etc ..)
- De **l'examen clinique** (troubles de la marche associés à des troubles cognitifs et/ou urinaires)
- De **l'imagerie** (principalement les biomarqueurs issus de l'analyse de l'élargissement du système ventriculaire).
- Des **données hydrodynamiques**

## VII. TRAITEMENT

Le traitement de l'hydrocéphalie chronique de l'adulte est chirurgical.

Il consiste majoritairement en la réalisation d'un shunt ayant pour but de dériver le LCS de l'espace craniospinal vers un autre espace anatomique où il peut être réabsorbé [22].

Trois techniques sont possibles, dépendantes des habitudes locales.

L'expérience au CHRU de Lille est de réaliser une dérivation ventriculo-péritonéale (DVP).

Un cathéter proximal est inséré dans un ventricule latéral, un cathéter distal dans la cavité péritonéale. Une valve de dérivation est présente entre les cathéters. Deux types de valves existent : les valves à débit continu et les valves à différentiel de pression (ouverture lorsque la différence de pression entre le ventricule et la cavité péritonéale dépasse un seuil prédéfini, laissant alors le LCS s'écouler à travers le tube).

Les autres méthodes sont la réalisation d'un shunt lombo-péritonéal ou encore d'un shunt ventriculo-atrial (Figure 8).

L'efficacité du traitement est estimée selon les études entre 50 et 90% [17].

Le but recherché étant l'amélioration des symptômes. En 1<sup>er</sup> plan ce sont les troubles de la marche qui bénéficient de la meilleure amélioration dans la littérature.

Bien évidemment, l'existence de comorbidités joue un rôle non insignifiant dans la réponse ou non au traitement par shunt [51].

À noter que le traitement par ventriculocisternostomie endoscopique du 3<sup>ème</sup> ventricule, utilisé dans le traitement de certaines hydrocéphalies (comme les hydrocéphalies secondaires), n'est pas efficace dans l'HCA classique mais présente un intérêt dans les rares cas d'HCA non communicantes décrites dans le 1<sup>er</sup> chapitre [52,84].

*Nota Bene : Selon la conception du mécanisme du shunt, il peut exister certaines sensibilités des valves aux champs magnétiques, comme l'IRM, qui entraîneraient des perturbations du réglage et donc un surdrainage ou à l'inverse un drainage inadéquat. Il convient de se reporter au site web « [www.mrisafety.com](http://www.mrisafety.com) » avant la réalisation d'une IRM chez un patient porteur d'une DVP.*

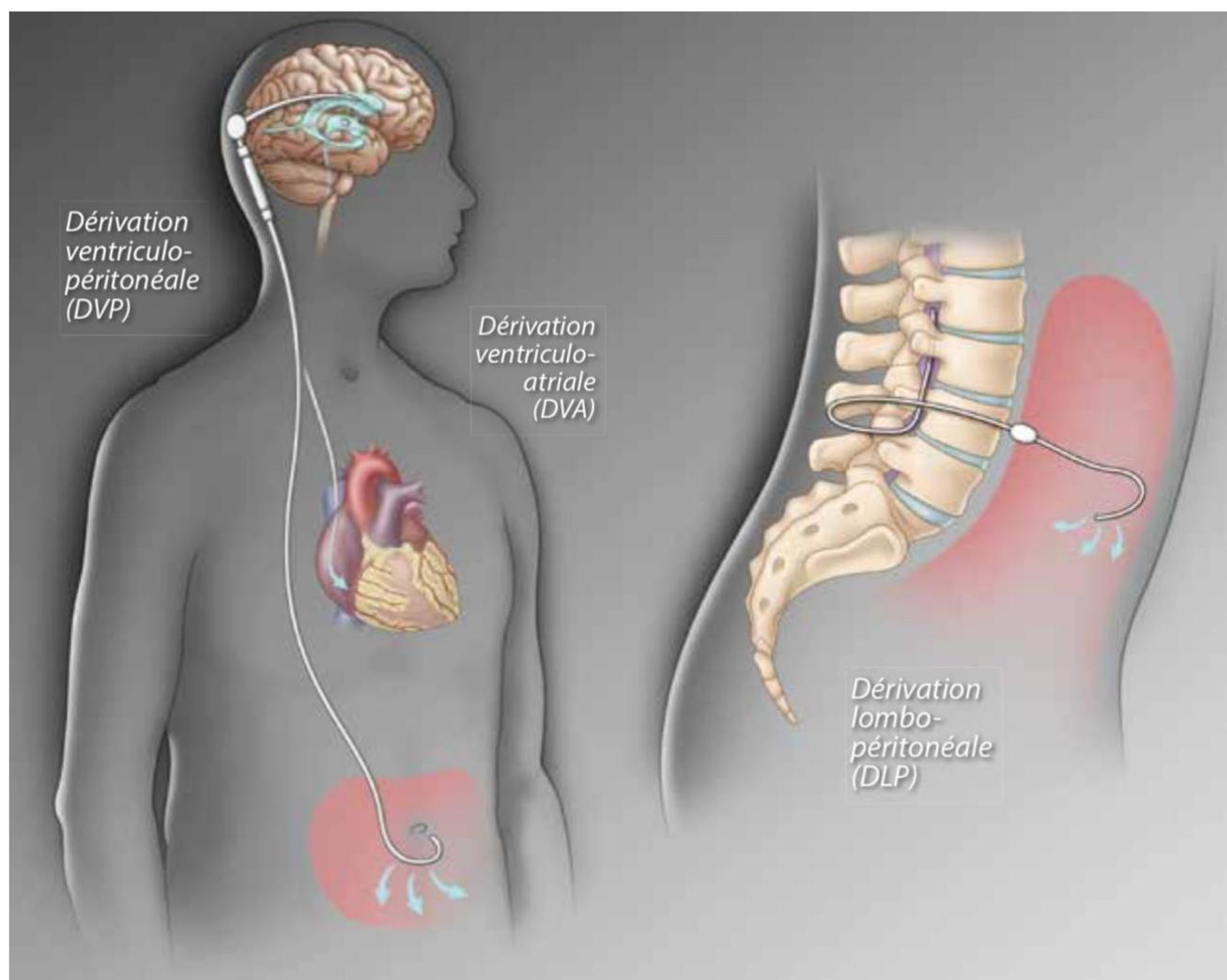


Figure 8 : Illustration des différentes méthodes de shunt ventriculaire. Dérivations ventriculo-péritonéale et ventriculo-atriale (à gauche), dérivation lombo-péritonéale (à droite). *Illustration A.Fasano, Journal of Current Clinical Care, printemps 2018*

## L'ANALYSE DE FORME 3D SURFACIQUE

---

L'analyse de forme bénéficie depuis quelques années d'un intérêt croissant de la neuro-imagerie (neuroradiologues, neurophysiciens et ingénieurs d'imagerie), en particulier avec l'avènement de la VBM.

En effet, **l'analyse de forme permet de mettre en évidence des différences morphologiques fines et précises, régionales, sur une structure donnée, entre un sujet sain et un sujet atteint de telle ou telle pathologie** [53].

Cette approche se différencie de la morphométrie cérébrale globale ou de la volumétrie globale, jusqu'ici plus répandus, qui s'intéressent à des volumes globaux, sans différencier d'éventuelles variations morphologiques sur telle ou telle zone d'une structure cérébrale [54]. L'analyse de forme est donc potentiellement plus sensible et spécifique que la morphométrie cérébrale globale (qui peut par exemple être prise en défaut dans certaines pathologies où il existe une compensation de l'atrophie de certaines structures par une hypertrophie d'autres structures et donc in fine aucune différence mise en évidence).

Cette méthode d'analyse a déjà été utilisée et validée dans plusieurs études, comme dans l'analyse de forme des hippocampes chez les patients schizophrènes ou encore l'analyse de forme des noyaux accumbens dans la maladie de Parkinson [55-58].

Nous utilisons dans notre étude une analyse de forme selon la **méthodologie SPHARM-PDM** (Spherical Harmonic Point Distribution Model). Cet outil crée des modèles basés sur de la correspondance de points échantillonnés, pour effectuer une analyse statistique structurelle de formes 3D [53].

Le principe de base de l'analyse de forme SPHARM-PDM est le suivant : après avoir réalisé une segmentation binaire d'une structure cérébrale unique, cette segmentation est convertie en une description sphérique d'harmoniques correspondante (SPHARM : SPherical HARMonic), qui est ensuite échantillonnée dans des surfaces triangulées (SPHARM-PDM). Cette même procédure est répétée pour chaque patient.

Après mise à l'échelle et alignement des structures étudiées (exemple : ventricules), des déformations surfaciques par rapport à la structure moyenne (« template », préalablement créée) sont obtenues, modélisées sous forme d'une cartographie de couleur sur la structure modèle moyenne, selon les valeurs statistiques de  $p$ . [59].

Il existe un prérequis indispensable à cette technique : avoir une topologie globalement sphérique de la structure étudiée. En effet, l'analyse consiste à déformer une sphère pour venir épouser les formes de la structure d'intérêt, et vice versa. Il ne faut donc pas que cette dernière présente de multiples angulations, auquel cas la déformation d'une sphère ne pourra pas s'ajuster à la forme de cette structure.

**Pour illustrer en détail cette analyse de forme selon la technique SPHARM-PDM, nous allons dès lors expliquer les différentes étapes conduites lors de notre analyse de forme des ventricules latéraux.**

---

*Nota Bene : Petit point historique : L'une des premières études de VBM qui a attiré l'attention du grand public était portée sur l'analyse des hippocampes chez les conducteurs de taxi à Londres. L'analyse VBM a montré que l'hippocampe postérieur était en moyenne plus large par rapport aux sujets témoins tandis que l'hippocampe antérieur était plus petit. Les chauffeurs de taxi ayant besoin de compétences en navigation spatiale, les scientifiques ont associé cette partie de l'hippocampe à cette compétence spécifique. Également, il est suggéré qu'il existe une capacité de changement focal de la plasticité cérébrale de l'humain adulte en réponse aux exigences environnementales [82].*

## ✚ SEGMENTATION

### = Segmentation 2D d'un ventricule latéral (Figure 9)

Nous réalisons une segmentation binaire automatique de chaque ventricule latéral à partir de la séquence 3D en pondération T1, ajustée par des corrections manuelles, dans les trois plans de l'espace.

Pour se faire, nous utilisons le progiciel *Freesurfer*. Il s'agit d'un progiciel gratuit, de visualisation et d'analyse des structures en neuro-imagerie, développé au Athinoula A.Martinos Center for Biomedical Imaging (v6.0 ; <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>)

Les détails techniques de la segmentation volumétrique ont été décrits par Fischl [60]. En bref, la surface d'intérêt (le ventricule) est différenciée du reste des structures intracrâniennes selon un code couleur unique.

La qualité des segmentations est vérifiée visuellement, et nous nous attachons à faire des corrections manuelles afin de s'assurer que chaque voxel du ventricule soit colorié, sans qu'il n'y ait d'espace vide restant au sein du ventricule, et de réaliser autant que possible un lissage de la surface périphérique. Cet aspect est important afin de s'assurer de la topologie sphérique de la segmentation.

