

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Corrélat hydrodynamiques des modifications morphologiques observées
dans l'hydrocéphalie chronique de l'adulte.**

Présentée et soutenue publiquement le 22 juin 2021 à 18h
au Pôle Formation
Par Nicolas FONNE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean-Pierre PRUVO

Assesseurs :

Madame le Professeur Florence PASQUIER

Monsieur le Docteur Marc BARONCINI

Monsieur le Docteur Augustin LECLER

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.

TABLES DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATION.....	p6
INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX.....	p7
RESUME.....	p9
Introduction.....	p10
1. Hydrocéphalie chronique de l'adulte.....	p12
1.1 Définition de l'hydrocéphalie.....	p12
1.2 Types d'hydrocéphalie	p14
1.2.1 Hydrocéphalie aiguë.....	p14
1.2.2 Hydrocéphalie chronique.....	p15
1.2.3 Mécanisme d'installation.....	p17
1.3 Hydrocéphalie chronique de l'adulte.....	p20
1.3.1 Epidémiologie.....	p20
1.3.2 Aspect clinique.....	p21
1.3.3 Physiopathologie.....	p22
2. Apport de l'imagerie dans l'HCA.....	p28
2.1 Modifications morphologiques en lien avec l'hydrocéphalie.....	p28
2.1.1 Diminution de l'Index d'Evans.....	p28
2.1.2 Raccourcissement de l'angle calleux et déformations du corps calleux ...	p29
2.1.3 Dilatation des cornes temporales.....	p30
2.1.4 Autres.....	p30
2.2 Modifications morphologiques particulières retrouvées dans l'HCA	p32
2.2.1 Elargissement disproportionné des espaces sous arachnoïdiens (DESH)	p32
2.2.2 Modifications morphologiques mésentencéphaliques.....	p33
3. Test diagnostics	p36
3.1 Ponction lombaire déplétive.....	p36
3.2 Test de drainage continu du LCS.....	p36
3.3 Test d'infusion lombaire.....	p37
3.3.1 Rappels physiques.....	p37
3.3.2 Réalisation pratique.....	p39
4. Prise en charge.....	p43
4.1 Critères diagnostiques.....	p43
4.2 Traitement	p45
4.3 Réponse au traitement.....	p46
4.4 Facteurs prédictifs de la réponse au traitement.....	p46

Etude	p48
1. Objectif	p48
2. Matériel et méthode	p49
2.1 Population et critères d'inclusion.....	p49
2.2 Evaluation clinique.....	p50
2.3 Imagerie.....	p51
2.4 Test d'infusion lombaire.....	p54
2.5 Analyse statistique.....	p57
3. Résultats	p58
a. Population.....	p58
b. Imagerie.....	p59
c. Test d'infusion lombaire.....	p61
d. Matrice de corrélation des éléments d'imagerie et analyse en composantes principales.....	p62
4. Discussion	p71
a. Analyse des résultats.....	p71
b. Modèle explicatif.....	p75
c. Limites.....	p78
5. Conclusion	p81
Bibliographie	p82
Annexes	p90

Liste des abréviations

HCA : Hydrocéphalie chronique de l'adulte

HPN : Hydrocéphalie à pression normale

LCS : Liquide cérébro-spinal

ESA : Espaces sous arachnoïdiens

IRM : Imagerie par résonance magnétique

PIC : Pression intracrânienne

HSA : Hémorragie sous arachnoïdienne

DESH : Elargissement disproportionné des espaces sous arachnoïdiens

AVIM : Asymptomatic Ventriculomegaly with features of Idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI

PSP : Paralyse supranucléaire progressive

ADC : Coefficient apparent de diffusion

R : Indice de résistance à l'écoulement du LCS

PSS : pression sinus sagittal supérieur

MMSE : Mini-mental state examination

MOCA : Montreal cognitive assessment

Mattis : Mattis dementia rating scale

Stroke volume : volume oscillatoire aqueducal

ASL : Arterial spin labelling

AMP : Amplitude pulsatile du LCS

Index des figures et tableaux

FIGURE 1	p13
Illustration du principe de Monro-Kellie	
FIGURE 2	p16
Ensemble des séquences IRM utiles pour le bilan d'une suspicion d'hydrocéphalie chronique de l'adulte	
FIGURE 3	p19
Classification des différents mécanismes d'hydrocéphalie	
FIGURE 4	p23
Liste des différentes études ayant émises des théories concernant la physiopathologie de l'HCA.	
FIGURE 5	p26
Cascade de réactions auto-entretenuës survenant à différents moments dans l'hydrocéphalie chronique de l'adulte.	
FIGURE 6	p40
Réalisation pratique du test d'infusion lombaire	
FIGURE 7	p41
Exemple concret tiré d'un patient issu de notre cohorte illustrant les résultats du test d'infusion lombaire.	
FIGURE 8	p44
Illustration de l'algorithme diagnostique utilisé pour établir la présence d'une hydrocéphalie chronique de l'adulte	
FIGURE 9	p52
Echelle visuelle utilisée par Narita et Al. pour grader le rétrécissement des sillons de la convexité	
FIGURE 10	p53
Echelle visuelle basée sur le principe de l'étude de Narita et Al. permettant de grader l'élargissement du sillon calcarin et le rétrécissement des sillons cingulaires postérieurs et antérieurs.	
FIGURE 11-12	
Exemple de deux patients avec morphologie cérébrale différente.	
FIGURE 13	p63
Représentation visuelle des composantes issues de l'analyse en composantes principales	
FIGURE 14	p75
Schéma reprenant l'ensemble de nos résultats	
FIGURE 15	p76
Modification progressive des espaces sous arachnoïdien après mise en place d'un shunt ventriculo-péritonéal.	
TABLEAU 1	p58
Résumé des caractéristiques cliniques de notre population.	
TABLEAU 2	p60
Résumé des caractéristiques en imagerie.	
TABLEAU 3	p61
Résumé des caractéristiques du test d'infusion lombaire.	
TABLEAU 4 :	p63
Matrice de corrélations des différentes variables en imagerie permettant d'évaluer leur dépendance.	
TABLEAU 5	p65
Analyse en composante principale permettant de dégager 3 composantes	
TABLEAU 6-7-8	p67-68
Etude de la corrélation entre les paramètres issus de l'analyse en composantes principales et leur corrélation avec les paramètres du test d'infusion lombaire.	
TABLEAU 9-10-11	p68-69
Etude de la corrélation entre les paramètres issues de l'analyse en composantes principales et leur corrélation avec les paramètres cliniques	
ANNEXE 1	p90-91
Critères internationaux de Relkin ¹⁸ utilisés pour l'inclusion des patients	

RESUME

Corrélats hydrodynamiques des modifications morphologiques observées dans l'hydrocéphalie chronique de l'adulte.

Objectif : L'hydrocéphalie chronique de l'adulte (HCA) est une maladie complexe dont la physiopathologie reste largement méconnue et dont le diagnostic de certitude reste difficile à établir. Notre objectif était de rechercher des associations entre les modifications morphologiques visibles en IRM et les modifications hydrodynamiques objectivées chez ces patients via le test d'infusion lombaire pour ensuite formuler des hypothèses explicatives concernant la physiopathologie de la maladie.

Méthode : 99 patients porteurs d'un diagnostic d'hydrocéphalie chronique probable ont été adressés en consultation et évalués cliniquement par un neurochirurgien. Ils ont tous bénéficié d'une IRM cérébrale et d'un test d'infusion lombaire. A partir de 9 variables classiquement recueillies en IRM, une analyse en composantes principales a permis d'extraire des paramètres d'imagerie composites et indépendants que nous avons corrélés aux paramètres cliniques et hydrodynamiques.

Résultats : Trois composantes indépendantes expliquant 70% de la variance totale ont pu être extraites à partir des paramètres d'imagerie. Une première composante était le reflet de la raréfaction des espaces sous arachnoïdiens de la convexité et était corrélée à l'élévation de l'indice de résistance à l'écoulement du liquide cérébro-spinal ($p=0,001$). Une seconde composante était le reflet de l'atrophie secondaire et était corrélée avec une diminution de la pression intracrânienne de base ($p=0,002$). Notre dernière composante était l'élargissement de "sillons réservoirs" et était liée à une diminution du volume infusé ($p=0,001$) et une augmentation de la production de liquide cérébro-spinal ($p=0,005$).

Conclusion : L'ensemble des modifications observées en imagerie peuvent être décrites selon 3 composantes indépendantes ayant chacune un substrat hydrodynamique propre. La raréfaction des espaces sous-arachnoïdien du vertex est le paramètre reflétant le mieux les troubles hydrodynamiques impliqués dans l'hydrocéphalie. Au contraire, l'élévation du « stroke volume » aqueducal semble plutôt refléter l'atrophie secondaire à l'évolution de la pathologie.

Introduction :

L'hydrocéphalie chronique de l'adulte (HCA), également appelée hydrocéphalie à pression normale (HPN), est une entité clinique dont la physiopathologie reste encore aujourd'hui méconnue.

Initialement décrite en 1965¹, il s'agit d'une anomalie de répartition du liquide cérébro-spinal (LCS) entraînant une accumulation de ce dernier dans le système ventriculaire et les espaces sous arachnoïdiens (ESA).

Encore aujourd'hui, sa prévalence reste difficile à évaluer² mais augmente fortement avec l'âge surtout après 80 ans où elle est potentiellement sous diagnostiquée³.

Elle reste pourtant une des seules causes de démence curable et son pronostic est corrélé avec la rapidité de la prise en charge chirurgicale⁴. Cependant, le manque de critère diagnostic robuste liés à la faible spécificité de sa présentation clinique et radiologique en fait un diagnostic de certitude complexe à établir.

Ce dernier se base sur un faisceau d'arguments prenant en compte la symptomatologie clinique et une augmentation du volume ventriculaires pouvant être associées à des modifications morphologiques plus spécifiques en IRM, ainsi que la réalisation de tests plus invasifs, en particulier le test d'infusion lombaire qui permet d'obtenir un profil hydrodynamique précis du LCS chez ces patients.

L'ensemble de ces éléments reste parfois insuffisant et les nombreuses comorbidités présentes dans ces populations peuvent remettre en cause le diagnostic et freiner une éventuelle chirurgie. Il existe également une proportion de patients non répondeurs au traitement et d'autre chez lesquels, malgré une amélioration initiale, on constate avec le temps une dégradation secondaire.⁵

Afin d'essayer de comprendre pourquoi le développement de certaines modifications morphologiques spécifiques survenaient chez ces patients, nous nous sommes

intéressés à la physiopathologie de cette entité ainsi qu'aux différentes théories explicatives ayant été décrites et à leur retentissement, sur les anomalies de circulation du LCS et sur le plan de l'imagerie.

Nous avons ensuite cherché à corrélérer les modifications rapportées en IRM⁶, avec le profil hydrodynamique de ces patients afin de pouvoir proposer un modèle explicatif permettant de mieux comprendre ces changements et éventuellement, d'apporter des éléments complémentaires quant aux mécanismes physiopathologiques à l'œuvre dans cette population.

Pour ce faire, nous allons dans un premier temps faire un rappel sur l'hydrocéphalie chronique de l'adulte, en énonçant les principales hypothèses physiopathologiques rapportées dans la littérature et en insistant sur sa présentation en imagerie, ainsi que sur les principes du test d'infusion lombaire. Dans un second temps, nous étudierons les principales corrélations entre les modifications morphologiques et hydrodynamiques chez ces patients. Enfin, nous proposerons un modèle intégrant l'ensemble de ces éléments et discuterons de nos résultats et des limites de notre travail.

1. Hydrocéphalie chronique de l'adulte

1.1 Définition de l'hydrocéphalie

L'hydrocéphalie est une pathologie liée à une accumulation de LCS au sein du système ventriculaire.⁷

Cette accumulation entraîne une dilatation des ventricules intra cérébraux et potentiellement une augmentation de la pression intracrânienne (PIC) selon sa cinétique d'installation.

L'enveloppe crânienne étant incompressible, le principe de Monro-Kellie stipule que les structures intracrâniennes constituées par le cerveau, le sang et le LCS possèdent un volume constant et donc, que l'augmentation de volume d'un compartiment ne peut se faire qu'au détriment des autres.

Le corrélat direct de cette équation est qu'une augmentation de volume entraîne une augmentation de la PIC. Bien qu'il existe des mécanismes compensateurs permettant d'accommoder une augmentation progressive ou minime du volume intracrânien, en cas d'augmentation rapide de ce dernier, ces mécanismes seront dépassés et il se produira une augmentation de la PIC pouvant conduire jusqu'au décès du patient.