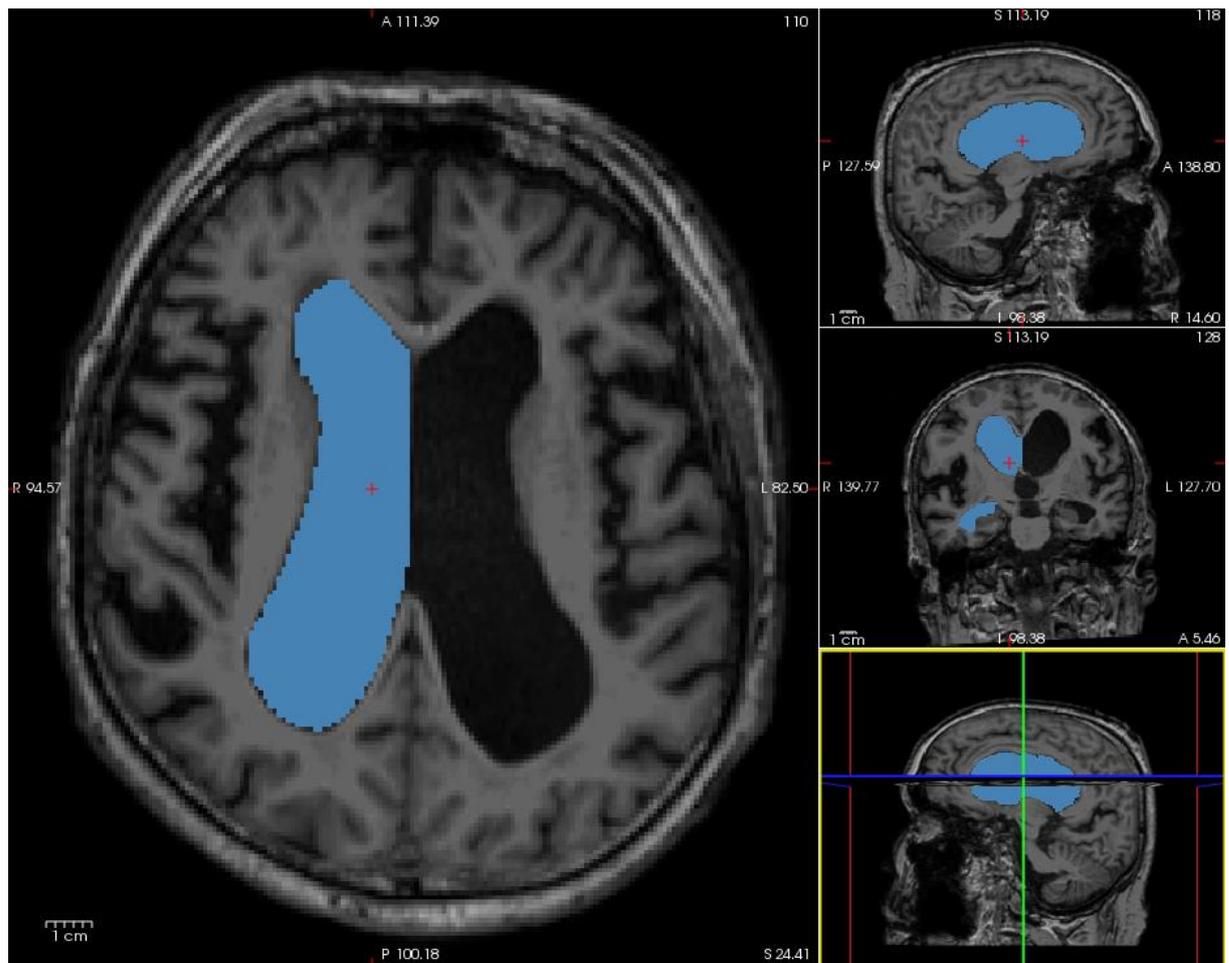


Figure 9 : Illustration de la segmentation binaire 2D chez un patient de l'étude.

Segmentation d'un ventricule latéral droit, qui est séparé des autres structures cérébrales par un code couleur unique (bleu). On s'assure dans les 3 plans de l'espace qu'aucun voxel à l'intérieur du ventricule ne soit resté vide de la couleur bleue.

## ✚ MODELISATION SPHARM-PDM

L'analyse de forme est réalisée selon le modèle SPHARM-PDM à l'aide du logiciel 3D Slicer. 3D Slicer est un logiciel gratuit, en accès libre, destiné aux cliniciens et scientifiques ( <http://www.slicer.org> ), servant à visualiser et analyser les images médicales [61].

### ❖ Étape n°1 = Création du volume 3D du ventricule

À partir de la segmentation 2D du ventricule latéral, création de son volume 3D. La surface de l'image 3D apparaît en « bloc », en « marches d'escaliers », car elle représente les délimitations avec les voxels d'origine, liées à l'épaisseur de coupe (Figure 10) [59].

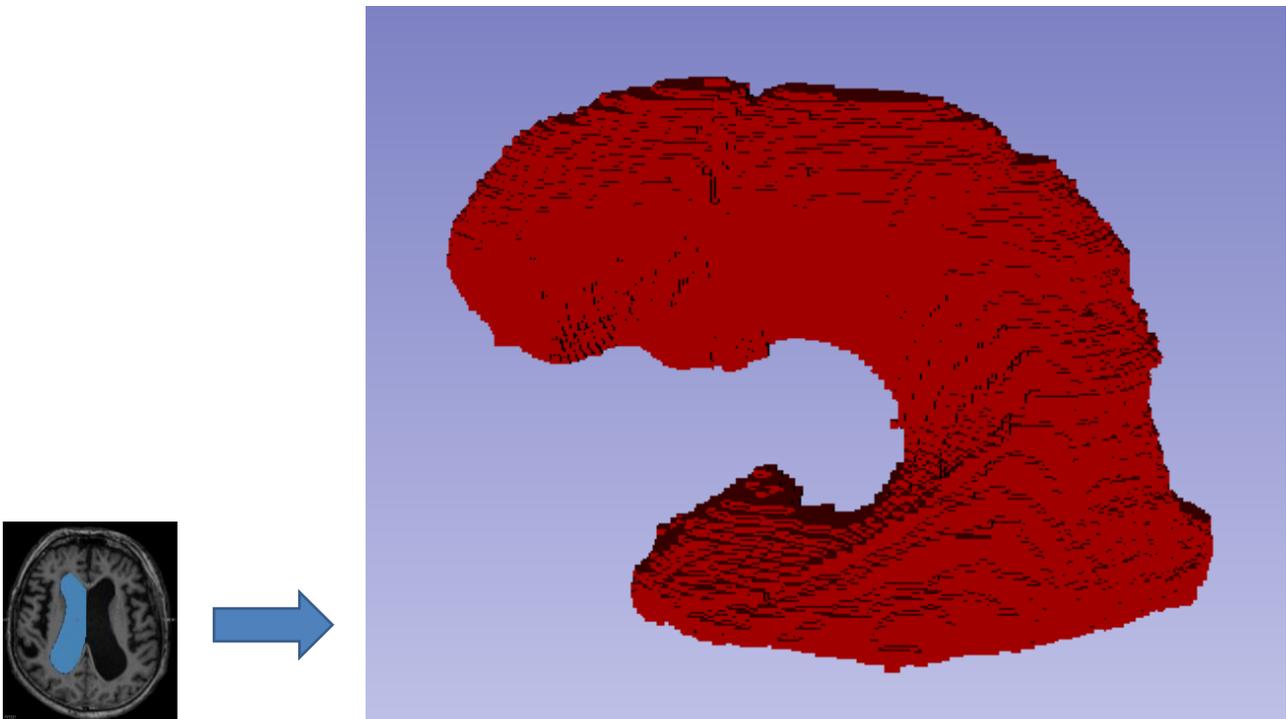


Figure 10 : Volume 3D crée à partir de la segmentation 2D du ventricule latéral droit.

## ❖ Étape n°2 = Maillage de surface en paramétrisation sphérique

Cette étape consiste en la création d'une cartographie sphérique de l'image 3D du ventricule, sur une sphère unitaire. **Toutes les données surfaciques du ventricule sont cartographiées sur cette sphère** (Figure 11).

La sphère présente une subdivision icosaédrique de 10, lui permettant d'avoir plusieurs milliers de points (ce qui permet d'obtenir par la suite une surface finale beaucoup plus lisse et précise que s'il y avait moins de subdivision icosaédrique, cf figure 12). Chaque point de la sphère a des paramètres attributés, correspondant à un point de surface du ventricule latéral.

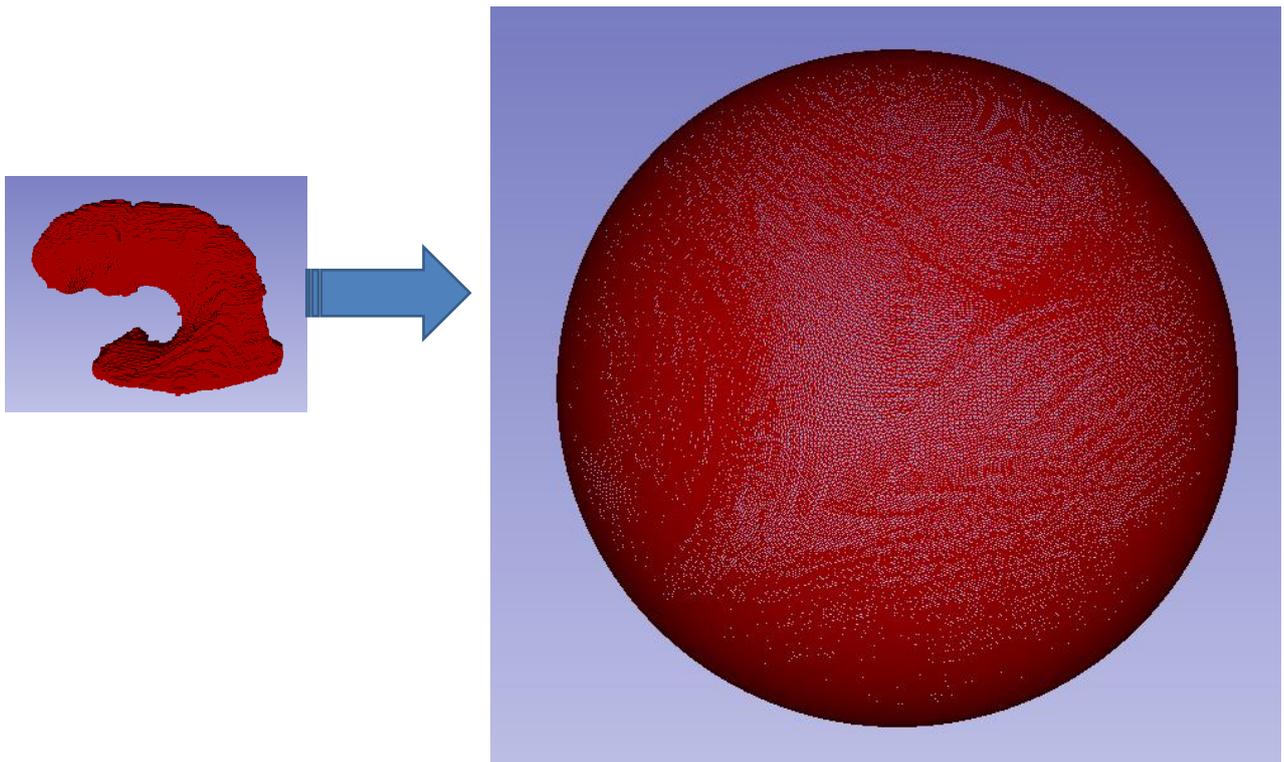


Figure 11 : Étape de paramétrisation sphérique. L'image 3D du ventricule latéral issue de la segmentation est cartographiée sur une sphère unitaire, constituée de plusieurs milliers de points.

Pour bien comprendre, de façon générale, un maillage de surface correspond une modélisation géométrique d'une surface par des éléments proportionnés bien définis.

Un maillage est défini par :

- Les points le constituant, caractérisés par leurs coordonnées
- Les cellules, constituant les polytopes reliant n de ces points.

[Ici, le maillage réalisé est un découpage en icosaèdres (géométrie des cellules)].

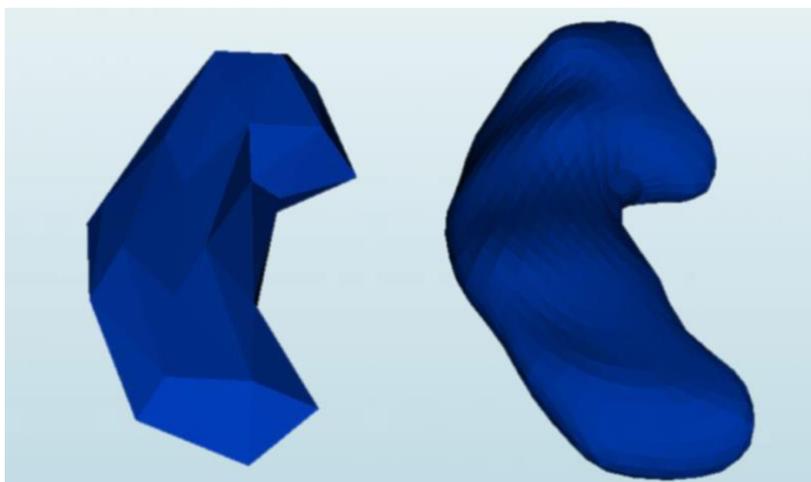


Figure 12 : Davantage de subdivisions icosaédriques permet secondairement un maillage de surface plus précis. Exemple du rendu avec cette surface, avec à gauche l'image obtenue après paramétrage sur une sphère avec 2 subdivisions icosaédriques et à droite 10 subdivisions. L'image de droite apparait beaucoup plus précise. *Illustrations L.Pascal, SPHARM-PDM User Tutorial*

### ❖ Étape n°3 = Création de l'image de sortie paramétrée, SPHARM-PDM

À partir de la cartographie sphérique du ventricule :

- Création d'une description mathématique en harmoniques sphériques des composants de la sphère, de chaque point de la sphère (SPHARM). C'est-à-dire qu'à chaque point de la sphère est associé une donnée chiffrée, en particulier un vecteur de déformation.
- Cette description est ensuite échantillonnée dans des surfaces triangulées (SPHARM-PDM).

On obtient alors l'image de sortie du ventricule, qui est une surface lissée de celui-ci, obtenue à partir de la déformation de la sphère (Figure 13).