(Figure 1)

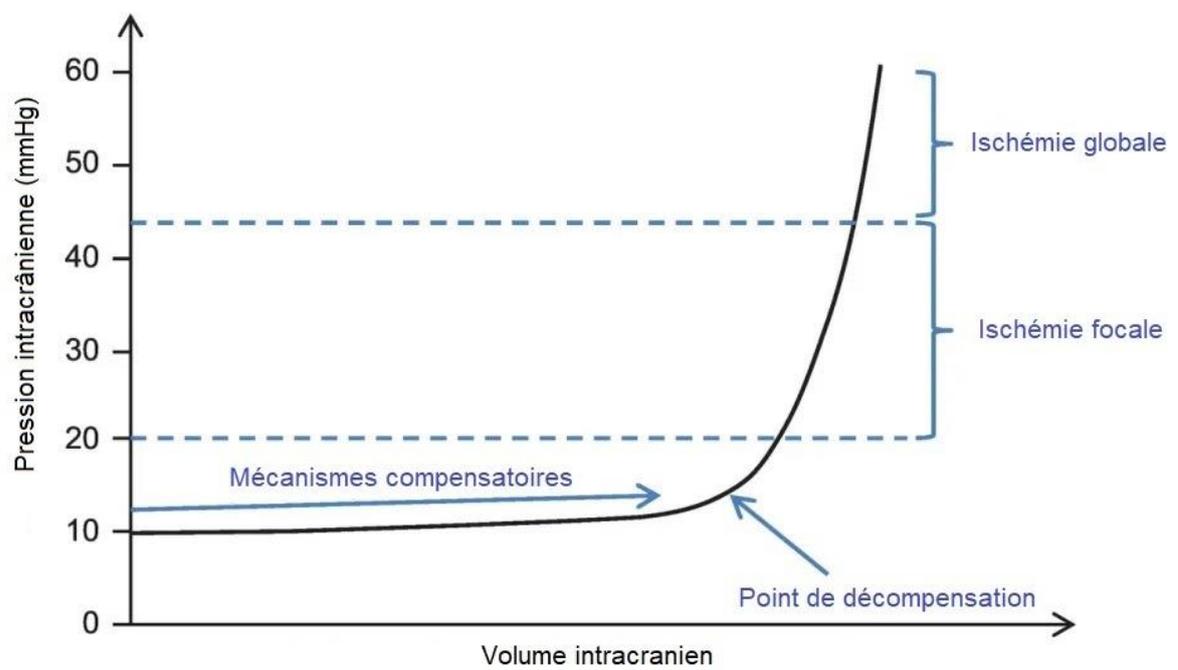


Figure 1⁸. Illustration du principe de Monro-Kellie, l'augmentation du volume intracrânien entraîne la mise en place de mécanismes compensateurs. Si cette augmentation est trop brutale ces mécanismes sont dépassés et la pression intracrânienne ne peut plus être maintenue.

1.2 Types d'hydrocéphalies⁹⁻¹¹

L'hydrocéphalie est le reflet d'un dysfonctionnement de la circulation du LCS pouvant s'intégrer dans un grand nombre de cas de figure. Dans un premier temps il est important de définir la cinétique d'installation de la maladie.

En pratique, cette distinction est souvent facile à effectuer, les 2 formes de cette pathologie se présentant dans des situations relativement spécifiques.

1.2.1 Hydrocéphalie aiguë

En cas d'installation rapide, nous faisons face à une hydrocéphalie aiguë mettant en jeu le pronostic vital via l'installation rapidement progressive d'un tableau d'hypertension intracrânienne. (Céphalées, nausées, vomissements, œdème papillaire et diplopie par atteinte du VI)

L'examen de référence dans ce cas de figure est le scanner sans injection, il permet de faire le diagnostic positif en objectivant la dilatation du système ventriculaire et de rechercher des signes de gravité à savoir :

- Des troubles de la résorption du LCS
- Un œdème cérébral voire des phénomènes d'engagements

La prise en charge sera chirurgicale et visera à faire diminuer la pression intracrânienne en urgence.

1.2.2 Hydrocéphalie chronique

Si l'installation est plus lente, nous pouvons retrouver les signes décrits ci-dessus, bien que de manière moins marquée, avec une évolution plus insidieuse en association avec d'autres dont l'expressivité sera différente selon l'âge des patients lors du diagnostic¹².

Chez une population âgée il s'agira principalement de troubles de la marche, de troubles cognitifs, de troubles de la coordination et d'une lenteur dans l'exécution des mouvements.

Devant ces cas de figure, l'examen de référence est alors l'IRM cérébrale¹³, (FIGURE 2) son but sera :

- De faire le diagnostic positif en objectivant l'élargissement des espaces ventriculaires via la mesure de l'index d'Evans et de l'angle calleux.
- D'éliminer une cause obstructive avec l'emploi de séquences dédiées notamment 3DT2HR centrée sur la ligne médiane.
- D'évaluer la morphologie cérébrale pour rechercher des signes orientant vers le diagnostic d'HCA.
- De rechercher des pathologies associées (Aspect évocateur d'une autre forme de démence, hypersignaux FLAIR de la substance blanche périventriculaire).
- De rechercher une cause secondaire (hémosidérose secondaire à une HSA).

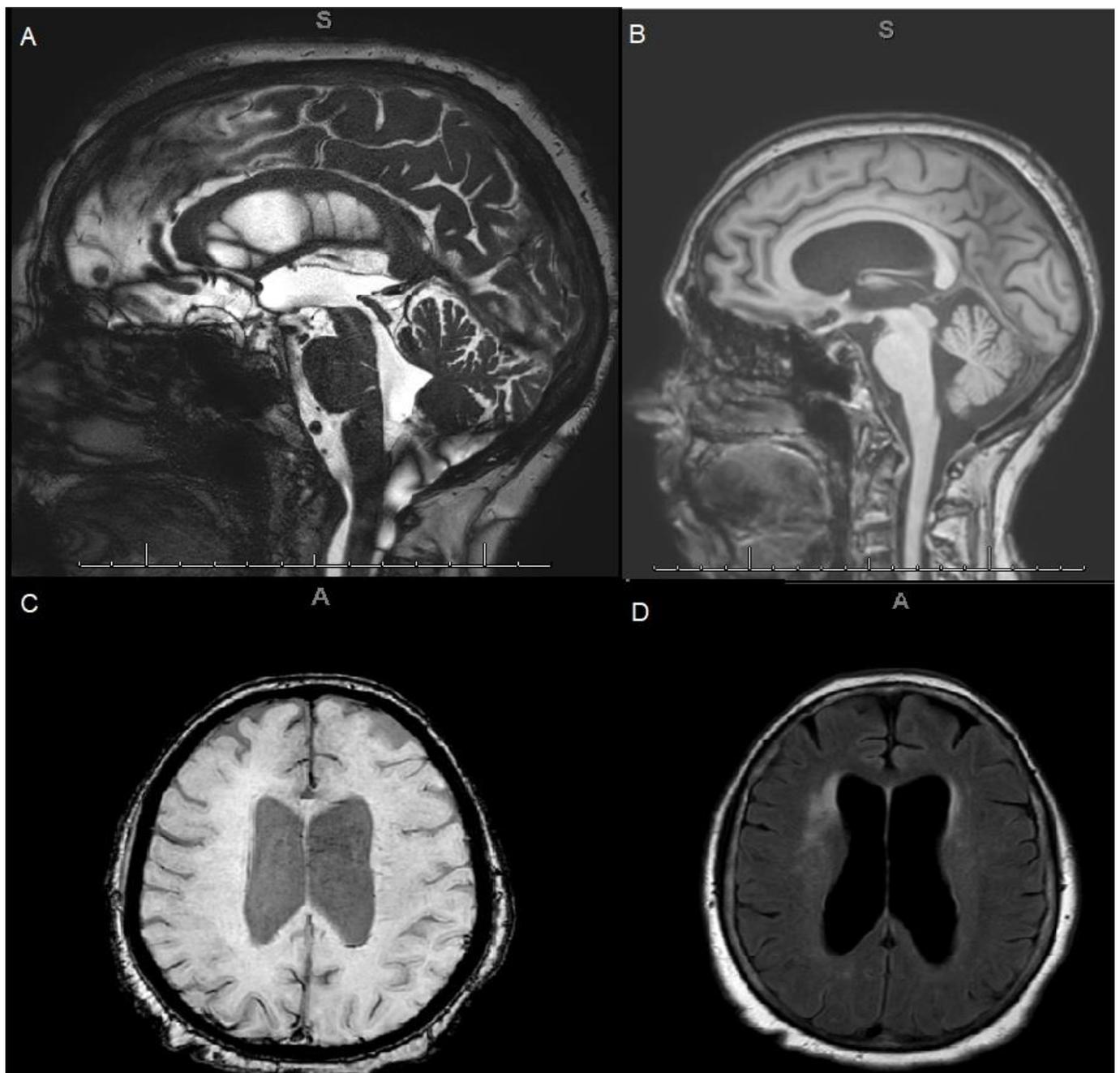


Figure 2 : Ensemble des séquences IRM utiles pour le bilan d'une suspicion d'hydrocéphalie chronique de l'adulte. A : 3DT2HR centrée sur la ligne médiane pour rechercher une cause obstructive. B : 3DT1EG pour analyser la morphologie cérébrale. C : Séquences de susceptibilité magnétique à la recherche d'une cause secondaire (principalement une hémorragie méningée). D : Axiale FLAIR pour l'analyse des comorbidités et rechercher des arguments pour une autre forme de démence.

Dans ce cas la prise en charge sera à définir en fonction du mécanisme causal et pourra souvent se faire à un degré d'urgence bien moindre qu'en cas d'hydrocéphalie aiguë.

1.2.3 Mécanisme d'installation

Une fois la cinétique d'installation connue, il faut préciser l'étiologie de cette hydrocéphalie.

Classiquement il était décrit deux types d'hydrocéphalies :

Communicante : le flux de LCS circule librement entre les ventricules cérébraux

Non communicante : le flux de LCS est bloqué au sein du système ventriculaire, ce qui entraîne une dilatation en amont de l'obstruction

Un des problèmes de cette dichotomie vient de l'emploi des termes d'hydrocéphalie "obstructive" et "non obstructive" souvent utilisés comme agonistes des formes "non communicante" et "communicante" respectivement, alors qu'il existe des formes d'hydrocéphalies communicantes liées à une obstruction de la résorption du LCS en aval du système ventriculaire. (Exemple : méningite carcinomateuse ou post hémorragie sous arachnoïdienne (HSA) entraînant un défaut de résorption des granulations de Pacchioni).

Il semble alors plus précis d'utiliser une nomenclature définissant 3 types de situations différentes :

Hydrocéphalie communicante (telle que décrite) :

Obstructive : le passage de LCS au sein du système ventriculaire s'effectue normalement mais sa résorption entre les granulations sous arachnoïdienne et les citernes de la base est altérée.

Ce mécanisme peut être aiguë (occlusion liée à une hémorragie massive des citernes de la base dans le cas d'une HSA) ou chronique (méningite infectieuse).

Dans sa forme chronique, elle est également imparfaitement appelée hydrocéphalie chronique de l'adulte secondaire (anciennement hydrocéphalie à pression normale secondaire).

Non obstructive : Il s'agit principalement du cas de figure de l'hydrocéphalie chronique de l'adulte sous sa forme idiopathique.

Elle peut également être retrouvée en cas d'une production accrue de LCS d'origine tumorale (papillome des plexus choroïdes).

Hydrocéphalie non communicante : Souvent nommée à tort "hydrocéphalie obstructive".

Elle vient d'un obstacle sur le système ventriculaire et entraîne une dilatation du système ventriculaire d'amont et un effet de masse sur les structures adjacentes

Parmi ses étiologies les plus fréquentes, on retrouve les sténoses aqueduales, les kystes colloïdes du 3ème ventricule ou encore toute pathologie entraînant un effet de masse dans la fosse postérieure et une obstruction le long du 4ème ventricule (tumorale, hémorragie...).

Un peu à part, on peut également mentionner les hydrocéphalies ex vacuo qui sont des dilatations "passives" du système ventriculaire liées à une perte de volume du parenchyme cérébrale ou encore les colpocephalies qui agissent sur le même principe

mais prédominant à la partie postérieure des cornes occipitales des ventricules latéraux.

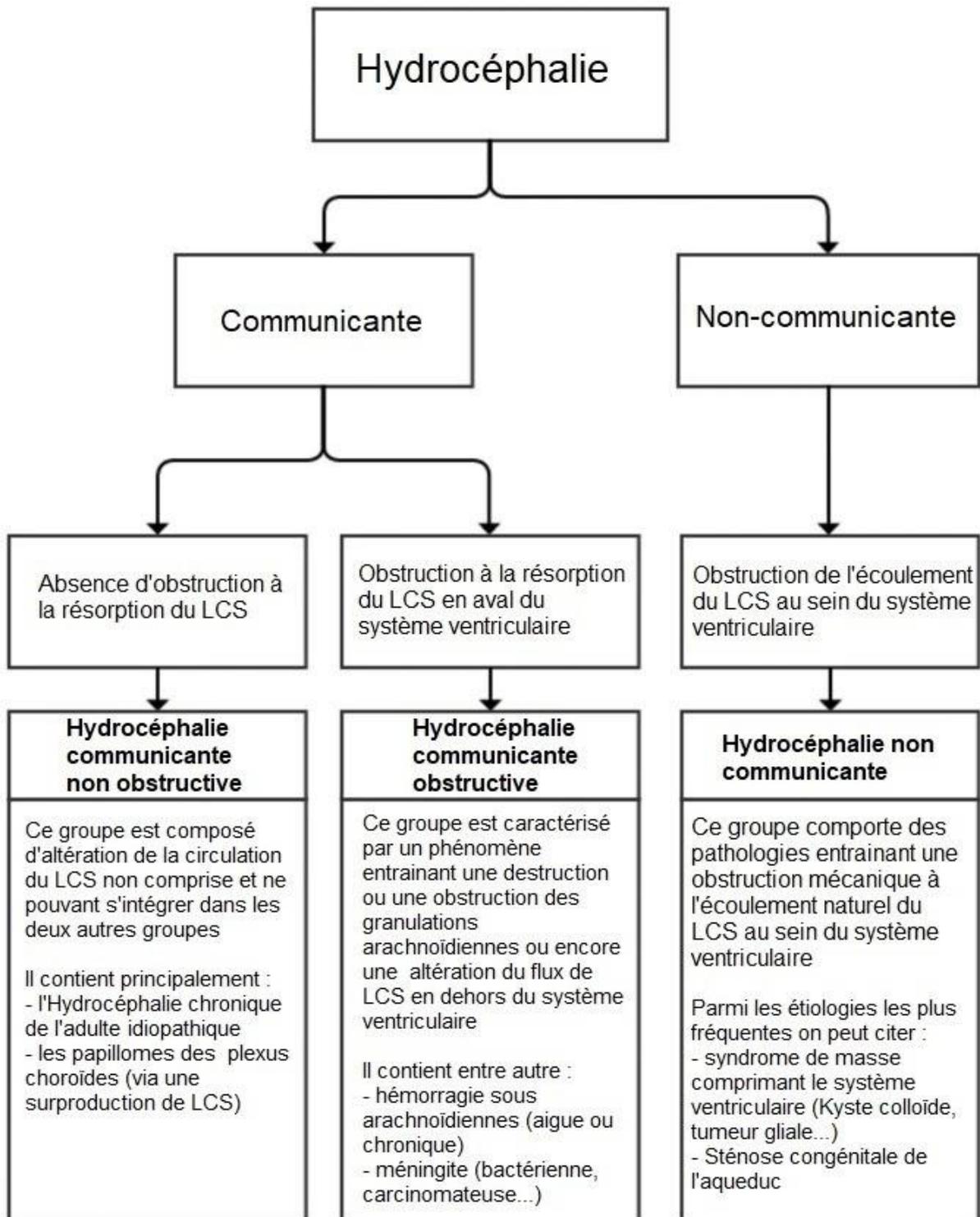


Figure 3¹⁴ : Illustration reprenant la classification des différents mécanismes entraînant le développement d'une hydrocéphalie.

Figure traduite de l'anglais.

1.3 Hydrocéphalie chronique de l'adulte

On regroupe sous le terme d'HCA, un syndrome clinique comportant la triade classique décrite il y a plus de 50 ans par Adams et Hakim associant des troubles de l'équilibre, des troubles cognitifs et une incontinence urinaire chez des patients porteurs d'une ventriculomégalie et n'ayant pas d'augmentation de la pression du LCS à la ponction lombaire.

On préfère le terme d'hydrocéphalie chronique de l'adulte à celui d'hydrocéphalie à pression normale, la littérature ayant démontrée à de multiples reprises que le profil manométrique de ces patients pouvait ne pas être "normal"¹⁵⁻¹⁷.

Il s'agit par définition de patients présentant une hydrocéphalie communicante chez lesquels il n'a pas été mis en évidence d'anomalie expliquant des troubles de la résorption du LCS.

1.3.1 Epidémiologie

L'incidence et la prévalence de l'HCA reste aujourd'hui difficile à déterminer car les données épidémiologiques sont limitées et les différentes études publiées à ce sujet adoptent des méthodologies très hétérogènes et utilisent, pour la plupart, des critères diagnostics différents.

Une revue de la littérature récente menée par Zaccaria et al.¹⁸ estime une prévalence à l'échelle européenne de 128 000 cas chez les personnes âgées de plus de 50 ans pour une incidence annuelle de 17 000.

Il est certain que son incidence est fortement corrélée à l'âge¹⁹ et qu'elle a longtemps été sous diagnostiquée. Sa prévalence dans des études récentes²⁰ est estimée à 1,5% chez les patients âgés de plus de 65 ans mais peut monter à 5,9% chez les patients de plus de 80 ans²¹.

A titre comparatif, dans les mêmes groupes d'âge en Europe²² la prévalence des démences tous types confondus a été récemment estimée à 1,5% pour les patients entre 65 et 69 ans et à 16,3% pour les patients de 85 à 89 ans.

1.3.2 Aspect clinique

Troubles de la marche :

Atteinte quasi constante, retrouvée dans la très grande majorité des cas²³, il s'agit de la manifestation la plus précoce associant classiquement une marche ralentie, à petit pas (hauteur et longueur du pas diminué) et une augmentation du balancement du tronc²⁴.

Elle s'installe de manière insidieuse sur plusieurs mois, parfois plusieurs années.

Il existe également une réduction générale du mouvement avec un aspect figé, akinétique pouvant parfois évoquer une association à un syndrome parkinsonien.

L'examen clinique reste relativement conservé malgré l'importance fonctionnelle des troubles avec un tonus moteur intact et l'absence de modification des réflexes.

Troubles cognitifs ou psychiques :

Il s'agit classiquement d'une démence sous corticale avec atteinte frontale prédominante. Elle est généralement caractérisée par une apathie, des troubles attentionnels et de concentration avec un désintérêt plus prononcé que dans la maladie d'Alzheimer, mais également des troubles des fonctions exécutrices et un ralentissement psychomoteur marqué²⁵.

Les troubles mémoriels, bien que parfois présents, sont souvent en arrière plan²⁶.

Il reste cependant extrêmement difficile de porter le diagnostic lorsque l'atteinte cognitive est au premier plan étant donné les nombreuses démences qui partagent des présentations cliniques similaires²⁷, celles-ci pouvant parfois coexister.

En effet, il a été rapporté des cas d'association entre HCA et d'autres types de démences - prouvées histologiquement - avec amélioration clinique post shunt²⁸.

Enfin certains auteurs ont émis l'hypothèse de mécanismes communs entre l'HCA, la maladie d'Alzheimer et les démences vasculaires pouvant expliquer les chevauchements cliniques et en imagerie retrouvés dans ces pathologies.

Il est important de noter qu'au stade précoce de la maladie, certains malades ne présentent l'ensemble des critères de démence et la maladie peut se révéler sous la forme de troubles psychiques notamment sous la forme d'épisodes dépressifs pouvant masquer une altération cognitive débutante.

Troubles urinaires :

Atteinte fréquente touchant 45 à 90% des patients²⁹.

Il s'agit principalement de pollakiuries nocturnes puis d'urgentes et enfin d'une véritable incontinence mictionnelle.

Sa principale difficulté diagnostique vient de la très faible spécificité des atteintes mictionnelles chez le sujet âgé.

1.3.3 Physiopathologie

De nombreuses théories ont été soulevées pour expliquer le mécanisme et le retentissement liés à l'hydrocéphalie chronique de l'adulte³⁰. (FIGURE 4)

Toutefois, aucune d'elles ne parvient à expliquer l'ensemble des mécanismes physiopathologiques régissant cette entité et certains auteurs ont même remis en question l'existence de l'hydrocéphalie chronique comme étant en réalité un groupement hétérogène de maladies ayant des causes variables mais une expression clinique similaire³¹.

De nombreux phénomènes différents semblent impliquer dans la physiopathologie globale de cette entité, il reste cependant difficile d'affirmer si les anomalies cliniques,

d'imageries et même anatomopathologiques retrouvées chez ces malades sont attribuables à cette maladie ou ne sont que le reflet de phénomènes de troubles chroniques de la circulation du LCS.

Table 1 List of different iNPH theories (based on Ammar et al. (2017) [5] and Krishnamurthy and Li (2014) [60])

-
1. Hakim-Adams theory (Hakim and Adams 1965) [38]
 2. Transcerebral mantle pressure gradient (Hoff and Barber 1974) [44]
 3. Restricted arterial pulsation hydrocephalus (Greitz 1993) [37]
 4. Bulk flow theory (Rekate 1988) [98]
 5. Unifying theory for definition and classification of hydrocephalus (Raimondi 1994) [94]
 6. Hemodynamic theory of venous congestion (Bateman 2004) [7]
 7. Evolution theory in cerebrospinal fluid dynamics and minor pathway hydrocephalus (Oi and Di Rocco 2006) [86]
 8. Importance of cortical subarachnoid space in understanding hydrocephalus (Rekate 2008) [98]
 9. Pulsatile vector theory (Preuss et al. 2013) [91]
 10. Reassessing CSF hydrodynamics and novel hypothesis (Chikly B. and Quaghebeur J. 2013) [19]
 11. Osmotic gradient theory (Krishnamurthy and Li 2014) [60]
 12. Intimate exchange between cerebrospinal fluid and interstitial fluid. (Matsumae et al. 2016) [77]
 13. The Comprehensive Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus Theory (CiNPHT) (Ammar et al. 2017) [5]
-

Figure 4 : Liste des différentes études ayant émises des théories concernant la physiopathologie de l'HCA.

Tableau tiré de l'étude d'Ammar et Al.³² Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus Syndrome: Is It Understood? The Comprehensive Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus Theory (CiNPHT).

Nous allons résumer les principaux phénomènes à l'œuvre :

Trouble de la circulation et de la résorption du LCS :

Compte tenu de l'amélioration clinique après dérivation ventriculaire et des mesures de pressions anormales retrouvées chez ces patients, le postulat de départ sur lequel s'accorde la littérature est la présence d'anomalies dans la circulation et la résorption du LCS au sein du système ventriculaire et des espaces sous arachnoïdiens.

Dilatation ventriculaire :

Ces troubles hydrodynamiques sont à l'origine d'un déséquilibre entre sécrétion et résorption du LCS. Ce déséquilibre aboutit à une augmentation anormale du volume total de LCS qui sera, dans un premier temps, stocké dans le système ventriculaire et responsable d'une hydrocéphalie chronique.

Compression de la substance blanche périventriculaire :

L'expansion ventriculaire sera responsable d'une pression exercée sur une plus grande surface qui, elle-même entraînera une augmentation des forces exercées sur les espaces périventriculaires³³.

Il existera, à ce moment, une augmentation transitoire de la pression intracrânienne qui cherchera alors un moyen de revenir à l'équilibre via une nouvelle voie de sortie : la résorption transépendymaire.³⁴

Se produira alors un double phénomène de compression mécanique de la substance blanche périventriculaire associé au passage transépendymaire de LCS. Ce phénomène sera responsable d'altérations cellulaires via des mécanismes hypoxiques et ischémiques qui entraîneront à terme une démyélinisation axonale et une apoptose neuronale³⁵.

Augmentation de la pression interstitielle périventriculaire et altération de la compliance cérébrale :

L'accumulation de liquide interstitiel va provoquer une augmentation du gradient de pression entre l'espace intraventriculaire et les espaces sous arachnoïdiens sous corticaux³⁶, elle-même responsable de phénomènes de congestion veineuse et d'une aggravation de la résorption du LCS.

Cette stagnation de LCS associée à la déhiscence cellulaire est responsable d'une augmentation des métabolites toxiques dans le LCS ce qui réduit d'avantage sa capacité à être résorbé.

Des mécanismes compensateurs seront mis en place et des tentatives de guérisons chroniques de ces altérations vont en résulter. Elles induiront une baisse de la compliance périventriculaire entraînant une rigidité ventriculaire et une perte de la plasticité cérébrale. Ces phénomènes sont responsables d'une pulsatilité réduite³⁷, elle-même responsable d'une réduction encore plus importante du flux de LCS en dehors de l'espace intraventriculaire

Altération de la microcirculation artérielle et veineuse :

L'ensemble de ces phénomènes sera responsable d'un stress oxydatif important et provoquera une baisse du flux sanguin cérébral dans ces régions³⁸⁻⁴⁰.