SPHARM permet ainsi une représentation de forme à échelle lisse et précise.

Note Bene : la paramétrisation appropriée des points d'une description de surface est un problème clé pour la recherche de correspondance, ainsi que pour une représentation SPHARM efficace.

Chaque point  $i$  sur la surface doit se voir attribuer un vecteur de paramètres  $(\theta_i, \phi_i)$  qui sont situés sur la sphère unitaire. Une distribution homogène dans l'espace des paramètres est essentielle pour une décomposition efficace de la surface en coefficients SPHARM.

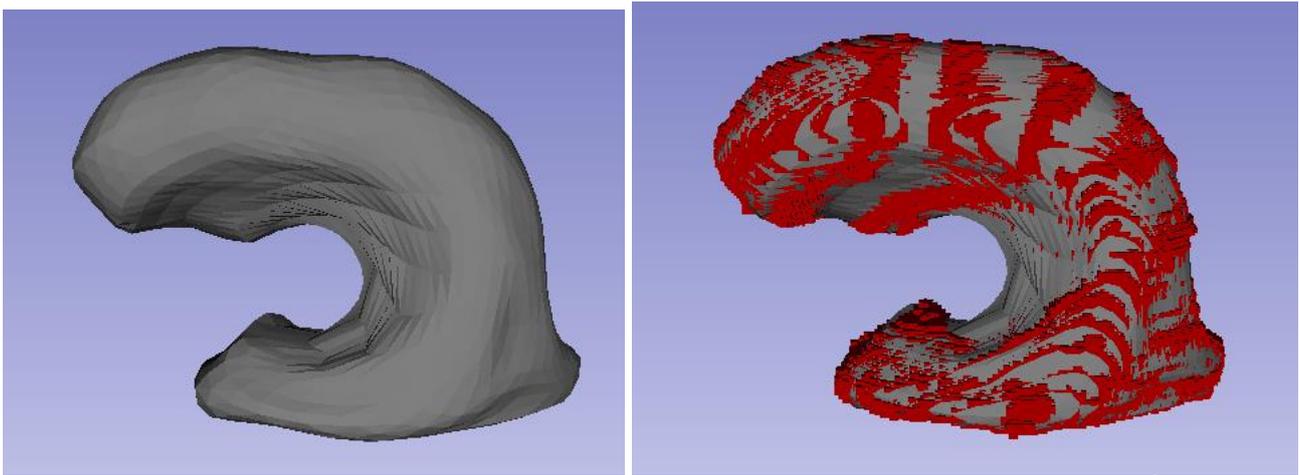


Figure 13 : Image de sortie SPHARM-PDM du ventricule après paramétrisation. À gauche, image SPHARM-PDM du ventricule latéral, obtenue après déformation de la sphère et inclusion de l'ensemble des données mathématiques. À droite, comparaison entre l'image 3D volumétrique initiale (rouge) et l'image de sortie SPHARM-PDM qui est une surface (grise). On se rend compte comment l'image finale représente la géométrie de la structure, sans les irrégularités de la forme 3D issue de la segmentation (mais aucune perte de données car toutes les coordonnées de surface sont incluses dans chaque point de la sphère)

## ✚ MISE À L'ECHELLE ET ALIGNEMENT

Les précédentes étapes de segmentations et modélisations SPHARM-PDM sont réalisées pour chaque patient de l'étude.

À l'issue, comme chaque patient présente un ventricule différent, pour pouvoir les comparer, il faut réaliser une mise à l'échelle et un alignement de ceux-ci, permettant d'établir des correspondances entre les surfaces.

Pour se faire, on crée un modèle de ventricule moyen (« template »), calculé en faisant la moyenne des coordonnées 3D de l'ensemble des ventricules (Figure 14).

L'alignement est réalisé en utilisant un système rigide, « Procruste », ou analyse procustéenne, par rapport au modèle moyen des ventricules [62].

Après cette étape, des **points de surface identiques** sur les **différents ventricules** possèdent la **même paramétrisation**, c'est-à-dire les mêmes coordonnées (Figure 15).

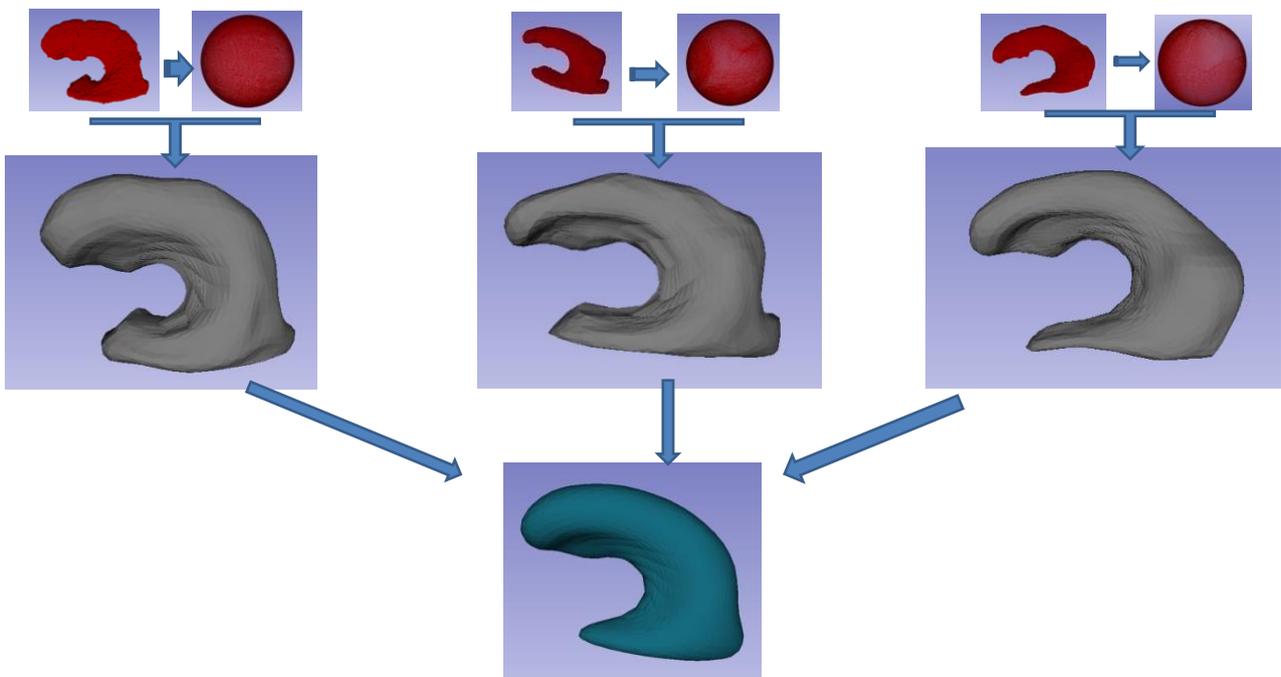


Figure 14 : Création du ventricule moyen (Template)

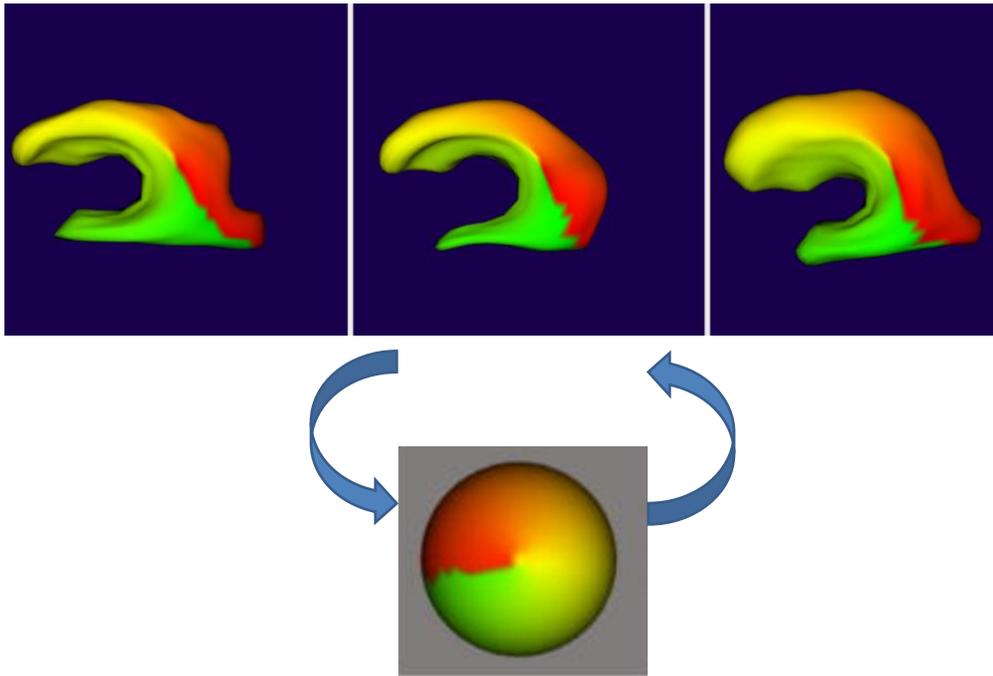


Figure 15 : Représentation de la correspondance des paramétrisations. Les images SPHARM-PDM de sorties du ventricule latéral droit de 3 patients différents sont exposées, avec une représentation des coordonnées  $\Phi$ . Malgré des différences de forme des ventricules, on se rend bien compte de la correspondance des informations contenues dans la paramétrisations.

Chaque aire colorée équivalente représente la même correspondance de coordonnées  $\Phi$ .

*Nota bene : En statistiques, l'analyse procustéenne est une technique pour comparer des formes. Elle est utilisée pour déformer un objet afin de le rendre autant que faire se peut semblable à une référence (potentiellement arbitraire), ne laissant apparaître entre l'objet et la référence que les différences que les transformations autorisées (rotation, translation et mise à l'échelle) n'ont pu gommer. La déformation supprime les différences qui ne sont pas dues à la forme intrinsèque de l'objet (mais par exemple à un biais introduit lors de l'acquisition des données). Celles qui subsistent sont considérées objectives, et permettent d'évaluer le degré de ressemblance entre l'objet et la référence.*

## ✚ **VERS LES COMPARAISONS & CORRÉLATIONS**

Pour chaque ventricule de chaque sujet, à chaque point est associé une mesure chiffrée décrivant la forme du ventricule, qui correspond à la distance entre la surface du ventricule du patient et le template.

C'est cette mesure chiffrée qu'on utilise pour faire les statistiques.

# ETUDE

---

## JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE ET OBJECTIF

À ce stade, nous avons compris que :

- L'hydrocéphalie chronique de l'adulte est une maladie fréquente mais sous-diagnostiquée, en raison de critères diagnostiques variés, sans gold standard.  
**=> Il s'agit d'un problème de santé publique justifiant qu'il faut continuer de s'y intéresser, d'autant plus que le traitement neurochirurgical par shunt existe et s'avère efficace**
  
- Parmi les tests diagnostiques, le test de perfusion lombaire, lorsque pratiqué par un neurochirurgien expérimenté, présente des résultats de sensibilité et VPP élevés, particulièrement grâce au calcul de l'indice de résistance qui marque le diagnostic d'HCA au-delà de 12mmHg/ml/min. Par contre, il s'agit d'un test diagnostique invasif.  
**=> Le test de perfusion lombaire peut servir de test de référence dans les études sur l'HCA.**
  
- La physiopathologie reste imparfaitement élucidée, avec plusieurs hypothèses de pathogénèse.  
**=> Il convient de continuer à explorer des modèles pour mieux comprendre cette maladie. L'analyse de forme régionale des structures cérébrales impliquées dans l'HCA pourrait s'avérer très informative.**

- Les biomarqueurs radiologiques actuellement utilisés sont principalement 2D et qualitatifs. De plus, ils présentent une prédictivité controversée en tant que critères de jugement pour cette maladie.

**=> Il convient donc de trouver de nouveaux biomarqueurs objectifs et reproductibles, avec des résultats de sensibilité et spécificité plus élevés.**

- L'analyse de forme, nouvelle technique d'évaluation en neuro-imagerie, présente l'intérêt de révéler les différences morphologiques fines, précises, régionales d'une structure donnée, entre un sujet sain et pathologique. Ainsi, dans une population de sujets présentant une ventriculomégalie (la ventriculomégalie pouvant être observée de base lors du vieillissement ou à l'état pathologique dans diverses maladies comme la maladie d'Alzheimer, l'HCA etc) l'analyse de forme pourrait identifier des zones spécifiques à l'HCA

**=> Il apparaît ainsi justifié d'utiliser cette technique d'imagerie (1) pour avancer dans la compréhension de la physiopathologie de l'HCA, (2) et pour devenir un biomarqueur sensible et spécifique de l'HCA**

**L'objectif de notre étude était de rechercher des corrélations entre les déformations régionales des ventricules latéraux dans l'hydrocéphalie chronique de l'adulte et les marqueurs dérivés des mesures de pression intracrânienne (PIC) lors du test de perfusion lombaire.**

## MATERIELS ET METHODES

L'étude a été approuvée par « The Institutional ethics Review Board (IRB) ».