Il a également été démontré, sur étude anatomopathologique³², que des thromboses de petites veines corticales peuvent expliquer une augmentation de la pression dans les sinus durs, des lésions d'ischémie veineuse corticale ainsi qu'une réduction de la pression de perfusion capillaire avec le développement d'un œdème interstitiel et des altérations de la barrière hémato encéphalique.

Ces mécanismes s'auto-entretiennent (FIGURE 5) mais certains interviennent à un stade plus avancé de la maladie, les changements mécaniques et d'altération physique du flux de LCS et de taille ventriculaire pourraient être réversibles alors que les phénomènes micro thrombotiques et d'altération cellulaire seraient fixés et inaccessibles aux thérapeutiques.

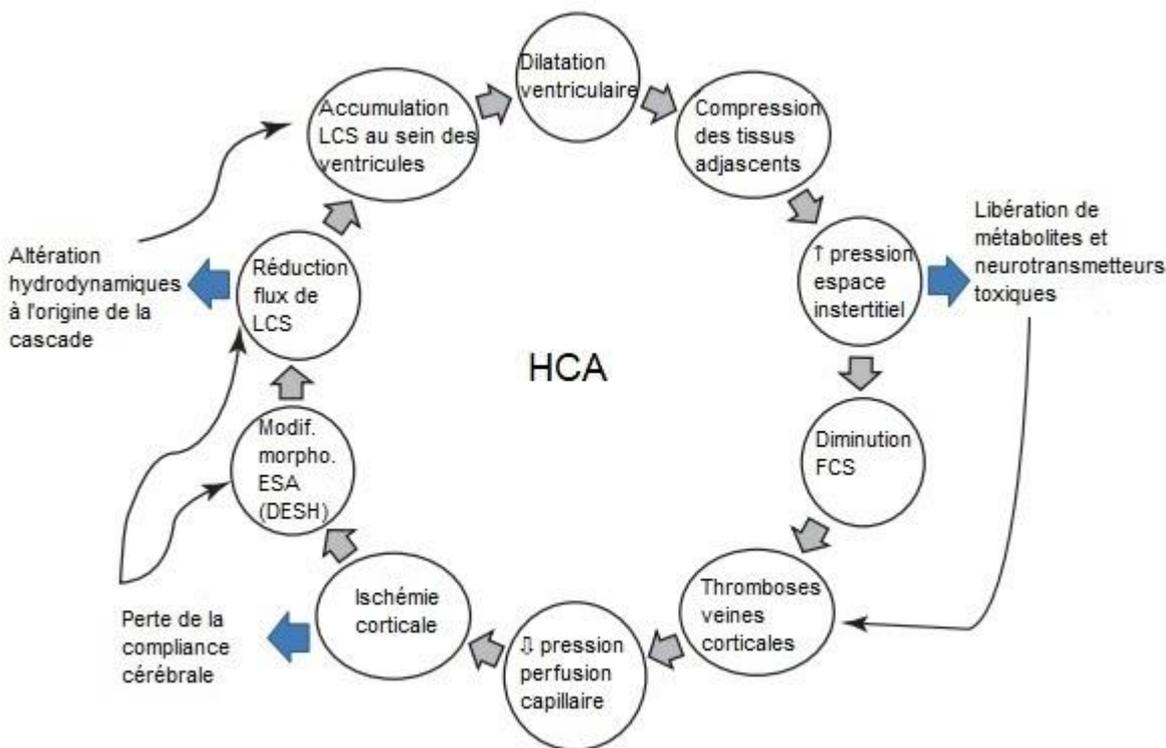


Figure 5 : Cascade de réactions auto-entretenues survenant à différents moments dans l'hydrocéphalie chronique de l'adulte.

Figure traduite de l'anglais depuis l'article d'Ammar et Al.³²

Malheureusement, même en intégrant l'ensemble de ces éléments, il reste difficile d'expliquer la mauvaise corrélation entre l'expression clinique de la maladie, les modifications morphologiques variables et la réponse inconstante à la dérivation ventriculaire.

La découverte récente de la théorie du système glymphatique⁴¹ amène de nouvelles pistes pouvant permettre d'expliquer davantage certains aspects encore non compris de cette pathologie.

Une diminution de la clairance d'un traceur gadoliné au sein du LCS a été retrouvée dans le cortex entorhinal et la substance blanche sous corticale en regard chez des patients atteints d'HCA⁴². Plusieurs études^{43,44} ont également retrouvé une baisse de l'expression des aquaporines 4 dans les espaces périvasculaires et dans les astrocytes des patients porteurs d'HCA.

Malgré tout, il reste encore beaucoup à comprendre sur la physiopathologie de cette maladie et une meilleure compréhension des changements morphologiques, hydrodynamiques, autopsiques⁴⁵ ainsi que de l'expressivité clinique pourraient permettre une meilleure prise en charge globale de cette entité et d'améliorer l'attitude thérapeutique envers ces patients.

2. Apport de l'imagerie dans l'HCA

L'imagerie cérébrale, principalement représentée par l'IRM, a un rôle cardinal dans la prise en charge initiale permettant d'orienter le diagnostic et d'exclure un certain nombre de diagnostic différentiel.

Son protocole standard¹³ a été énoncé précédemment et vise à confirmer la ventriculomégalie, éliminer une cause obstructive ou secondaire à cette dernière, et identifier des modifications morphologiques clés orientant le diagnostic.

2.1 Modifications morphologiques en lien avec l'hydrocéphalie

2.1.1 Augmentation de l'index d'Evans

La mesure de l'Index d'Evans⁴⁶, consistant à calculer le ratio du diamètre maximal entre les deux cornes frontales des ventricules latéraux sur le diamètre endocrânien maximum sur une même coupe axiale, est la méthode la plus répandue pour affirmer la dilatation ventriculaire.

Le seuil retenu est de 0,3 bien qu'il ait une très faible spécificité pour le diagnostic d'HCA et soit fréquemment retrouvé chez les patients âgés asymptomatiques. Il est alors en lien avec un élargissement des ESA, secondaire à une atrophie cérébrale d'autre nature.

Sa bonne reproductibilité⁴⁷, sa simplicité de mesure et son utilisation largement répandue dans la pratique courante en font cependant l'indice de référence pour affirmer l'élargissement ventriculaire.

Depuis quelques années, certains auteurs proposent une actualisation de ces seuils pour essayer de gagner en spécificité dans l'établissement du diagnostic d'HCA⁴⁸.

Il a également été proposé l'utilisation d'autres biomarqueurs étudiant d'avantage les modifications morphologiques cranio-caudales tels que l'index d'Evan basé sur l'axe Z⁴⁹ ou plus simplement le diamètre vertical maximum des ventricules latéraux, ces marqueurs étant à la fois plus sensibles et spécifiques pour différencier le sujet sain et le patient porteur d'HCA⁵⁰.

2.1.2 Raccourcissement de l'angle calleux et déformations du corps calleux

L'angle calleux est l'angle représenté par la paroi supérieure des deux ventricules latéraux sur une coupe coronale passant par la commissure postérieure.

En cas d'hydrocéphalie, l'augmentation du volume des ventricules latéraux va entraîner la diminution de cet angle⁵¹, le seuil retenu est une valeur $<90^\circ$ pour parler d'un rétrécissement⁵².

L'association d'un Index d'Evan augmenté et d'un angle calleux diminué à moins de 90° présente une excellente précision $>90\%$ pour distinguer les patients porteurs d'HCA des sujets sains ou de ceux atteints de démence d'Alzheimer⁵³.

D'autres modifications morphologiques du corps calleux ont été rapportées dans l'HCA, en particulier un aspect étiré, aminci et bombant vers le sommet attribué aux forces exercés latéralement par la dilatation des ventricules latéraux et par des phénomènes de contraintes mécaniques contre la faux.⁵⁴

Ces modifications morphologiques pourraient entraîner des phénomènes de déconnexions hémisphériques potentiellement imputables dans les manifestations cliniques et neuropsychologiques complexes chez ces patients.

Plusieurs études⁵⁵⁻⁵⁶ ont montré une réversibilité partielle de ces changements post shunts ; ces modifications ne sont toutefois pas corrélées à un meilleur pronostic clinique.

2.1.3 Dilatation des cornes temporales

La dilatation des cornes temporales non expliquée par une atrophie hippocampique est fréquemment retrouvée dans l'HCA⁵⁷.

Il a d'ailleurs été récemment objectivé une association entre cette dilatation et l'expression clinique de la triade de Adams chez ces patients⁵⁸.

Certains auteurs ont suggéré qu'il s'agissait d'un marqueur radiologique de bonne réponse au traitement chirurgical⁵⁹ mais ces résultats ont par la suite été remis en question⁶⁰.

De plus, cet élargissement est assez peu spécifique et il est difficile en pratique de distinguer un élargissement secondaire à une atrophie hippocampique (notamment en cas de démence d'Alzheimer) d'une compression de la région hippocampique suite à l'hydrocéphalie, d'autant plus que ces deux pathologies peuvent coexister⁶¹.

2.1.4 Autres

Aspect bosselé du toit des ventricules latéraux

Ce signe peut être retrouvé sur les coupes sagittales. Il est cependant très subjectif et n'a pas été clairement rapporté comme marqueur sensible ou spécifique dans la littérature⁶².

Hypersignaux de la substance blanche périventriculaire

Cette anomalie, fréquemment retrouvée chez la population âgée, est visible de manières plus fréquente et plus marquée que chez les sujets sains⁶³.

Plusieurs études ont rapporté que leur présence, même étendue, ne devait pas remettre en question l'indication chirurgicale⁶⁴.

Artefact de flux “CSF flow void”

Il s'agit de l'artefact lié à la perte de signal d'un liquide en mouvement au moment de l'acquisition de la séquence IRM.

La présence de cet artefact au niveau de l'aqueduc était initialement supposée s'intégrer dans le cadre des anomalies visibles en cas d'HCA, elle fait d'ailleurs toujours partie des guidelines internationales²³.

Cependant les avancées dans les techniques et séquences d'IRM et la démocratisation des hauts champs magnétiques laissent à penser que ce signe correspond juste à la mise en évidence du flux physiologique de LCS à ce niveau plutôt que le reflet d'un processus pathologique⁶⁵.

Sa présence, initialement prise comme facteur de bonne réponse au shunt a été remise en question après parution d'études contradictoires⁶⁶, en revanche son absence peut être évocatrice du diagnostic différentiel de sténose de l'aqueduc⁶⁷.

2.2 Modifications morphologiques particulières retrouvées dans l'HCA

2.2.1 Elargissement disproportionné des espaces sous arachnoïdiens (DESH)

Défini pour la première fois par Hashimoto et Al.⁶⁸ au travers de l'étude SINPHONI (Study of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus on Neurological Improvement: SINPHONI). Il s'agit d'un ensemble de modifications morphologiques fréquemment retrouvées chez les patients porteurs d'HCA.

Il associe⁶⁹⁻⁷² :

- Une dilatation des vallées sylviennes
- Un rétrécissement des sillons de la convexité
- Un rétrécissement de la partie postérieure du sillon cingulaire contrastant avec l'aspect élargi/normal de sa partie antérieure
- Des dilatations focales de certains sillons de la partie médiale de la convexité

Il est important de bien noter que ces éléments sont évocateurs mais que leur absence ne doit pas infirmer le diagnostic, Ishikawa et Al.⁷³ sur une série de 83 patients n'a retrouvé cet aspect que chez 64% des sujets dont 13% ne présentaient aucun élément en faveur.

Le processus physiopathologique permettant d'expliquer ces anomalies n'est pas encore très bien compris à l'heure actuelle mais paraît essentiel pour essayer de comprendre la production et la résorption du LCS chez ces patients.

L'association DESH - réponse au traitement semble prometteuse⁷⁴ mais n'a pas encore été suffisamment explorée. Il est important de noter que cet aspect est partiellement réversible après chirurgie.⁷⁵

Des études épidémiologiques ont retrouvé la présence d'une DESH et l'absence de retentissement cliniques chez environ 1% des patients de plus de 70 ans^{76,77}.

Elle est alors dénommée AVIM pour Asymptomatic Ventriculomegaly with features of Idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI.

Ces données récentes nécessitent la réalisation d'études complémentaires mais il pourrait s'agir d'un état précurseur aux manifestations cliniques de l'HCA qui justifierait d'un suivi neurologique rapproché.

2.2.2 Modifications morphologiques mésencéphaliques

Il s'agit de modifications mises en évidence récemment,

Lee et Al. rapportent en 2005⁷⁸ une diminution du diamètre mésencéphalique par rapport à des contrôles sains, elle est alors corrélée avec l'importance des troubles de l'équilibre.

Par la suite, d'autres auteurs se sont intéressés aux potentielles modifications visibles à ce niveau. Adachi et Al.⁷⁹ retrouvent une bonne sensibilité au fait d'avoir un aspect aplati du toit du mésencéphale chez ces patients qui n'est pas retrouvé chez les contrôles sains. Ce signe présente toutefois une spécificité médiocre car fréquemment visible dans la démence d'Alzheimer et surtout dans la paralysie supra nucléaire progressive (PSP).

Plus récemment, Constantinides et Al.⁸⁰ ont retrouvé des différences significatives entre différentes mesures morphologiques mésencéphaliques en comparant des patients porteurs d'une PSP probable, un groupe contrôle et des patients HCA. Ils ne

parviennent toutefois par à mettre en évidence des seuils de significativité suffisant pour obtenir une bonne discrimination entre ces groupes.

Ces résultats sont importants dans la mesure où ces mesures étaient habituellement faites pour différencier la PSP des autres démences or cette pathologie comprend l'HCA dans la gamme de ses diagnostics différentiels, il est donc important de noter que l'imagerie ne permet pas d'être discriminante dans ce cas de figure, ce d'autant plus qu'il existe d'autre pathologie comportant également une atrophie mésencéphalique au cours de leur évolution (démence vasculaire, dégénérescence cortico-basale...)

D'autant plus que d'autres études ont été publiées peu après avec des conclusions similaires⁸¹ confortant l'idée que l'imagerie présenterait de forte similitude entre ces 2 pathologies et qu'il existerait des remaniements morphologiques mésencéphaliques encore peu étudiés dans l'HCA.

A l'heure actuelle, ces changements n'ont malheureusement pas d'explication physiopathologique.

2.3 Imagerie avancée

2.3.1 Etude du flux sanguin cérébral

Il a été démontré dans de multiples études avec des méthodologies différentes³⁸⁻⁴⁰ (SPECT, scanner de perfusion...) une baisse globale de la perfusion cérébrale.

La diminution des symptômes a également été corrélée avec la restauration du flux cérébrale après traitement chirurgical⁸².

Cependant la très grande diversité des techniques utilisées rend difficile l'établissement de valeurs de référence ou de protocole de recherche.

Certaines études ont également évalué cette perfusion avant et après test de déplétion lombaire via des méthodes non invasives⁸³ comme la séquence d'arterial spin labelling (ASL) mais n'ont pas retrouvé de modifications significatives.

Son emploi reste pour le moment accessoire dans le diagnostic d'HCA et n'est pas utilisé en routine clinique.

2.3.2 Diffusion et cartographie ADC

Il a été démontré une augmentation du coefficient apparent de diffusion (ADC) en cas d'atteinte de la microcirculation dans différents types de démences⁸⁴.

Cette différence pourrait être un outil supplémentaire pour mieux identifier les personnes souffrant d'HCA⁸⁵⁻⁸⁶

L'intérêt de cette variable étant lié à la facilité de sa mesure ; sa grande variabilité inter individu et l'absence de grandes études prospectives restreignent pour le moment son utilisation au domaine de la recherche.

Au cours des dernières années, de nombreuses autres méthodes d'analyse ont vu le jour, nous pouvons citer entre autres : l'imagerie en tenseur de diffusion, l'injection de traceur intrathécal et la vitesse d'élimination de ce dernier via le système glymphatique ou encore la mesure de l'élastographie par résonance magnétique. Cependant il s'agit bien souvent d'études isolées à faible niveau de puissance dont l'intérêt restera à démontrer au cours des années à venir.

3. Test diagnostics

3.1 Ponction lombaire déplétive

Le but de ce test est de simuler l'effet de la mise en place d'une dérivation ventriculaire en ôtant une faible quantité de LCS.

Plusieurs méthodes de ponction déplétives ont été utilisées, il s'agit en général d'un retrait de LCS, variant entre 30 et 50mL, une à 2 fois par jours, sur 2 à 3 jours successifs.

Nous évaluons ensuite l'amélioration clinique principalement sur les troubles de la marche, bien que nous puissions également voir une amélioration concernant les troubles attentionnels et urinaires⁸⁷. Cette réponse est en général rapide, dans les heures ou les jours suivant le geste. L'un des critères répondant le mieux et facilement évaluable est la vitesse de marche⁸⁸, évaluable de façon objective et rapide par un test de marche de 10m par exemple.

Malgré des résultats variables selon les études quant à la sensibilité et la spécificité de ce test⁸⁹, il apparaît qu'il possède une bonne valeur prédictive positive mais une faible valeur prédictive négative. Dans ce cas de figure cela signifie qu'un test positif est prédictif d'une bonne réponse au traitement chirurgical mais qu'il est également possible d'avoir un test négatif en cas de réponse positive ou négative au traitement.

3.2 Test de drainage continu du LCS

Il s'agit de la mise en place d'une dérivation externe continue de LCS sur 3 à 5 jours à la vitesse d'environ 10ml/h de LCS pour un objectif entre 100 et 150mL déplété par jour.

Bien que les premiers résultats de ces tests aient été encourageants avec une sensibilité et une spécificité augmentées par rapport aux ponctions lombaires déplétives^{90,91}, d'autres études sont venues contrebalancer ces résultats⁹².

Il est également plus contraignant à mettre en place et présente une morbidité plus élevée que le test de déplétion simple.

3.3 Test d'infusion lombaire

Il s'agit d'un test invasif consistant à mesurer la pression intrathécale au repos puis lors de l'injection de sérum physiologique.

Parmi les différents mécanismes en cause dans l'HCA, il existe, entre autres, des anomalies hydrodynamiques pouvant être décomposées en 3 parties⁹³ :

- Des anomalies de circulation du LCS
- Des phénomènes d'adaptabilité liés à la compliance cérébrale, c'est à dire à la capacité de limiter l'augmentation en pression lors d'une augmentation de volume
- Des interférences entre les flux de LCS et la perfusion cérébrale

3.3.1 Rappels physiques

Plusieurs études se sont intéressées aux modèles mathématiques régissant les phénomènes hydrodynamiques derrière la réalisation du test d'infusion lombaire⁹⁴⁻⁹⁵.

D'après ces modèles, à l'état physiologique, la production de LCS est toujours en équilibre avec le stockage et la résorption de ce dernier.

D'où l'équation :

$$\text{LCS sécrété} = \text{LCS stocké} + \text{LCS résorbé}$$

La résorption du LCS dépend quant à elle de la pression intracrânienne (PIC), de la pression au sein du sinus sagittal supérieur (Pss) - lieu de résorption du LCS par les granulations de Pacchioni -

$$LCS \text{ résorbé} = \frac{PIC - PSS}{R}$$

Où R désigne la résistance à l'écoulement de LCS en mmHg.mL⁻¹.min

On peut donc calculer R :

$$R = \frac{PIC - PSS}{LCS \text{résorbé}}$$

En l'état normal, le LCS n'est pas véritablement stocké dans les espaces méningés, la production est égale à la résorption et la pression intracrânienne est maintenue à un niveau constant. En cas d'hydrocéphalie, cette équation n'est plus valable, le déséquilibre entre production et résorption va entraîner une altération du volume cérébrale et de la pression intracrânienne.

Cette altération va dépendre de la compliance (C), soit, de la capacité d'expansion de l'enceinte méningée.

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta p}$$

L'AMP est le dernier paramètre que nous pouvons mesurer. Il correspond à l'amplitude des mesures de pressions intracrâniennes, la PIC étant sujette à des modulations pulsatiles liées aux cycles cardio-thoraciques et à d'autres composantes vasomotrices⁹⁶.

Nous avons ici défini les principales valeurs mesurées par le test de perfusion lombaire.

3.3.2 Réalisation pratique

En hospitalisation, on installe le patient en décubitus latéral et on réalise une ponction lombaire à l'aiguille 20G.

On connecte l'aiguille à un robinet 3 voies dont l'une d'elle est reliée à un dispositif de mesure des pressions (à hauteur de l'aiguille) qui permet le recueil de la pression de base assimilée à la PIC.

(Figure 6)

L'autre voie est utilisée pour l'infusion en continu de sérum physiologique.

Durant les premières minutes, aucune injection n'est effectuée et on recueille simplement la pression de base.

Ensuite on instille de manière continue du sérum physiologique pour avoir une élévation progressive de la pression intracrânienne jusqu'à obtenir une phase de plateau à partir de laquelle on va arrêter l'injection. (Figure 7)

Cette méthode va nous permettre d'obtenir l'indice de résistance à l'écoulement du LCS.

Dans ce cas, la méthode peut être simplifiée et se basera alors la formule suivante :

$$R = \frac{PIC \text{ plateau} - Pic \text{ base}}{\text{débit infusé}}$$

On peut également réaliser une injection d'un bolus de sérum physiologique permettant d'obtenir l'indice pression volume (PVI) qui correspond au volume nécessaire pour accroître d'un facteur 10 la PIC. Il est alors possible d'en dériver le calcul de la compliance.

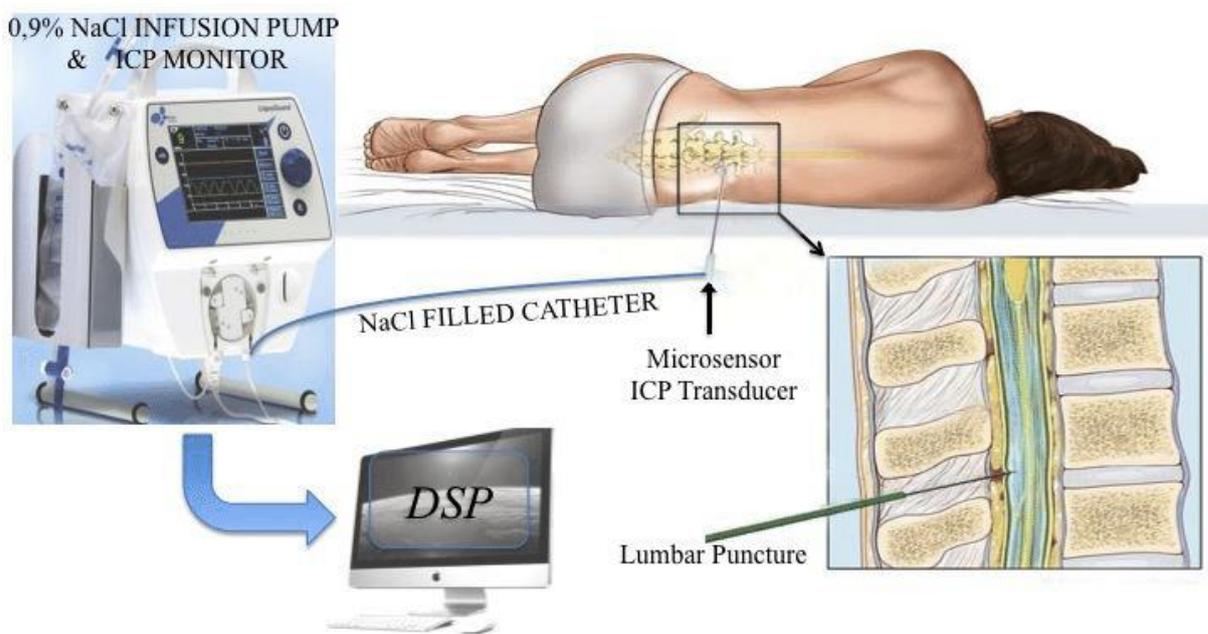
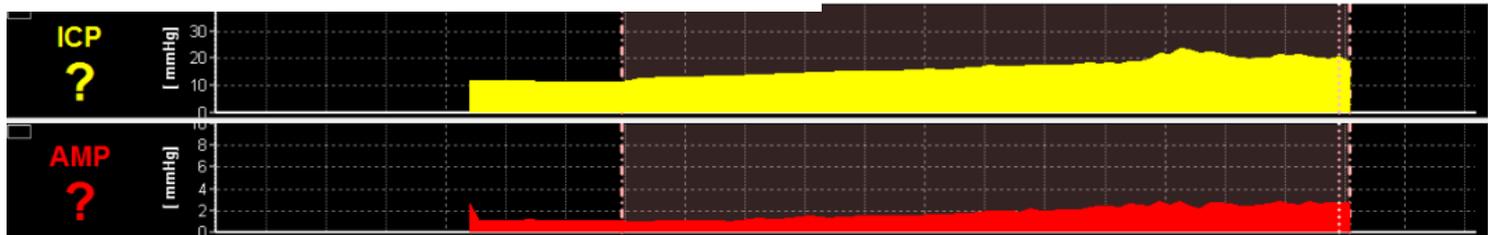
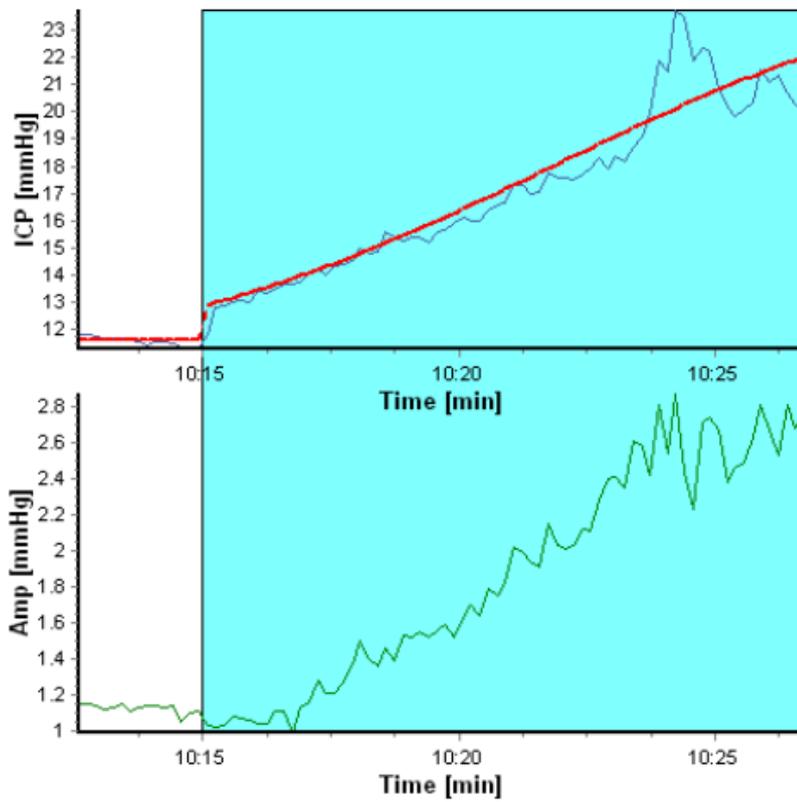


Figure 6 : Réalisation pratique du test d'infusion lombaire : en décubitus latéral on réalise une ponction lombaire et on met en place un capteur de pression ainsi qu'une infusion continue de LCS via un pousse seringue électrique.