Un consentement écrit était recueilli pour chaque patient.

L'étude présentée est une analyse rétrospective sur des données acquises de façon prospective.

### ❖ **Population**

Les patients étaient sélectionnés à partir d'une cohorte multicentrique de malades souffrant d'hydrocéphalie chronique de l'adulte, grâce à un programme hospitalier de recherche clinique inter-régionale (Approbation IRB N° ID 2011-A01633-38).

De Janvier 2016 à Août 2019, tout patient présentant des troubles cognitifs, des troubles de la marche et/ou des troubles urinaires, en association avec une ventriculomégalie définie en imagerie cérébrale par un index d'Evans  $> 0.3$ , était adressé à un neurochirurgien expert. L'évaluation initiale répertoriait les antécédents médicaux (symptômes, durée, comorbidités, traitements) et un examen clinique était réalisé avec évaluation de la marche comprenant un test de marche et évaluation cognitive comprenant un « Mini-Mental State Examination (MMSE) ».

Durant la période d'inclusion, les patients qui remplissaient les critères cliniques et imagerie d'HCA bénéficiaient ensuite d'une IRM encéphalique 3 Tesla puis d'un test de perfusion lombaire. Enfin, un traitement chirurgical était réalisé.

Le standard de référence pour le diagnostic d'HCA était basé sur les recommandations internationales Américaines de 2005 de Relkin (déjà présentées dans l'introduction), et servait aux critères d'inclusion de notre population d'étude (Tableau 2) [49].

Âge > 40 ans
Symptomatologie évoluant depuis > 6 mois
Coexistence de troubles de la marche et troubles cognitifs et/ou troubles urinaires
Dilatation ventriculaire avec Index d'Evans > 0.3
Exclusion d'un diagnostic différentiel plus probable et d'une l'hydrocéphalie secondaire certaine
Absence d'obstacle sur le système ventriculaire en IRM
Réponse clinique positive à la ponction lombaire déplétive et/ou au traitement chirurgical

Tableau 2 : Critères d'inclusion de notre population de malades atteints d'HCA.

#### ❖ Paramètres d'acquisition IRM

Tous les examens étaient réalisés sur une même machine IRM 3 Tesla (Philips, Ingenia, Philips Medical Systems, Best, the Netherlands).

Le protocole incluait une séquence 3D en pondération T1 Turbo Field Echo (coupes sagittales ; temps de répétition : 9,8 ms ; temps d'écho : 4,6 ms ; Angle de bascule : 8° ; Épaisseur de coupes : 0,9 mm ; Matrice : 228x220 ; Champ de vue : 200mmx238mm ; Temps d'acquisition : 6min11sec).

#### ❖ Analyse IRM conventionnelle 2D

Toutes les séquences 3D en pondération T1 ont été examinées par un neuroradiologue expert (11 ans d'expérience), aveugle des données cliniques et des mesures de pressions intracrâniennes. L'indice d'Evans était défini comme le rapport entre la largeur maximale des cornes frontales des ventricules latéraux et le diamètre interne maximal du crâne sur les coupes transversales [46]. L'angle calleux était mesuré sur un plan coronal

perpendiculaire au plan de la commissure antérieure-commissure postérieure, au niveau de la commissure postérieure (angle entre les parois supérieures des ventricules latéraux).

### ❖ **Analyse de forme 3D**

Une analyse de forme 3D selon la technique SPHARM-PDM était réalisée pour chaque patient, selon les explications décrites dans le chapitre précédent. Celle-ci est résumée Figure 16.

### ❖ **Test de perfusion lombaire**

Un test de perfusion lombaire selon la technique traditionnelle à débit constant décrite par Katzman et Hussey [63] était réalisé chez chaque patient.

Pour cette étude, une aiguille spinale de 18 Gauges était insérée entre les vertèbres lombaires L3/L4 ou L4/L5 chez un patient installé en décubitus latéral, et était utilisée pour les mesures de pression et la perfusion de liquide.

Cette aiguille était connectée à un robinet à 3 voies. Celui-ci était relié d'une part à une seringue électrique de sérum physiologique de 50mL, d'autre part à un capteur de pression, relié à un dispositif d'enregistrement : moniteur de pression (Philipps ®) et à un ordinateur avec le logiciel ICM + [64].

Le débit de perfusion était de 1,5 ml / min. Le début de la perfusion était initié après l'enregistrement de base (5 min), tandis que la fin de la perfusion était signalée par l'obtention d'un plateau des mesures de pressions intracrâniennes à l'état d'équilibre.

Pour l'objectif de l'étude, la PIC de base, l'indice de résistance à l'écoulement du LCS et la PIC au plateau ont été enregistrés.

## ❖ Analyses statistiques

Les données quantitatives sont décrites en médiane et en intervalle inter-quartile (IQR). La distribution de toutes les variables a été testé pour la normalité avec le test de Shapiro-Wilk.

Les corrélations de l'analyse de forme avec les mesures issues des tests d'infusion lombaire ont été testées, en calculant des coefficients de corrélation de Spearman non paramétriques ( $\rho$ ). Une valeur  $p$  inférieure à 0,05 indiquait une différence statistiquement significative. Les corrélations entre index d'Evans – Angle calleux et les mesures issues des tests d'infusion lombaire ont également été testées selon les mêmes modalités statistiques. Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)

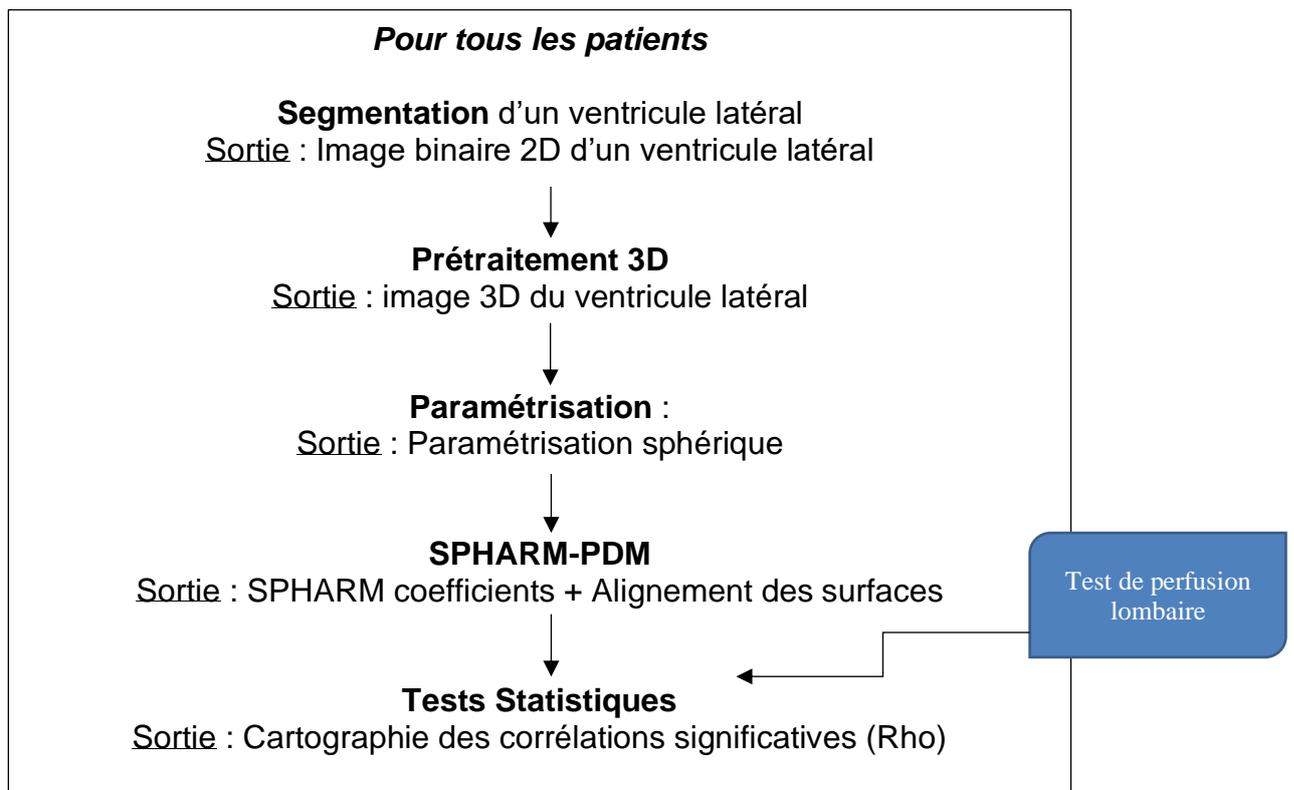


Figure 16 : Plan de conduite de l'analyse de forme SPHARM-PDM, de la segmentation des ventricules latéraux aux analyses statistiques

## **RÉSULTATS**

### 1) Population

Quatre-vingt-dix-huit patients répondaient aux critères d'inclusion lors de la période de l'étude. Lors des étapes d'analyse de forme, nous avons déploré une impossibilité de mener à son terme le post-traitement chez vingt-deux patients.

La population d'étude finale pour l'analyse était donc de soixante-seize patients (54 hommes [71%] et 22 femmes [29%]). L'âge médian était de 73.2 ans [68.8 – 79.0].

### 2) Test de perfusion lombaire

Les résultats obtenus lors des tests de perfusion lombaire étaient les suivants, et concordant avec les données de la littérature [65].

La pression intracrânienne de base était de 11.6 [9.1 – 13.3] mmHg.

L'indice de résistance était de 13.8 [10.0 – 19.0] mmHg/ml/min.

La pression intracrânienne de plateau était de 34 [27 – 46.5] mmHg.

3) Résultats des tests de corrélation entre l'analyse de forme des ventricules et les mesures issues des tests de perfusion lombaire

a. Résultats des tests de corrélation entre l'analyse de forme des ventricules latéraux et les mesures d'indices de résistances (IR)

Les résultats sont exposés Figure 17.

Ils sont présentés grâce à une carte de couleurs indexée sur les valeurs de  $p$ , le tout modélisé sur une surface moyenne des ventricules latéraux.

Sur la carte, les corrélations les plus significatives ( $p < 0,001$ ) sont représentées en rouge, les corrélations significatives ( $0,01 > p > 0,05$ ) en rouge atténué, et les corrélations non significatives en gris.

L'analyse de forme révèle des corrélations significatives de variations de forme dans certaines zones des ventricules latéraux avec les IR.

Ces déformations intéressent principalement les cornes temporales, et à un moindre degré les cornes frontales.

Ces zones de corrélations significatives sont associées à des coefficients de corrélation positifs, qui allaient de +0.22 à +0.37. Ceci témoigne que les déformations ventriculaires des régions temporales et frontales de malades atteints d'HCA se font dans le sens du gain de volume.

Cela suggère que les déformations liées à l'HCA sont un gain de volume prédominant au niveau des cornes temporales et des cornes frontales des ventricules latéraux, plutôt qu'au niveau des régions pariétales ou encore des cornes occipitales.