Infusion rate [ml/min]	1.50	Calculation mode	
dynamic			
One needle only	yes		
ICP baseline [mmHg]	11.59	ICP plateau [mmHg]	19.99
AMP baseline [mmHg]	1.13	AMP plateau [mmHg]	2.61
Rcsf [mmHg*min/ml]	8.61	Elastance [1/ml]	0.13
PVI [ml]	17.87	Pss [mmHg]	9.02
CSF production rate [ml/min]	0.30	Volume infused [ml]	19.39
Infusion duration [min]	12.93	Needle resist. [mmHg*min/ml]	0.84
Normalised Error [%]	0.643		

Figure 7 : Exemple concret tiré d'un patient issu de notre cohorte illustrant les résultats du test d'infusion lombaire.

Le début de la courbe correspond à la PIC de base, s'ensuit une infusion à un débit constant de sérum physiologique entraînant une élévation progressive de la pression intracrânienne puis un arrêt de l'injection lorsque la phase de plateau est atteinte (en pratique lorsqu'apparaît une cassure importante dans la courbe de pression).

Bien qu'étant invasif et nécessitant le plus souvent une hospitalisation de courte durée, ce test permet de mesurer de manière objective la pression intracrânienne et d'avoir un reflet des phénomènes d'adaptabilité disponibles chez ces patients.

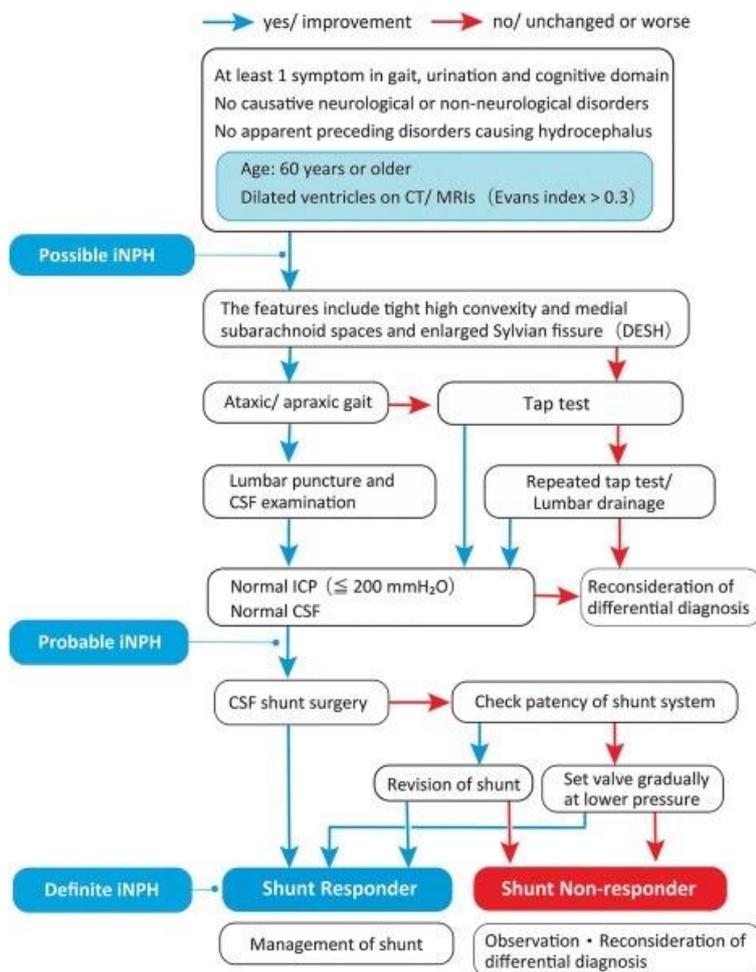
4. Prise en charge

4.1 Critères diagnostiques

Malgré l'ensemble des éléments en notre possession, l'HCA reste un diagnostic difficile à établir, les populations concernées possèdent souvent de multiples facteurs confondants et la seule certitude diagnostique provient de la réponse au traitement ; traitement qui reste lourd chez ces patients âgés, souvent porteurs de multiples comorbidités.

Quelques études ont publié des critères diagnostiques ; les plus utilisés sont les critères issus des guidelines internationales²³ et japonaises⁹⁷ (Figure 7), récemment mises à jour⁹⁸ et sont basées sur un algorithme diagnostique définissant des stades graduellement croissants d'imputabilité à l'HCA, la définissant comme "possible", "probable" et "définitive". (Figure 8)

Malgré leur utilisation, le diagnostic des formes atypiques reste difficile à porter et la décision de traitement se fera grâce à un faisceau d'arguments impliquant la clinique, l'imagerie et la réponse aux tests hydrodynamiques.



Chapter 1

Clinical presentation and initial imaging data

Chapter 2

Brain Imaging characteristics in INPH

Chapter 3

CSF investigations: CSF sample, drainage test and CSF dynamics

Chapter 4

Surgical treatment

Chapter 5

Postoperative management and prognosis

Figure 8 : Illustration de l'algorithme diagnostique utilisé pour établir la présence d'une hydrocéphalie chronique de l'adulte « possible », « probable » ou « définitive ».

Arbre diagnostique tiré de Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (Third Edition)⁹⁸

Au CHU de Lille, devant une présentation typique avec bonne corrélation des paramètres cliniques et d'imagerie, associés à une réponse à la ponction déplétive, ces éléments peuvent suffire pour porter l'indication de traitement.

Si l'un de ces points est douteux, il est souvent décidé de réaliser un test d'infusion lombaire où l'élévation de l'indice de résistance à l'écoulement du LCS permet d'aider à établir la décision de traitement.

4.2 Traitement

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement médical efficace et la seule option thérapeutique ayant fait ses preuves est la réalisation d'une dérivation du LCS de manière chirurgicale.⁹⁹

Ce traitement consiste à créer un shunt entre les ventricules et un autre espace anatomique afin de permettre une réabsorption du LCS à ce niveau

Classiquement et dans les cas d'hydrocéphalies « communicantes » il s'agit d'un shunt ventriculo-péritonéal. Il se compose d'un système en 3 parties reliées entre elles : un cathéter proximal situé au sein de l'un des ventricules latéraux, une valve de dérivation et un cathéter distal au sein de la cavité péritonéale.

La valve peut maintenir un débit continu ou ne s'ouvrir qu'en cas de différence positive entre la PIC et la pression intra péritonéale. En alternative, il est également possible d'utiliser un shunt ventriculo-atrial, soit en première intention en fonction des habitudes de l'équipe, soit en seconde intention en cas d'antécédents péritonéaux lourds (péritonites, occlusions sur brides...)

Il existe également des shunts lombo-péritonéaux basés sur le même principe et situés dans l'espace intrathécal au lieu d'être intra cérébral.

Le flux au sein de ces systèmes est unidirectionnel et la plupart des valves à différentiel de pression sont aujourd'hui ajustables afin de ne pas entraîner de phénomènes de surdrainage.

4.3 Réponse au traitement

La réponse au traitement à court terme est constatée dans 70 à 80% des cas.¹⁰⁰

Le traitement est efficace sur les 3 symptômes cardinaux mais prédomine nettement sur les troubles de l'équilibre et de la marche, il peut être très variable selon les individus.

Il est également décrit des réponses dissociées entre les symptômes, des formes d'amélioration transitoires avec aggravation rapide derrière ou encore des formes non répondantes au traitement.

Cependant, malgré des réponses à court terme souvent bonnes, la réponse sur le long terme varie grandement dans la littérature¹⁰¹⁻⁵ et certains patients retrouvent rapidement leur état pré chirurgical ou continuent de se dégrader par la suite.

4.4 Facteurs prédictifs de la réponse au traitement

De nombreuses études se sont intéressées aux différents facteurs permettant d'identifier la réponse au traitement chirurgical chez ces patients, notamment via les biomarqueurs en imagerie utilisés pour le diagnostic. Les résultats ont cependant été assez contradictoires sur de multiples points.

Les anomalies de la substance blanche péri ventriculaire étaient initialement supposées être associées à une moins bonne réponse au traitement, et leur absence, prédictive d'une meilleure réponse. Ces résultats ont été fortement remis en question et aujourd'hui ne doivent plus être considérés pour poser ou non une indication opératoire¹⁰²⁻¹⁰³.

D'un point de vue morphologique, la réduction de l'angle calleux semble être l'un des meilleurs marqueurs prédictifs de bonne réponse¹⁰⁴⁻¹⁰⁵.

Plus récemment, l'aspect "DESH" a été évoqué comme bon facteur de réponse au traitement¹⁰⁶, cependant ces résultats ont été nuancés¹⁰⁷. Ainsi, son absence n'a pas de valeur prédictive négative¹⁰⁸.

Malgré les moyens récents en notre possession, les dernières analyses multi modales restent impuissantes pour identifier les patients répondeurs au traitement des patients non répondeurs¹⁰⁹.

ETUDE

1. Objectif

Malgré les nombreuses études s'étant intéressées à ce sujet, la physiopathologie de l'HCA reste largement méconnue à l'heure actuelle.

Les dernières années ont été marquées par l'identification de modifications morphologiques spécifiques à la maladie qui ne sont cependant pas retrouvées chez l'ensemble des individus.

Nous avons émis l'hypothèse que ces modifications étaient le reflet de phénomènes adaptatifs liés à des modifications hydrodynamiques en rapport avec les perturbations de la circulation du LCS chez ces patients.

Partant de ce principe, nous avons recueilli des données morphologiques dans une cohorte de patients suivis et pris en charge pour HCA au CHU de Lille et ayant bénéficié d'un test d'infusion lombaire et nous avons cherché à mettre en évidence des corrélations entre les modifications morphologiques visibles en IRM et les modifications cliniques et hydrodynamiques.

Nous allons détailler les différentes corrélations individuellement et émettre des hypothèses explicatives, pour finalement proposer un modèle essayant d'expliquer la mise en place de ces modifications spécifiques.

2. Matériel et méthode

2.1 Population et critères d'inclusions

La population initiale est de 99 patients, elle est issue d'une cohorte monocentrique de patients tous adressés en consultation de neurochirurgie au Centre Hospitalier Universitaire de Lille entre octobre 2016 et octobre 2019, pour suspicion d'HCA, et ayant bénéficiés d'un test d'infusion lombaire pour confirmation diagnostique.

Les patients présentent tous un diagnostic de probable HCA d'après les critères internationaux de Relkin²³ (Annexe 1) :

Un âge supérieur à 40 ans

Des manifestations cliniques d'apparition progressive, survenues depuis au moins 6 mois et ayant tendance à s'aggraver avec le temps

Pas d'antécédent de traumatisme, d'hémorragie cérébrale, ou d'autres pathologies pouvant être responsables d'une HCA secondaire

Pas d'autre pathologie pouvant expliquer la symptomatologie clinique

Cliniquement ils devaient présenter :

Au moins l'un des trois symptômes de la triade (déficit moteur, troubles cognitifs ou incontinence urinaire)

Ces critères cliniques devaient être associés aux critères d'imagerie suivants :

Une dilatation ventriculaire basée sur un index d'Evans $>0,3$

L'absence de cause obstructive macroscopiquement visible

Ainsi qu'à au moins l'un des critères suivants : Un angle calleux $<90^\circ$, des hypersignaux de la substance blanche péri ventriculaire non attribuable à des lésions ischémiques par atteinte de la microcirculation ou un volume oscillatoire aqueducal augmenté ($>100\mu\text{L}/\text{cycle cardiaque}$)

2.2 Evaluation clinique

Les patients ont tous été évalués cliniquement par un neurochirurgien et ont ensuite bénéficiés d'un test d'infusion lombaire.