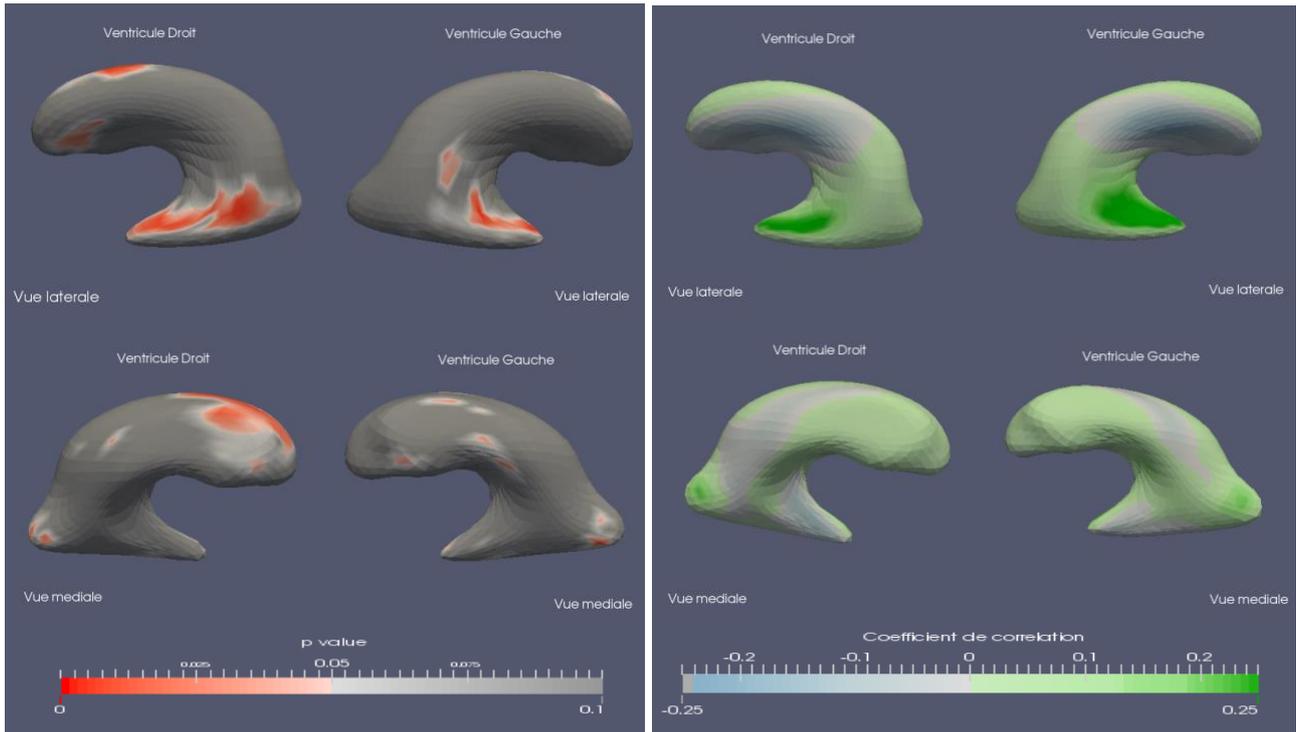


Figure 17 : Résultats des tests de corrélation entre l'analyse de forme des ventricules et les indices de résistance du test de perfusion.

Cartographie des valeurs de  $p$  (à gauche) et des coefficients de corrélations de Spearman (à droite) représentés sur une surface moyenne de la population (template). Les indices de résistance étaient significativement corrélés avec des variations de forme des cornes temporales et des cornes frontales des ventricules latéraux (à gauche). Dans ces zones les coefficients de corrélations (Rho) étaient compris entre 0.22 et 0.37 (à droite).

## **b. Résultats des tests de corrélation entre l'analyse de forme des ventricules latéraux et les valeurs de pressions intracrâniennes de base (PIC de base)**

Les résultats sont présentés Figure 18, selon les mêmes critères de représentations et d'échelles.

L'analyse de forme révèle des zones de déformations significativement corrélées avec les mesures de PIC de base intéressant les corps des ventricules latéraux.

Ces corrélations sont associées avec des coefficients de corrélation négatifs, compris entre -0.33 et -0.22, témoignant d'une perte de volume.

Cela témoigne qu'en contrebalance au gain de volume des cornes frontales et temporales dans l'HCA objectivée lors des corrélations avec les indices de résistance, plus la pression intracrânienne de base est élevée plus il existerait une perte de volume intéressant les corps de ventricules latéraux, pouvant faire suggérer un mécanisme adaptatif de la répartition des formes des ventricules latéraux pour essayer de stabiliser la pression intracrânienne.

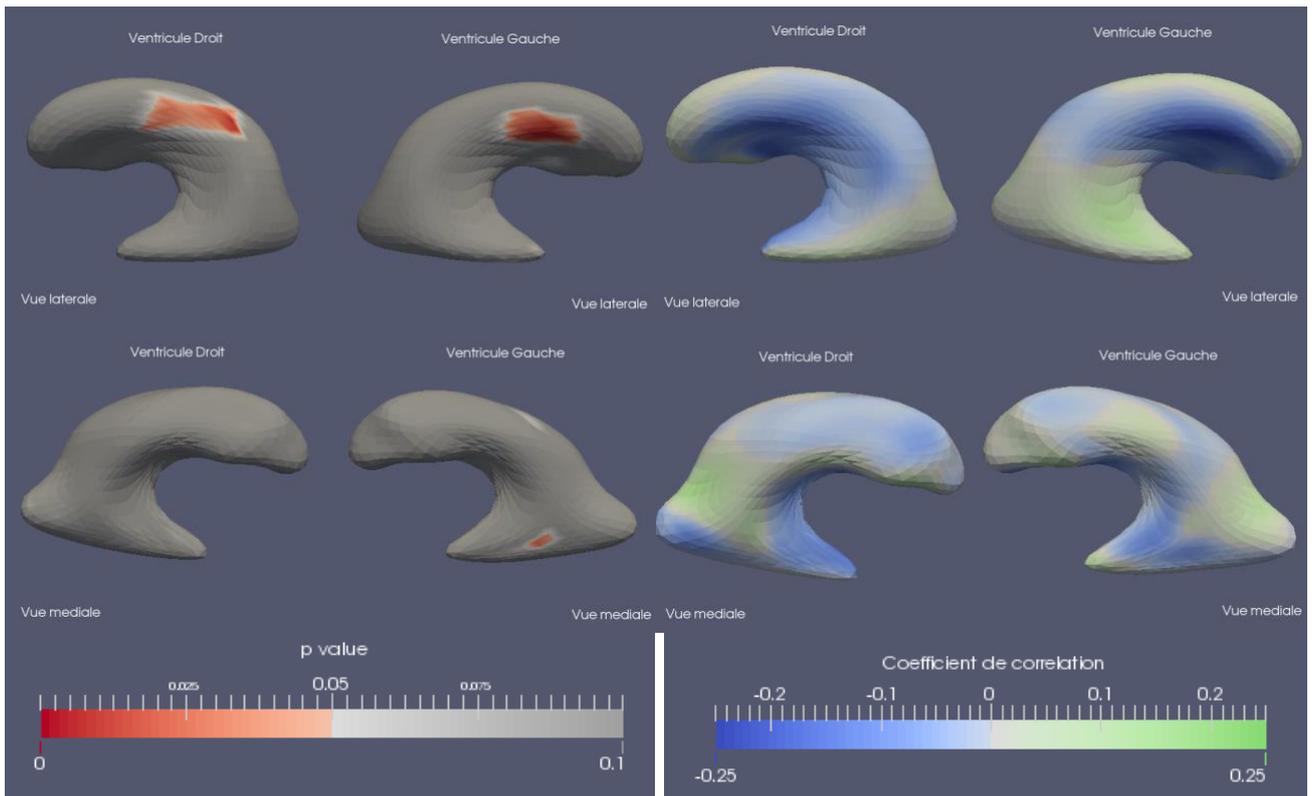


Figure 18 : Résultats des tests de corrélation entre l'analyse de forme des ventricules et les pressions intracrâniennes de base du test de perfusion.

Cartographie des valeurs de  $p$  (à gauche) et des coefficients de corrélations de Spearman (à droite) représentés sur une surface moyenne de la population (template). Les PIC de base étaient significativement corrélées avec des variations de forme des corps des ventricules latéraux (à gauche). Dans ces zones les coefficients de corrélations (Rho) étaient négatifs, compris entre -0.33 et -0.22 (à droite).

### **c. Résultats des tests de corrélation entre l'analyse de forme des ventricules latéraux et les pressions intracrâniennes au plateau**

Les résultats sont exposés Figure 19.

Une analogie est retrouvée avec les précédents résultats concernant les corrélations avec les PIC de base.

En effet, après infusion du sérum, les PIC au plateau sont obtenues, et les tests de corrélation montrent une déformation significative selon les variations de PIC au plateau au niveau des corps des ventricules latéraux.

Figure 19 : .....

---- A FAIRE ---- (attente réouverture CI2C – fermeture cause confinement)

#### 4) Corrélations entre les biomarqueurs 2D classiques et les mesures du test de perfusion lombaire

Les mesures obtenues dans notre population concernant l'index d'Evans et les angles calleux étaient les suivantes :

La médiane [IQR] des Index d'Evans était de 0.39 [0.37 – 0.43].

La médiane [IQR] des Angles Calleux était de 62.2 [53.9 – 75.7].

Les résultats des tests de corrélations entre angle calleux, index d'Evans et les mesures d'IR, PIC de base, PIC au plateau réalisées lors des tests de perfusion lombaire sont présentés Tableau 3.

Aucune corrélation significative n'était retrouvée dans notre étude entre les valeurs des index de résistance et les biomarqueurs conventionnels en imageries que soit l'index d'Evans ( $p = 0.485$ ) et l'angle calleux ( $p = 0.086$ ).

En revanche, les mesures d'angle calleux étaient significativement corrélées aux PIC au plateau ( $p = 0.014$ ). Il s'agissait de l'unique paramètre dérivé des tests de perfusion lombaire significativement corrélé avec les biomarqueurs 2D testés (angles calleux et index d'Evans) dans notre étude.

	PIC de base		PIC au plateau		Indices de Résistance	
	rho	P value	rho	P value	rho	P value
<b>Index d'Evans</b>	0.15	0.192	-0.01	0.932	0.08	0.485
<b>Angle calleux</b>	0.03	0.802	-0.28	0.014	0.20	0.086

Tableau 3 : Corrélations entre l'Index d'Evans, l'angle calleux et les mesures du test de perfusion lombaire. Il existe une corrélation significative entre l'angle calleux et les mesures de PIC au plateau ( $p = 0.014$ ). En revanche, pas de corrélation significative des angles calleux et index d'Evans avec les mesures d'index de résistance dans notre étude.

## DISCUSSION

L'analyse de forme 3D des ventricules latéraux, dans une population de patients atteints d'une **hydrocéphalie chronique de l'adulte**, a permis de mettre en évidence des **déformations régionales des ventricules** liées aux variations des paramètres du test d'infusion lombaire.

### 1) **Analyse des résultats**

À notre connaissance, il s'agissait de la première étude utilisant une méthode d'analyse de forme pour évaluer la déformation des ventricules latéraux chez les patients présentant une HCA. Cette méthode d'analyse se différencie des outils diagnostics actuels en imagerie.

Jusqu'ici, quelques études s'étaient penchées sur la relation entre les variations de taille des ventricules au travers des biomarqueurs classiques 2D et les mesures des tests de perfusion lombaire, avec des résultats discordants.

Récemment, Otero-Rodriguez et al. ont montré qu'un indice de résistance élevé ( $> 12$  mmHg/ml/min) était significativement associé à une diminution des valeurs des angles calleux. En effet, quand l'indice de résistance était  $> 12$  mmHg/ml/min, il était mesuré une moyenne des angle calleux à  $86,36^\circ \pm 19,48^\circ$ , alors qu'ils passaient à  $99,51^\circ \pm 19,52^\circ$  lorsque les IR étaient  $< 12$  mmHg/ml/min. L'association DESH + angle calleux  $< 90,6^\circ$  était même associée à une VPP de 100% avec un IR  $> 12$  mmHg/ml/min. En revanche aucune différence significative n'était retrouvée avec les Index d'Evans [69].

La fiabilité de ces biomarqueurs 2D classiques pour prédire une réponse positive après traitement par shunt est controversée dans la littérature, avec multiples études contradictoires [29,33,65,66,67,74]. Pour exemple, l'étude menée par Luikuku et al. sur une cohorte de 284 patients ne retrouvait aucun facteur prédictif significatif de réponse positive au traitement parmi les différents biomarqueurs 2D usuels testés [68].

Ainsi, ces biomarqueurs peuvent servir d'indicateurs diagnostics mais ne permettent pas d'exclure un patient d'une chirurgie de shunt en raison d'une faible VPN [45].

Dans notre étude, l'index d'Evans et l'angle calleux n'étaient pas significativement corrélés avec les mesures d'indice de résistance.

**À l'inverse, l'analyse de forme des ventricules latéraux révélait des déformations régionales spécifiques sur les ventricules latéraux en fonction des variations hémodynamiques.**

En premier lieu, on retenait une expansion des cornes temporales en corrélation avec les variations d'indice de résistance du LCS. Cette observation est en accord avec des études antérieures dans lesquelles l'élargissement des cornes temporales évalué qualitativement était associé avec des résistances plus élevées [69] ou encore comme bon critère de jugement de réponse positif après traitement par shunt ventriculo-péritonéal [33,46].

À un moindre degré, on retenait également une déformation par expansion au niveau des cornes frontales, comme pouvait le suggérer des études antérieures utilisant une analyse volumétrique basée sur l'analyse de séquences 3D en pondération T2.

Enfin, la PIC de base était significativement négativement corrélée avec d'autres déformations, cette fois au niveau des corps des ventricules latéraux, confirmé par des déformations similaires obtenues après infusion lombaire et corrélation avec les PIC au plateau.

Ceci suggère qu'il semble exister un mécanisme adaptatif sur les ventricules latéraux, où en réponse au gain de volume des cornes temporales et frontales il existerait une perte de volume des corps des ventricules, pour stabiliser la pression intracrânienne.

Il serait désormais intéressant de montrer que ces modifications de forme, très régionales et précises, pourraient être spécifiques de l'HCA dans le grand cadre nosologique des

ventriculomégalies.

Ces modifications régionales de formes des ventricules latéraux pourraient expliquer une donnée morphométrique visuelle, déjà largement étudiée et validée par des études VBM : la « DESH » [39]. On rappelle qu'il s'agit d'une disproportion dans la répartition des espaces liquidiens intracérébraux, avec un tassement des sillons du vertex et un élargissement des vallées sylviennes. La perte de volume des corps des ventricules latéraux pourrait expliquer l'élargissement des vallées sylviennes, et l'élargissement des cornes frontales le tassement des sillons du vertex. Notre analyse renforce ce signe morphométrique 2D simple d'utilisation, qui est d'ailleurs l'unique biomarqueur utilisé dans les recommandations Japonaises parmi les critères diagnostics d'HCA [17]. Certaines études ont même montré que la DESH peut être utilisée comme biomarqueur pronostic, ce qui pourrait présager d'un avenir semblable pour l'analyse de forme des ventricules latéraux [70,71].

Une explication dans la pathogenèse de cette disproportion était proposée par Kitagaki et al, avec l'existence possible d'un blocage sous-arachnoïdien supra-sylvien [37].

Ces déformations régionales des ventricules latéraux vont nous permettre de mieux comprendre les symptômes cliniques de cette maladie. En effet, l'élargissement sélectif des cornes frontales nous fait suggérer des conséquences régionales et en particulier des altérations des fibres nerveuses de la substance blanche frontale adjacente, pouvant expliquer les troubles dans la miction et dans l'exécution des fonctions motrices. Cette observation va dans le sens des résultats récents observés dans une technique d'imagerie de recherche : l'imagerie par tenseur de diffusion (DTI). Cette méthode d'étude IRM permet d'évaluer l'état des fibres nerveuses de la substance blanche en déterminant la fraction d'anisotropie (le degré d'anisotropie variant selon les changements cytologiques et histologiques causés par des modifications des petits vaisseaux, la démyélinisation des

structures axonales ou encore la gliose) et la diffusivité moyenne (mesure du mouvement moyen de l'eau, variant selon la perte de neurones, axones et dendrites) [83].

Hattingen et al. ont montré une corrélation significative entre la sévérité des résultats cliniques et les paramètres DTI dans les faisceaux cortico-spinaux (FCS) et le corps calleux, soutenant l'hypothèse que les troubles de la marche pourraient être expliqués par des dommages chroniques aux faisceaux cortico-spinaux [43]. Les FCS étant au contact des ventricules, ils seraient compactés par la dilatation ventriculaire frontale, et les corps calleux (toit des ventricules) étirés lors de la dilatation.

La dilatation ventriculaire chronique entrainerait ainsi des altérations multifactorielles de la substance blanche adjacente.

Notre étude, avec la mise en évidence d'une déformation régionale des cornes frontales dans l'HCA, rejoint ces constatations et reflète les changements de formes des structures cérébrales en lien avec les signes cliniques.

Également, notre étude retrouvant une déformation significative des cornes temporales des ventricules latéraux, des lésions similaires des fibres nerveuses de la substance blanche des lobes temporaux pourrait être suggérée et pourrait expliquer la symptomatologie démentielle observée dans l'HCA.

## **2) Limites**

Notre étude présente certaines limites qu'il convient de souligner et prendre en compte.

**L'analyse de forme 3D** nécessite à ce jour un transfert des données sur des plateformes de post-traitement spécialisées, ce qui est aujourd'hui un frein dans l'utilisation quotidienne. De plus, ce type de post-traitement reste à ce jour très chronophage.

Des logiciels d'analyse de formes, inclus directement par les constructeurs dans la console de post traitement de l'IRM, permettraient une utilisation quotidienne et un important gain de temps.

**Concernant la méthodologie**, deux points limitants sont à relever.

Tout d'abord, nous avons choisi de baser notre étude sur une corrélation de l'analyse de forme avec les paramètres du test de perfusion lombaire, test qui nous servait de référence. Il reste à rappeler qu'il ne s'agit pas d'un gold standard avéré, puisqu'il n'en existe pas dans cette maladie. Il faut remarquer que pour ce type de test, ses mesures ne tiennent pas compte des lésions parenchymateuses irréversibles difficiles à prouver, pouvant expliquer certains échecs thérapeutiques malgré des indices de résistance élevés. Il reste toutefois un test performant quand bien réalisé, avec pour principal facteur limitant une valeur prédictive négative non optimale.

D'autre part, le fait d'inclure des patients ayant répondu positivement au traitement engendre un risque de faux négatifs : des patients qui ont bien une HCA mais dont la réponse thérapeutique est faible ou nulle soit par comorbidités associées soit en raison d'une forme trop sévère ou évoluée soit par complications post-opératoire. Egalement, un risque de faux positifs dans les cas d'hydrocéphalies non communicantes ou secondaires non diagnostiquées qui vont être améliorées par le traitement.

**Concernant les résultats**, s'il existe des zones de déformations significatives telles que mentionnées, on peut noter que les coefficients de corrélation sont peu élevés, ne dépassant pas 0,5. Cela signifie qu'il existe probablement d'autres cofacteurs (facteurs de confusion) entrant en jeu dans les mécanismes de déformation ventriculaire. On peut imaginer l'âge, le sexe, les comorbidités neurodégénératives etc [51].

### **3) Perspectives**

Tout d'abord, comme déjà abordé ci-dessus, la prochaine étape serait de réaliser une analyse de forme comparative entre différents groupes de sujets avec ventriculomégalie, à savoir un groupe de sujets atteints d'HCA, un groupe de sujets âgés et pourquoi pas un groupe de sujets atteints de la maladie d'Alzheimer. Le but serait de montrer qu'il existe une déformation spécifique des cornes temporales et frontales au sein du groupe HCA par rapport aux autres groupes, pour confirmer la spécificité de cette déformation pour l'HCA au sein de l'ensemble du spectre des ventriculomégalies qu'elles qu'en soient la cause. Les connaissances actuelles ont déjà acté qu'il existe un élargissement spécifique des cornes temporales dans la maladie d'Alzheimer [72,73]. Ainsi, une déformation conjointe des cornes temporales et frontales, inversement proportionnelle au volume des corps des ventricules latéraux, pourrait différencier la maladie d'Alzheimer d'une HCA.

En cas de confirmation, l'analyse de forme des ventricules latéraux pourrait devenir un nouveau biomarqueur spécifique de l'HCA, d'autant plus intéressant qu'il s'agirait d'un test diagnostique non invasif. En effet, les tests invasifs présentent un risque non négligeable pour le patient avec un taux de complication évalué à 5,4% par Mahr et al [50].

D'autre part, nous pourrions envisager d'autres études évaluant directement la corrélation entre l'analyse de forme et la symptomatologie clinique des patients, et la réversibilité des symptômes après traitement. L'analyse de forme pourrait servir de biomarqueur de suivi des patients après traitement. On sait déjà qu'il existe une diminution significative du volume global des ventricules latéraux après traitement chez les patients présentant une bonne réponse clinique au traitement [7]. Une analogie est donc envisageable.

Enfin, on ne pourrait qu'encourager les ingénieurs d'imagerie à développer encore cette

technique d'analyse de forme, afin de trouver un modèle rapide et accessible sur les logiciels classiques de post-traitement d'IRM pour une utilisation quotidienne.

Actuellement, des logiciels de morphométrie cérébrale inclus directement par les constructeurs dans la console de post traitement de l'IRM sont déjà disponibles : c'est le cas par exemple de l'outil NeuroQuant (PHILIPS). Il suffit de 6 minutes pour obtenir les données morphométrique à partir de la séquence 3DT1. Cet outil permet d'obtenir : les données volumétriques (cm<sup>3</sup>), par comparaison au volume crânien total et par comparaison à un atlas (percentile). Les données sont obtenues pour plus de 39 structures et régions d'intérêt (hippocampes, ventricules, substance grise, substance blanche, hypersignaux de la substance blanche, noyaux gris centraux, etc...). Une évolution de ce type de logiciels vers des analyses de forme 3D semble pouvoir être envisagée à court terme.

## CONCLUSION

---

L'analyse de forme 3D des ventricules latéraux chez des malades présentant une hydrocéphalie chronique de l'adulte permet de mettre en relief des déformations régionales des ventricules latéraux, en lien aux variations des paramètres du test d'infusion lombaire.

Il s'agissait d'une toute première étude sur l'analyse de forme 3D des ventricules dans cette pathologie.

Cette approche permet de mieux comprendre la pathogenèse de la maladie avec la mise en évidence de déformations régionales des ventricules au cours de son évolution.

L'analyse de forme pourrait permettre de différencier une hydrocéphalie chronique de l'adulte des autres causes de ventriculomégalie, en quantifiant de manière non invasive les troubles hydrodynamiques chez les patients suspects d'HCA, et devenir plus performante que les biomarqueurs usuels 2D actuellement utilisés.

On pourrait envisager dans le futur que cette nouvelle modalité d'imagerie devienne un marqueur diagnostique non invasif, et également permette le suivi de ces patients.

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic Occult Hydrocephalus with Normal Cerebrospinal-Fluid Pressure. *New England Journal of Medicine*. 15 juill 1965;273(3):117-26.
2. Hodel J, Besson P, Rahmouni A, Petit E, Leuret A, Grandjacques B, et al. 3D mapping of cerebrospinal fluid local volume changes in patients with hydrocephalus treated by surgery: preliminary study. *Eur Radiol*. janv 2014;24(1):136-42.
3. Daou B, Klinge P, Tjournakariss S, Rosenwasser RH, Jabbour P. Revisiting secondary normal pressure hydrocephalus: does it exist? A review. *Neurosurgical Focus*. 1 sept 2016;41(3):E6.
4. Ekstedt J. CSF hydrodynamic studies in man. 1. Method of constant pressure CSF infusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 1977;40(2):105-19.
5. Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Skoog I, Wikkelsø C. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurology*. 22 avr 2014;82(16):1449-54.
6. Martín-Láez R, Caballero-Arzapalo H, López-Menéndez LÁ, Arango-Lasprilla JC, Vázquez-Barquero A. Epidemiology of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Systematic Review of the Literature. *World Neurosurgery*. 1 déc 2015;84(6):2002-9.
7. Andersson J, Rosell M, Kockum K, Lilja-Lund O, Söderström L, Laurell K. Prevalence of idiopathic normal pressure hydrocephalus: A prospective, population-based study. *PLoS One* [Internet]. 29 mai 2019 [cité 3 févr 2020];14(5).
8. Skalický P, Mládek A, Vlasák A, De Lacy P, Beneš V, Bradáč O. Normal pressure hydrocephalus-an overview of pathophysiological mechanisms and diagnostic procedures. *Neurosurg Rev*. 8 nov 2019;
9. Greitz D, Hannerz J, Rahn T, Bolander H, Ericsson A. MR Imaging of Cerebrospinal Fluid Dynamics in Health and Disease: On the Vascular Pathogenesis of Communicating Hydrocephalus and Benign Intracranial Hypertension. *Acta Radiologica* [Internet]. 30 août 2016
10. Momjian S, Oowler BK, Czosnyka Z, Czosnyka M, Pena A, Pickard JD. Pattern of white matter regional cerebral blood flow and autoregulation in normal pressure hydrocephalus. *Brain*. 1 mai 2004;127(5):965-72.
11. Klinge PM, Samii A, Mühlendyck A, Visnyei K, Meyer G-J, Walter GF, et al. Cerebral hypoperfusion and delayed hippocampal response after induction of adult kaolin hydrocephalus. *Stroke*. janv 2003;34(1):193-9.
12. Bateman GA. The pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus: cerebral ischemia or altered venous hemodynamics? *AJNR Am J Neuroradiol*. janv 2008;29(1):198-203.
13. Bradley WG. Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: New Findings and Thoughts on Etiology. *American Journal of Neuroradiology*. 1 janv 2008;29(1):1-3.
14. Raimondi AJ. A unifying theory for the definition and classification of hydrocephalus. *Child's Nerv Syst*. 1 janv 1994;10(1):2-12.
15. Di Rocco C, Pettorossi VE, Caldarelli M, Mancinelli R, Velardi F. Communicating

hydrocephalus induced by mechanically increased amplitude of the intraventricular cerebrospinal fluid pressure: Experimental studies. *Experimental Neurology*. 1 mars 1978;59(1):40-52.

16. Egnor M, Zheng L, Rosiello A, Gutman F, Davis R. A model of pulsations in communicating hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg*. juin 2002;36(6):281-303.

17. Mori E, Ishikawa M, Kato T, Kazui H, Miyake H, Miyajima M, et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(11):775-809.