La plupart d'entre eux ont également bénéficié d'un test de déplétion de LCS, souvent réalisé en amont de la consultation neurochirurgicale initiale par leur neurologue référent.

Les paramètres cliniques suivant ont été recueillis rétrospectivement :

L'âge

Le sexe

La présence de chacun des 3 critères de la triade recueilli de manière binaire (oui/non)

En cas d'atteinte cognitive, un des 3 scores neuropsychologiques utilisés de manière standard (MMSE < 27/30, MOCA <26/30 ou Mattis <135/144) Nous avons ensuite utilisé une échelle de conversion entre ces scores pour obtenir un équivalent MMSE¹¹⁰

En cas d'atteinte motrice, un test de marche réalisé lors de la consultation initiale lorsque l'état clinique du patient le permettait.

La présence ou l'absence de troubles sphinctériens, définis par la présence d'incontinences diurnes ou nocturnes ou d'urgenturies non expliquées par une pathologies urinaires

La réalisation d'un test de déplétion lombaire et sa réponse recueillie de manière qualitative (Oui/douteuse/non)

La décision de traiter était alors basée sur les critères cliniques et d'imagerie, la présence de comorbidités, la réponse aux ponctions lombaires déplétives et un index de résistance élevé au test d'infusion lombaire.

Finalement, 64 des 99 patients restants ont pu bénéficier d'un traitement chirurgical.

2.3 Imagerie

Les patients ont tous bénéficié d'une IRM cérébrale dans les 3 mois précédant le test d'infusion lombaire.

Le temps entre l'apparition des premières manifestations et la réalisation de l'IRM a été recueilli.

Les examens ont été réalisés sur des machines différentes mais comportaient tous une séquence volumétrique 3DT1 echo de gradient (voxel isotropique 1x1x1mm), utilisée pour l'analyse des données morphologiques.

Les données suivantes ont pu être recueillies :

L'Index d'Evans

L'angle calleux

La surface ventriculaire

La surface mésencéphalique

En plus de ces données, a été analysée de manière qualitative, la dilatation des différents sillons, en se basant sur une échelle visuelle basée sur celle publiée par Narita et Al (Figures 9 ,10,11 et 12).¹⁰⁶

Soit :

Les sillons de la convexité (de 0 = élargis à 3 = sévèrement rétrécis)

Les sillons cingulaires antérieurs et postérieurs (de 0 = élargis à 3 = sévèrement rétrécis)

Le sillon latéral (ou vallée sylvienne) (de 0 = rétréci à 3 = sévèrement dilaté)

Le sillon calcarin (de 0 = rétréci à 3 = sévèrement dilaté)

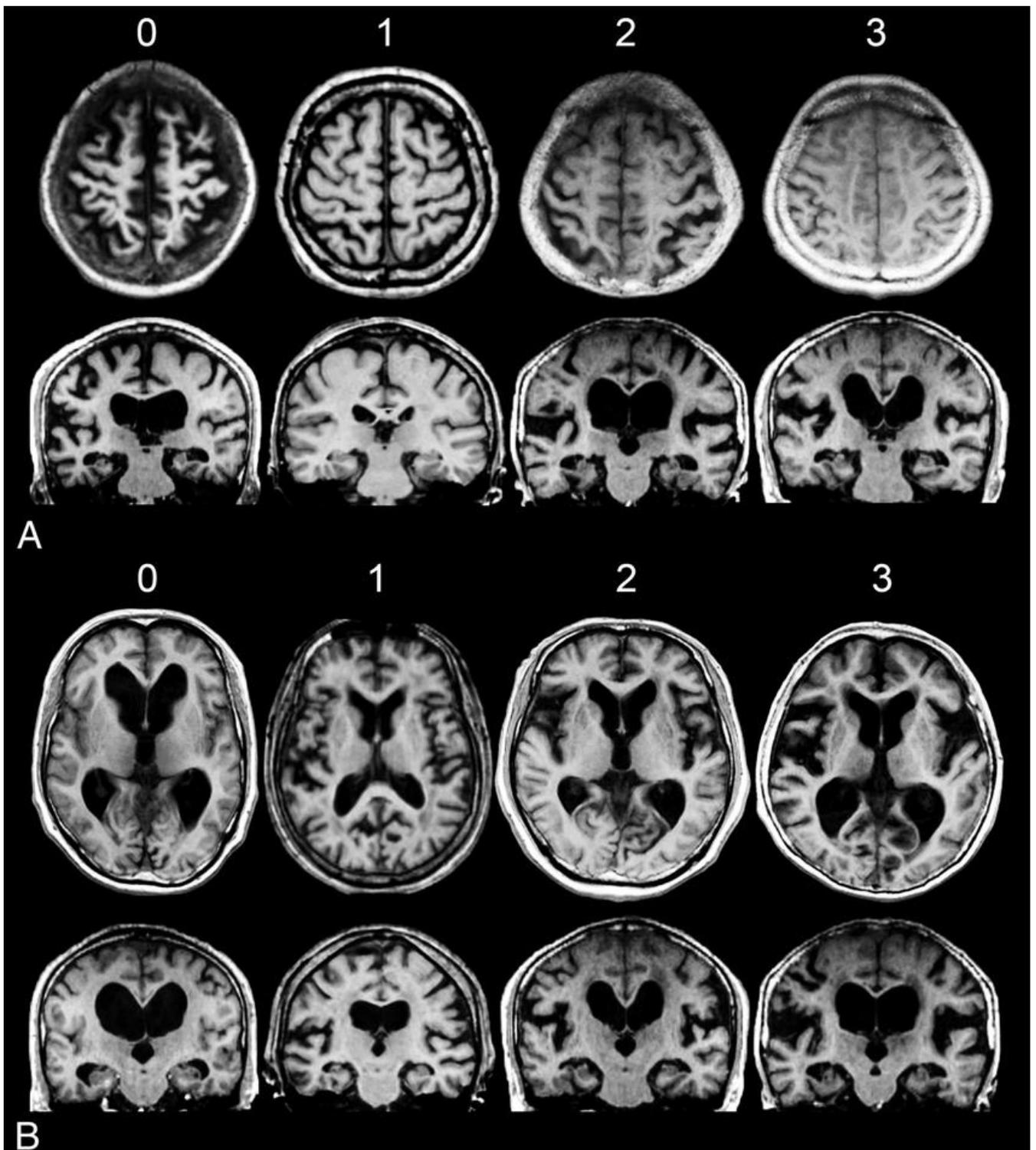


Figure 9 : Echelle visuelle utilisée par Narita et Al.¹⁰⁶ pour grader le rétrécissement des sillons de la convexité en A (0 : dilatés ; 1 : normaux, 2 : modérément rétrécis, 3 : sévèrement rétrécis) et la dilatation des vallées sylviennes en B (0 : rétrécies, 1 : normales, 2 : modérément dilatées, 3 : sévèrement dilatées)

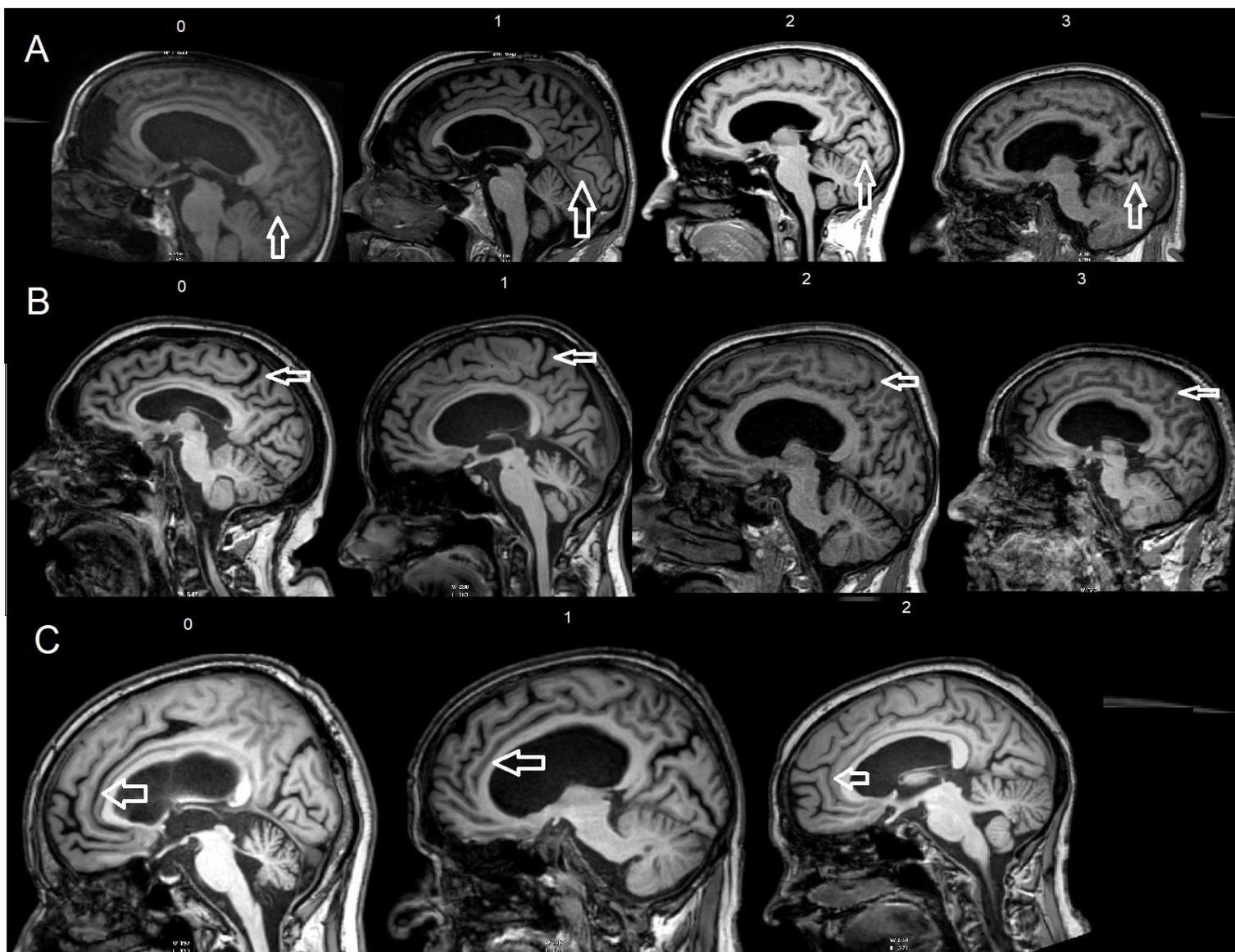


Figure 10 : Echelle visuelle basée sur le principe de l'étude de Narita et Al. permettant de grader l'élargissement du sillon calcarin en A (0 : rétréci, 1 : normal, 2 : modérément dilaté, 3 : sévèrement dilaté) et le rétrécissement des sillons cingulaires postérieurs en B et antérieurs en C (0 : élargis, 1 : normaux, 2 : modérément rétrécis, 3 : sévèrement rétrécis)

La plupart de ces patients (84/99) a également bénéficié d'une IRM de flux (séquence axiale « through-plane », en contraste de phase, centrée sur l'aqueduc du mésencéphale) permettant de recueillir le volume oscillatoire aqueducal.