18. Silverberg GD. Normal pressure hydrocephalus (NPH): ischaemia, CSF stagnation or both. *Brain*. 1 mai 2004;127(5):947-8.

19. Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, Kuwana N, Study of INPH on neurological improvement (SINPHONI). Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Res*. 31 oct 2010;7:18.

20. Thomas G, McGirt MJ, Woodworth G, Heidler J, Rigamonti D, Hillis AE, et al. Baseline neuropsychological profile and cognitive response to cerebrospinal fluid shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;20(2-3):163-8.

21. Israelsson H, Allard P, Eklund A, Malm J. Symptoms of Depression are Common in Patients With Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: The INPH-CRasH Study. *Neurosurgery*. févr 2016;78(2):161-8.

22. Williams MA, Malm J. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Continuum (Minneap Minn)*. avr 2016;22(2 Dementia):579-99.

23. Sakakibara R, Kanda T, Sekido T, Uchiyama T, Awa Y, Ito T, et al. Mechanism of bladder dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurourol Urodyn*. 2008;27(6):507-10.

24. Caire F, Moreau J-J. [Method and results of lumbar infusion test in normal pressure hydrocephalus: review of the literature]. *Rev Neurol (Paris)*. mai 2010;166(5):494-501.

25. Crockard HA, Hanlon K, Duda EE, Mullan JF. Hydrocephalus as a cause of dementia: evaluation by computerised tomography and intracranial pressure monitoring. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 août 1977;40(8):736-40.

26. Jacobsson J, Qvarlander S, Eklund A, Malm J. Comparison of the CSF dynamics between patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and healthy volunteers. *J Neurosurg*. 1 nov 2018;1-6.

27. Marmarou A, Shulman K, Rosende RM. A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics. *Journal of Neurosurgery*. 1 mars 1978;48(3):332-44.

28. Mihalj M, Dolić K, Kolić K, Ledenko V. CSF tap test - Obsolete or appropriate test for predicting shunt responsiveness? A systemic review. *J Neurol Sci*. 15 mars 2016;362:78-84.

29. Virhammar J, Laurell K, Cesarini KG, Larsson E-M. The callosal angle measured on MRI as a predictor of outcome in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *J Neurosurg*. janv 2014;120(1):178-84.

30. Ishii K, Kanda T, Harada A, Miyamoto N, Kawaguchi T, Shimada K, et al. Clinical

- impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur Radiol.* nov 2008;18(11):2678-83.
31. Wikkelsö C, Andersson H, Blomstrand C, Matousek M, Svendsen P. Computed tomography of the brain in the diagnosis of and prognosis in normal pressure hydrocephalus. *Neuroradiology.* 1989;31(2):160-5.
  32. Svendsen P, Duru O. Visibility of the temporal horns on computed tomography. *Neuroradiology.* 1981;21(3):139-44.
  33. Kojoukhova M, Koivisto AM, Korhonen R, Remes AM, Vanninen R, Soininen H, et al. Feasibility of radiological markers in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien).* oct 2015;157(10):1709-18; discussion 1719.
  34. Kockum K, Lilja-Lund O, Larsson E-M, Rosell M, Söderström L, Virhammar J, et al. The idiopathic normal-pressure hydrocephalus Radscale: a radiological scale for structured evaluation. *Eur J Neurol.* 2018;25(3):569-76.
  35. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* août 1987;149(2):351-6.
  36. Mangin J-F, Lebenberg J, Lefranc S, Labra N, Auzias G, Labit M, et al. Spatial normalization of brain images and beyond. *Med Image Anal.* 2016;33:127-33.
  37. Kitagaki H, Mori E, Ishii K, Yamaji S, Hirono N, Imamura T. CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry. *AJNR Am J Neuroradiol.* août 1998;19(7):1277-84.
  38. Ishii K, Kawaguchi T, Shimada K, Ohkawa S, Miyamoto N, Kanda T, et al. Voxel-based analysis of gray matter and CSF space in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;25(4):329-35.
  39. Yamashita F, Sasaki M, Saito M, Mori E, Kawaguchi A, Kudo K, et al. Voxel-based morphometry of disproportionate cerebrospinal fluid space distribution for the differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neuroimaging.* août 2014;24(4):359-65.
  40. Yamashita F, Sasaki M, Takahashi S, Matsuda H, Kudo K, Narumi S, et al. Detection of changes in cerebrospinal fluid space in idiopathic normal pressure hydrocephalus using voxel-based morphometry. *Neuroradiology.* mai 2010;52(5):381-6.
  41. Luetmer PH, Huston J, Friedman JA, Dixon GR, Petersen RC, Jack CR, et al. Measurement of cerebrospinal fluid flow at the cerebral aqueduct by use of phase-contrast magnetic resonance imaging: technique validation and utility in diagnosing idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery.* mars 2002;50(3):534-43; discussion 543-544.
  42. Wada T, Kazui H, Yamamoto D, Nomura K, Sugiyama H, Shimizu Y, et al. Reversibility of brain morphology after shunt operations and preoperative clinical symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Psychogeriatrics.* mars 2013;13(1):41-8.
  43. Hattingen E, Jurcoane A, Melber J, Blasel S, Zanella FE, Neumann-Haefelin T, et al. Diffusion tensor imaging in patients with adult chronic idiopathic hydrocephalus. *Neurosurgery.* mai 2010;66(5):917-24.
  44. Algin O, Hakyemez B, Taskapilioglu O, Ocakoglu G, Bekar A, Parlak M. Morphologic

- features and flow void phenomenon in normal pressure hydrocephalus and other dementias: are they really significant? *Acad Radiol.* nov 2009;16(11):1373-80.
45. Agerskov S, Wallin M, Hellström P, Ziegelitz D, Wikkelso C, Tullberg M. Absence of Disproportionately Enlarged Subarachnoid Space Hydrocephalus, a Sharp Callosal Angle, or Other Morphologic MRI Markers Should Not Be Used to Exclude Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus from Shunt Surgery. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019;40(1):74-9.
46. Virhammar J, Laurell K, Cesarini KG, Larsson E-M. Preoperative prognostic value of MRI findings in 108 patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol.* déc 2014;35(12):2311-8.
47. Brix MK, Westman E, Simmons A, Ringstad GA, Eide PK, Wagner-Larsen K, et al. The Evans' Index revisited: New cut-off levels for use in radiological assessment of ventricular enlargement in the elderly. *Eur J Radiol.* oct 2017;95:28-32.
48. Yamada S, Ishikawa M, Yamamoto K. Comparison of CSF Distribution between Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and Alzheimer Disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* juill 2016;37(7):1249-55.
49. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery.* sept 2005;57(3 Suppl):S4-16; discussion ii-v.
50. Mahr CV, Dengl M, Nestler U, Reiss-Zimmermann M, Eichner G, Preuß M, et al. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: diagnostic and predictive value of clinical testing, lumbar drainage, and CSF dynamics. *J Neurosurg.* 2016;125(3):591-7.
51. Malm J, Graff-Radford NR, Ishikawa M, Kristensen B, Leinonen V, Mori E, et al. Influence of comorbidities in idiopathic normal pressure hydrocephalus - research and clinical care. A report of the ISHCSF task force on comorbidities in INPH. *Fluids Barriers CNS.* 10 juin 2013;10(1):22.
52. Tudor KI, Tudor M, McCleery J, Car J. Endoscopic third ventriculostomy (ETV) for idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH). *Cochrane Database Syst Rev.* 29 juill 2015;(7):CD010033.
53. Fang Z, Mostapha M, Prieto J, Styner M. Conformal initialization for shape analysis applications in SlicerSALT. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng [Internet].* févr 2019;10953.
54. Gerig G, Styner M, Shenton ME, Lieberman JA. Shape versus Size: Improved Understanding of the Morphology of Brain Structures. In: Niessen WJ, Viergever MA, éditeurs. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2001.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2001. p. 24-32.
55. Csernansky JG, Joshi S, Wang L, Haller JW, Gado M, Miller JP, et al. Hippocampal morphometry in schizophrenia by high dimensional brain mapping. *Proc Natl Acad Sci USA.* 15 sept 1998;95(19):11406-11.
56. Carriere N, Besson P, Dujardin K, Duhamel A, Defebvre L, Delmaire C, et al. Apathy in Parkinson's disease is associated with nucleus accumbens atrophy: a magnetic resonance imaging shape analysis. *Mov Disord.* juin 2014;29(7):897-903.
57. AlHadidi A, Cevidanes LH, Paniagua B, Cook R, Festy F, Tyndall D. 3D quantification of mandibular asymmetry using the SPHARM-PDM tool box. *Int J CARS.* mars 2012;7(2):265-71.

58. Styner M, Lieberman JA, Pantazis D, Gerig G. Boundary and medial shape analysis of the hippocampus in schizophrenia. *Med Image Anal.* sept 2004;8(3):197-203.
59. Styner M, Oguz I, Xu S, Brechbühler C, Pantazis D, Levitt JJ, et al. Framework for the Statistical Shape Analysis of Brain Structures using SPHARM-PDM. *Insight J.* 2006;(1071):242-50.
60. Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron.* 31 janv 2002;33(3):341-55.
61. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin J-C, Pujol S, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging.* nov 2012;30(9):1323-41.
62. Goodall C. Procrustes Methods in the Statistical Analysis of Shape. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological).* 1991;53(2):285-321.
63. Katzman R, Hussey F. A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption. I. Rationale and method. *Neurology.* juin 1970;20(6):534-44.
64. Smielewski P, Lavinio A, Timofeev I, Radolovich D, Perkes I, Pickard JD, et al. ICM+, a flexible platform for investigations of cerebrospinal dynamics in clinical practice. *Acta Neurochir Suppl.* 2008;102:145-51.
65. Wikkelsø C, Hellström P, Klinge PM, Tans JTJ, European iNPH Multicentre Study Group. The European iNPH Multicentre Study on the predictive values of resistance to CSF outflow and the CSF Tap Test in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mai 2013;84(5):562-8.
66. Baroncini M, Balédent O, Ardi CE, Delannoy VD, Kuchcinski G, Duhamel A, et al. Ventriculomegaly in the Elderly: Who Needs a Shunt? A MRI Study on 90 Patients. *Acta Neurochir Suppl.* 2018;126:221-8.
67. Tullberg M, Jensen C, Ekholm S, Wikkelsø C. Normal Pressure Hydrocephalus: Vascular White Matter Changes on MR Images Must Not Exclude Patients from Shunt Surgery. *American Journal of Neuroradiology.* 1 oct 2001;22(9):1665-73.
68. Luikku AJ, Hall A, Nerg O, Koivisto AM, Hiltunen M, Helisalmi S, et al. Multimodal analysis to predict shunt surgery outcome of 284 patients with suspected idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien).* 2016;158(12):2311-9.
69. Otero-Rodríguez A, Sousa-Casasnovas P, Cruz-Terrón H, Arandia-Guzmán DA, García-Martín A, Pascual-Argente D, et al. Utility of Radiologic Variables to Predict the Result of Lumbar Infusion Test in the Diagnosis of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *World Neurosurg.* juill 2019;127:e957-64.
70. Garcia-Armengol R, Domenech S, Botella-Campos C, Goncalves FJ, Menéndez B, Teixidor P, et al. Comparison of elevated intracranial pressure pulse amplitude and disproportionately enlarged subarachnoid space (DESH) for prediction of surgical results in suspected idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien).* 2016;158(11):2207-13.
71. Shinoda N, Hirai O, Hori S, Mikami K, Bando T, Shimo D, et al. Utility of MRI-based disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus scoring for predicting prognosis after surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus: clinical research. *J Neurosurg.* déc 2017;127(6):1436-42.

72. Frisoni GB, Geroldi C, Beltramello A, Bianchetti A, Binetti G, Bordiga G, et al. Radial width of the temporal horn: a sensitive measure in Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* janv 2002;23(1):35-47.
73. Killiany RJ, Moss MB, Albert MS, Sandor T, Tieman J, Jolesz F. Temporal lobe regions on magnetic resonance imaging identify patients with early Alzheimer's disease. *Arch Neurol.* sept 1993;50(9):949-54.
74. Miskin N, Patel H, Franceschi AM, Ades-Aron B, Le A, Damadian BE, et al. Diagnosis of Normal-Pressure Hydrocephalus: Use of Traditional Measures in the Era of Volumetric MR Imaging. *Radiology.* 2017;285(1):197-205.
75. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage.* 1 juin 2000;11(6):805-21.
76. Doll A, Christmann D, Kehrl P, Abu Eid M, Gillis C, Bogorin A, et al. Contribution of 3D CISS MRI for pre- and post-therapeutic monitoring of obstructive hydrocephalus. *J Neuroradiol.* déc 2000;27(4):218-25.
77. Dietemann J-L, Koob M, Froelich S. Hypertension et hypotension intracrânienne. In : *Neuroimagerie diagnostique 2ème édition.* 2012
78. Israelsson H, Carlberg B, Wikkelsö C, Laurell K, Kahlon B, Leijon G, et al. Vascular risk factors in INPH: A prospective case-control study (the INPH-CRasH study). *Neurology.* 07 2017;88(6):577-85.
79. Hickman T-T, Shuman ME, Johnson TA, Yang F, Rice RR, Rice IM, et al. Association between shunt-responsive idiopathic normal pressure hydrocephalus and alcohol. *Journal of Neurosurgery.* 1 août 2017;127(2):240-8.
80. Kinsella K, He W. *An Aging World: 2008.* Washington, DC: US Government Printing Office; 2009. Report P95/09-1
81. Matsumae M, Sato O, Hirayama A, Hayashi N, Takizawa K, Atsumi H, Sorimachi T (2016) Research into the physiology of cerebrospinal fluid reaches a new horizon: intimate exchange between cerebrospinal fluid and interstitial fluid may contribute to maintenance of homeostasis in the central nervous system. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 56:416–441
82. Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RSJ, et al. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 11 avr 2000;97(8):4398-403.
83. Rose SE, PhD ALJ, Chalk JB. Gray and white matter changes in Alzheimer's disease: A diffusion tensor imaging study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* 2008;27(1):20-6.
84. Baroncini M, Kuchcinski G, Le Thuc V, Bourgeois P, Leroy HA, Baille G, et al. Is endoscopic third ventriculostomy safe and efficient in the treatment of obstructive chronic hydrocephalus in adults? A prospective clinical and MRI study. *Acta Neurochir.* 1 juill 2019;161(7):1353-60.

## ANNEXES

---

- Annexe 1 : Mini Mental State Examination

---

## Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

---

### Orientation

/ 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire.

Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? \_\_\_\_\_

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?\*
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?\*\*
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

### Apprentissage

/ 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

- |            |    |        |    |          |
|------------|----|--------|----|----------|
| 11. Cigare |    | Citron |    | Fauteuil |
| 12. Fleur  | ou | Clé    | ou | Tulipe   |
| 13. Porte  |    | Ballon |    | Canard   |

Répéter les 3 mots.

### Attention et calcul

/ 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?\*

- |     |    |                          |
|-----|----|--------------------------|
| 14. | 93 | <input type="checkbox"/> |
| 15. | 86 | <input type="checkbox"/> |
| 16. | 79 | <input type="checkbox"/> |
| 17. | 72 | <input type="checkbox"/> |
| 18. | 65 | <input type="checkbox"/> |

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :

Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?\*\*

### Rappel

/ 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- |            |    |        |    |          |
|------------|----|--------|----|----------|
| 11. Cigare |    | Citron |    | Fauteuil |
| 12. Fleur  | ou | Clé    | ou | Tulipe   |
| 13. Porte  |    | Ballon |    | Canard   |

### Langage

/ 8

- |   |                                      |                          |
|---|--------------------------------------|--------------------------|
| Montrer un crayon.  | 22. Quel est le nom de cet objet ?*  | <input type="checkbox"/> |
| Montrer votre montre.   | 23. Quel est le nom de cet objet ?** | <input type="checkbox"/> |
| 24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »*** |                                      | <input type="checkbox"/> |

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,
26. Pliez-la en deux,
27. Et jetez-la par terre. »\*\*\*\*

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

28. « Faites ce qui est écrit ».

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »\*\*\*\*\*

### Praxies constructives

/ 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

- Annexe 2 : Classification de Fazekas des hypersignaux FLAIR de la substance blanche périventriculaire

0 = Absence de lésion

1 = Hypersignaux punctiformes

2 = Confluence débutante des hypersignaux, sous forme d'un halo périventriculaire

3 = Large confluence des hypersignaux, extensifs

- Annexe 3 : iNPH Radscale score

<b>Evans' index</b> 0 = $\leq 0.25$ 1 = $> 0.25 - 0.3$ 2 = $> 0.3$	0	1	2
<b>Narrow sulci</b> 0 = Normal 1 = Parafalcine 2 = Vertex	0	1	2
<b>Sylvian fissures</b> 0 = Normal 1 = Enlarged	0	1	
<b>Focally enlarged sulci</b> 0 = Not present 1 = Present	0	1	
<b>Temporal horns</b> 0 = $< 4$ mm 1 = 4 to $< 6$ mm 2 = $\geq 6$ mm	0	1	2
<b>Callosal angle</b> 0 = $> 90^\circ$ 1 = $90^\circ$ to $> 60^\circ$ 2 = $\leq 60^\circ$	0	1	2
<b>Periventricular hypodensities</b> 0 = Not present 1 = Frontal horn caps 2 = Confluent areas	0	1	2

- Annexe 4 : Critères diagnostiques de Relkin – Recommandations internationales de 2005

**Description of idiopathic normal-pressure hydrocephalus classification: Probable, possible, and unlikely categories.**

**Probable INPH** The diagnosis of Probable INPH is based on clinical history, brain imaging, physical findings, and physiological criteria.

I. History

Reported symptoms should be corroborated by an informant familiar with the patient's premorbid and current condition, and must include

- Insidious onset (versus acute)
- Origin after age 40 yr
- A minimum duration of at least 3 to 6 mo
- No evidence of an antecedent event such as head trauma, intracerebral hemorrhage, meningitis, or other known causes of secondary hydrocephalus
- Progression over time
- No other neurological, psychiatric, or general medical conditions that are sufficient to explain the presenting symptoms

II. Brain imaging

A brain imaging study (CT or MRI) performed after onset of symptoms must show evidence of

- Ventricular enlargement not entirely attributable to cerebral atrophy or congenital enlargement (Evan's index 0.3 or comparable measure)
- No macroscopic obstruction to CSF flow
- At least one of the following supportive features
  - Enlargement of the temporal horns of the lateral ventricles not entirely attributable to hippocampus atrophy
  - Callosal angle of 40 degrees or more
  - Evidence of altered brain water content, including periventricular signal changes on CT and MRI not attributable to microvascular ischemic changes or demyelination
  - An aqueductal or fourth ventricular flow void on MRI

Other brain imaging findings may be supportive of an INPH diagnosis but are not required for a Probable designation

- A brain imaging study performed before onset of symptoms showing smaller ventricular size or without evidence of hydrocephalus
- Radionuclide cisternogram showing delayed clearance of radiotracer over the cerebral convexities after 48–72 h
- Cine MRI study or other technique showing increased ventricular flow rate
- A SPECT-acetazolamide challenge showing decreased periventricular perfusion that is not altered by acetazolamide

III. Clinical

By classic definitions, findings of gait/balance disturbance must be present, plus at least one other area of impairment in cognition, urinary symptoms, or both.

With respect to gait/balance, at least two of the following should be present and not be entirely attributable to other conditions

- Decreased step height
- Decreased step length
- Decreased cadence (speed of walking)
- Increased trunk sway during walking
- Widened standing base
- Toes turned outward on walking
- Retropulsion (spontaneous or provoked)
- En bloc turning (turning requiring three or more steps for 180 degrees)
- Impaired walking balance, as evidenced by two or more corrections out of eight steps on tandem gait testing

With respect to cognition, there must be documented impairment (adjusted for age and educational attainment) and/or decrease in performance on a cognitive screening instrument (such as the Minimental State examination), or evidence of at least two of the following on examination that is not fully attributable to other conditions

- Psychomotor slowing (increased response latency)
- Decreased fine motor speed
- Decreased fine motor accuracy
- Difficulty dividing or maintaining attention
- Impaired recall, especially for recent events
- Executive dysfunction, such as impairment in multistep procedures, working memory, formulation of abstractions/similarities, insight
- Behavioral or personality changes

To document symptoms in the domain of urinary continence, either one of the following should be present

- Episodic or persistent urinary incontinence not attributable to primary urological disorders
- Persistent urinary incontinence
- Urinary and fecal incontinence

Or any two of the following should be present

- Urinary urgency as defined by frequent perception of a pressing need to void
- Urinary frequency as defined by more than six voiding episodes in an average 12-hour period despite normal fluid intake
- Nocturia as defined by the need to urinate more than two times in an average night

IV. Physiological

CSF opening pressure in the range of 5–18 mm Hg (or 70–245 mm H<sub>2</sub>O) as determined by a lumbar puncture or a comparable procedure. Appropriately measured pressures that are significantly higher or lower than this range are not consistent with a probable NPH diagnosis.

**Description of idiopathic normal-pressure hydrocephalus classification: Probable, possible, and unlikely categories.**

**Possible INPH**

A diagnosis of Possible INPH is based on historical, brain imaging, and clinical and physiological criteria

I. History

Reported symptoms may

- a. Have a subacute or indeterminate mode of onset
- b. Begin at any age after childhood
- c. May have less than 3 mo or indeterminate duration
- d. May follow events such as mild head trauma, remote history of intracerebral hemorrhage, or childhood and adolescent meningitis or other conditions that in the judgment of the clinician are not likely to be causally related
- e. Coexist with other neurological, psychiatric, or general medical disorders but in the judgment of the clinician not be entirely attributable to these conditions
- f. Be nonprogressive or not clearly progressive

II. Brain imaging

Ventricular enlargement consistent with hydrocephalus but associated with any of the following

- a. Evidence of cerebral atrophy of sufficient severity to potentially explain ventricular size
- b. Structural lesions that may influence ventricular size

III. Clinical

Symptoms of either

- a. Incontinence and/or cognitive impairment in the absence of an observable gait or balance disturbance
- b. Gait disturbance or dementia alone

IV. Physiological

Opening pressure measurement not available or pressure outside the range required for probable INPH

**Unlikely INPH**

1. No evidence of ventriculomegaly
2. Signs of increased intracranial pressure such as papilledema
3. No component of the clinical triad of INPH is present
4. Symptoms explained by other causes (e.g., spinal stenosis)

**AUTEUR : Nom : RAMETTE**

**Prénom : GUILLAUME**

**Date de soutenance : 16 Juin 2020**

**Titre de la thèse :** Analyse de forme 3D des ventricules latéraux dans l'hydrocéphalie chronique de l'adulte : corrélations avec les mesures de pressions intracrâniennes lors du test de perfusion lombaire.

**Thèse - Médecine - Lille 2020**

**Cadre de classement :** Neuroradiologie

**DES + spécialité :** DES de Radiodiagnostic et Imagerie Médicale

**Mots-clés :** Hydrocéphalie, Hydrocéphalie chronique de l'adulte, VBM, Analyse de forme, SPHARM-PDM, Test de perfusion lombaire

**Résumé :**

**Contexte :** L'hydrocéphalie chronique de l'adulte (HCA) est une maladie fréquente, sous-diagnostiquée en raison de sa complexité et du manque de spécificité de ses symptômes chez le sujet âgé. Le test de perfusion lombaire est relativement spécifique mais invasif, les biomarqueurs radiologiques trop subjectifs et/ou controversés. Notre objectif était de rechercher des corrélations entre les déformations régionales des ventricules latéraux et les marqueurs dérivés des mesures de pression intracrânienne (PIC) lors du test de perfusion lombaire.

**Méthode :** 76 patients répondant aux critères cliniques et radiologiques d'HCA étaient prospectivement inclus. Une IRM 3T suivie d'un test de perfusion lombaire étaient systématiquement réalisés. Après segmentation automatique des images 3DT1, un maillage surfacique des ventricules latéraux était obtenu par paramétrisation d'harmoniques sphériques (SPHARM-PDM). En chaque point de la surface ventriculaire, une mesure de déformation était calculée par rapport à une surface de référence puis corrélée aux paramètres du test d'infusion lombaire en utilisant un test de corrélation non paramétrique de Spearman ( $\rho$ ).

**Résultats :** Des modifications régionales de formes des ventricules latéraux étaient significativement corrélées avec les paramètres du test d'infusion lombaire. L'index de résistance était significativement corrélé avec des déformations des cornes temporales et frontales ( $\rho=0,22$  à  $0,37$ ;  $p<0,05$ ) et la PIC de base avec des déformations des corps des ventricules ( $\rho=-0,23$  à  $-0,33$ ;  $p<0,05$ ).

**Conclusion :** L'analyse de forme des ventricules latéraux permettait de détecter des déformations régionales liées aux variations des paramètres du test d'infusion lombaire. Cette approche participe à la compréhension de la pathogenèse de la maladie, et pourrait permettre de quantifier de manière non-invasive les troubles hydrodynamiques chez les patients suspects d'HCA.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr Jean-Pierre PRUVO**

**Assesseurs : Pr Xavier LECLERC, Pr Luc DEFEBVRE, Dr Marc BARONCINI**

**Directeur de thèse : Dr Grégory KUCHCINSKI**