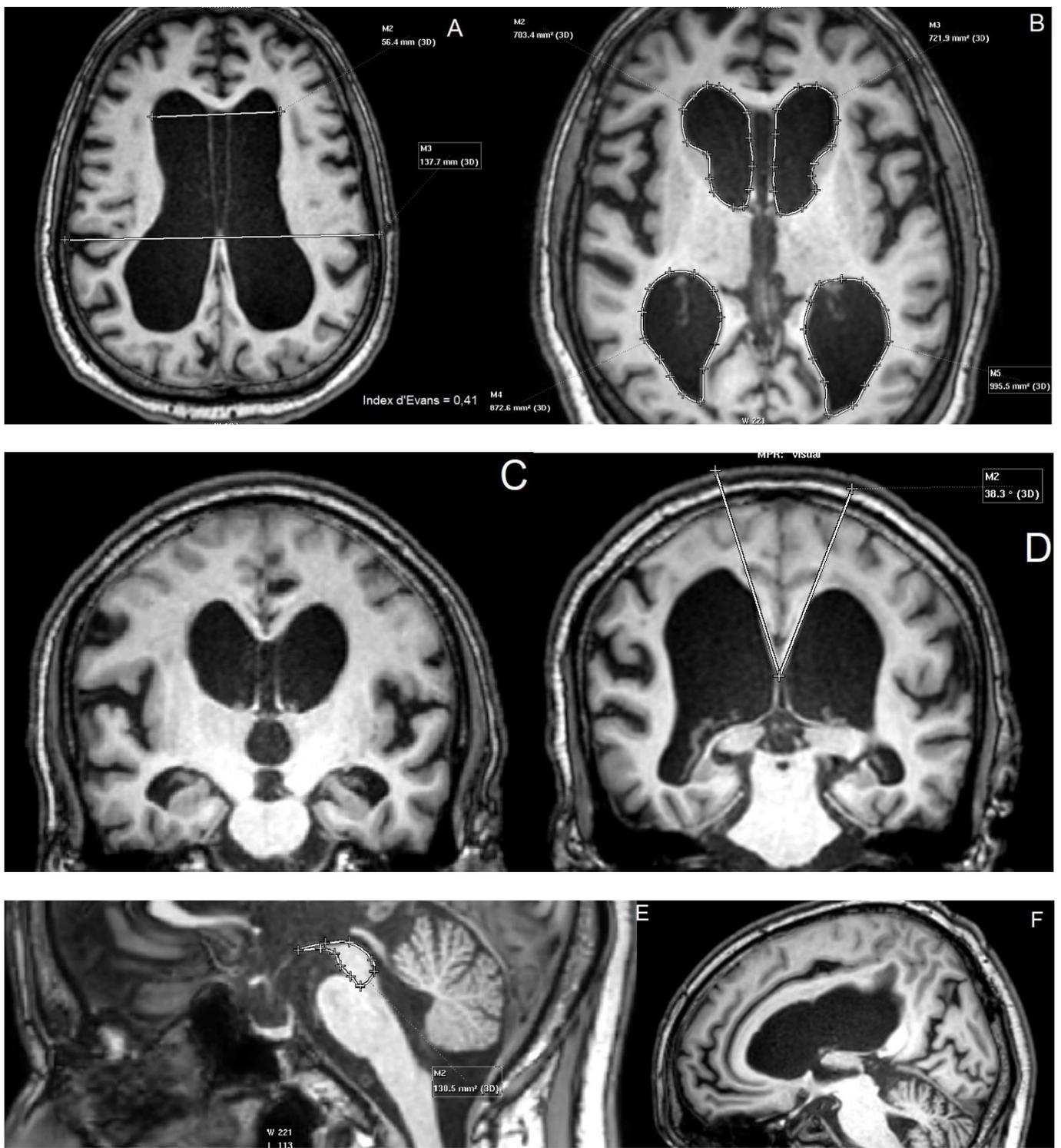


Figure 11

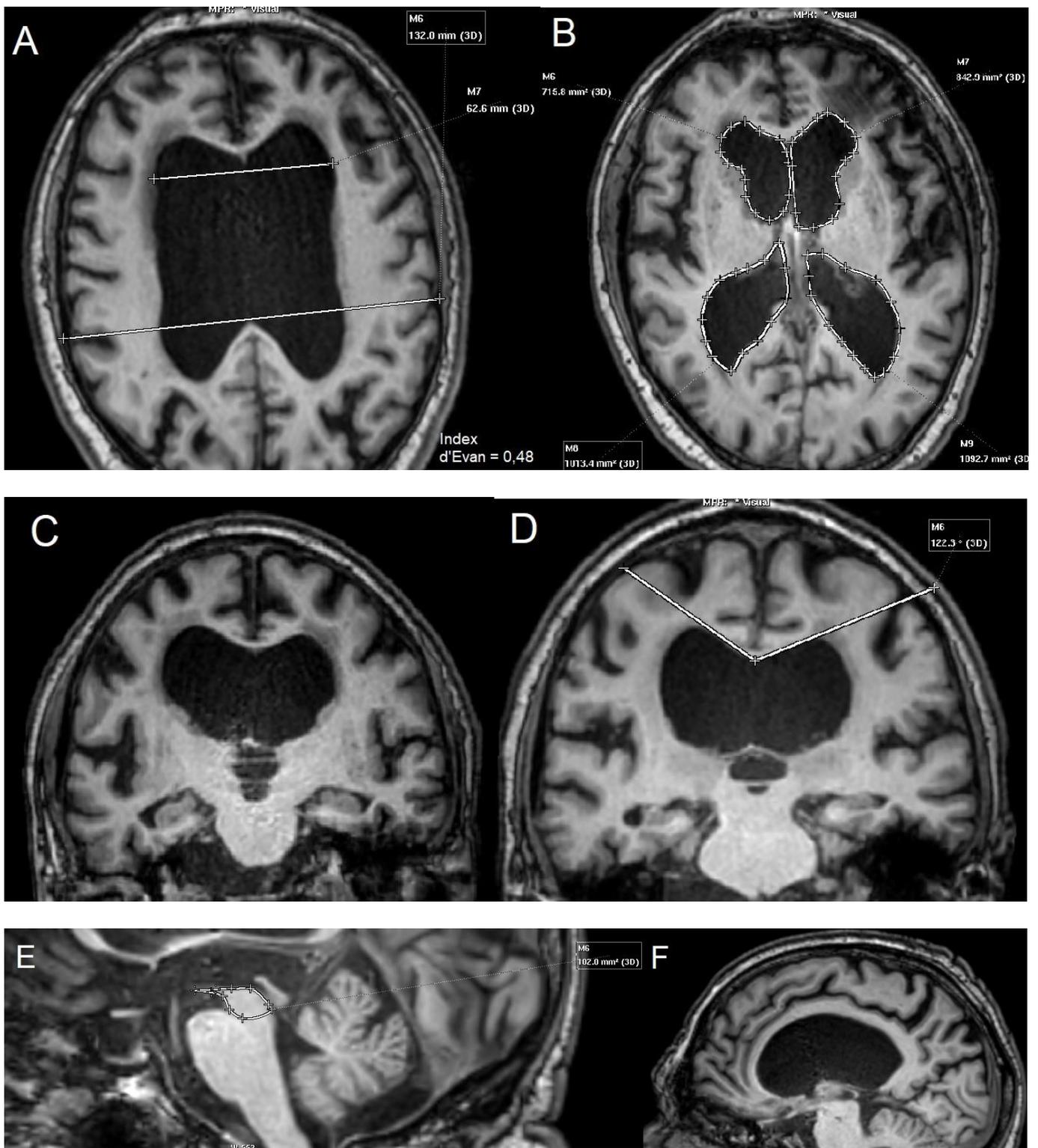


Figure 12

Figures 11 et 12 : Exemple de 2 patients présentant une morphologie cérébrale différente. En A l'index d'Evans. En B la surface ventriculaire (calculée sur un plan situé à 1cm au-dessus d'une perpendiculaire au plan CA-CP). En C une coupe coronale passant par la commissure postérieure pour l'analyse des sillons de la convexité et des sillons latéraux. En D l'angle calleux. En E la surface mésencéphalique. En F une coupe sagittale servant à l'analyse des sillons cingulaires et calcarin.

2.4 Test d'infusion lombaire

Chacun des patients inclus a bénéficié d'un test d'infusion lombaire réalisé au CHU de Lille par une équipe expérimentée.

Les patients étaient installés au bloc opératoire, en décubitus latéral, sous anesthésie locale. Dans un premier temps il était réalisé une ponction lombaire à l'aiguille 18G aux étages L3-L4 ou L4-L5. Dans un second temps, un robinet 3 voies était branché sur cette aiguille avec d'une part un capteur de pression relié à un dispositif d'enregistrement (Moniteur de pression Phillips) et à un ordinateur avec le logiciel ICM + et d'autre part une seringue de 50mL de sérum physiologique branchée sur un pousse seringue électrique.

Après un recueil pendant 2 à 3 minutes de la pression de base, il était réalisé une infusion à débit fixe de 1,5 mL/min provoquant une augmentation de la pression intracrânienne.

La fin de cette perfusion était définie par l'arrêt de l'élévation de la PIC et l'obtention d'une phase de plateau des mesures de pression

Au cours de ce test, ont été recueillis les paramètres suivants :

La pression intracrânienne de base

La pression intracrânienne à la phase de plateau

Le volume infusé

L'index de résistance

L'élastance

L'amplitude pulsatile du LCS (AMP) de base et en plateau

Le débit théorique de production du LCS

2.5 Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS (version 26.0, IBM corp.). Les variables quantitatives sont présentées sous la forme moyenne (+/- déviation standard), les variables qualitatives sous la forme effectif (pourcentage). La normalité de la distribution des variables était vérifiée par inspection visuelle.

Nous avons ensuite testé deux à deux la corrélation entre les différents paramètres d'imagerie. Une corrélation supérieure à 0,2 signifie un degré d'association modérée, au-dessus de 0,4, l'association est considérée comme forte.

Afin de réduire le nombre de paramètres étudiés et d'identifier des composantes indépendantes, nous avons utilisé une analyse en composantes principales. Les composantes dont la valeur propre était supérieure à 1 étaient finalement retenues.

Enfin, nous avons testé l'association entre ces différentes composantes et les paramètres du test d'infusion lombaire d'une part, et les paramètres cliniques d'autre part, par régression linéaire.

Une valeur de p inférieure à 0.05 était considérée comme statistiquement significative.

3. Résultats :

3.1 Population

99 patients ont été inclus dont 66/99 (67%) d'hommes et 33/99 (33%) de femmes.

La triade complète était présente dans 44/99 (45%) des cas. Tous présentaient des troubles de la marche, 74/99 (75%) des troubles cognitifs avec un MMSE moyen à 24(+/- 5), et 63/99 (64%) d'entre eux des troubles sphinctériens.

Ces paramètres sont résumés dans le Tableau 1.

Age (années)	73,3 (+/- 7,5)
Sexe	66H - 33F
Trouble de la marche	99/99 (100)
Troubles cognitifs	74/99(75)
Troubles sphinctériens	63/99(64)
Triade complète	44/99 (45)
MMSE	29.7 (+/-27,9)

Tableau 1 : Résumé des caractéristiques cliniques de notre population. Entre parenthèses le pourcentage ou la déviation standard.

3.2 Imagerie

Les résultats obtenus, présentés dans le tableau 2, concordent avec les résultats attendus pour cette population avec comme marqueur de ventriculomégalie, une augmentation de l'index d'Evans à 0.397 (+/- 0,047) et un rétrécissement de l'angle calleux à 67,8 (+/-18,2).

Parmi les adaptations morphologiques supra tentorielles, la plupart des patients comportaient des élargissements anormaux des espaces sous arachnoïdiens s'intégrant le cadre d'une "DESH". On retrouvait un élargissement des vallées sylviennes, un rétrécissement des sillons de la convexité, un élargissement de la partie antérieure du sillon cingulaire et un rétrécissement de sa partie postérieure ainsi qu'un élargissement du sillon calcarin.

La surface mésencéphalique était mesurée à 122 (+/- 19) mm² et le volume oscillatoire aqueducal à 145 (+/- 106) µL.

	Moyenne (+/- déviation standard)
Index d'Evans	0.397 (+/- 0,047)
Angle calleux	67.8 (+/- 18,2)
Rétrécissement des Sillons de la convexités (/3)	2.26 (+/- 0,91)
Elargissement des vallées sylvienne (/3)	1.98 (+/- 0,74)
Rétrécissement des sillons cingulaires antérieurs (/3)	0.37 (+/-0,55)
Rétrécissement des sillons cingulaires postérieurs (/3)	2.20 (+/- 0,95)
Elargissement des sillon calcarins (/3)	1.66 (+/- 0,69)
Surface mésencéphalique (mm ²)	122 (+/- 19)
Volume aqueducal (μL)	145 (+/- 106)

Tableau 2 : Résumé des caractéristiques en imagerie.

3.3 Test d'infusion lombaire

Les résultats du test d'infusion lombaire étaient également en accord avec les valeurs attendues et sont résumés dans le Tableau 3.

La pression intracrânienne de base était de 11.5(+/- 3,6) mmHg et celle au plateau de 31.6 (+/- 10,7) mmHg .

L'indice de résistance était de 15.11 (+/-8,09) mmHg/mL/min et l'élastance de 0.228 (+/- 0,164).

Le volume infusé moyen était de 19 (+/- 5) mL.

	Moyenne (+/- déviatiion standard)
Pic de base (mmHg)	11.5 (+/- 3,6)
Pic au plateau (mmHg)	31.6 (+/- 10,7)
Volume infusé (mL)	19 (+/- 5,0)
Indice de résistance (mmHg/mL/min)	15.11 (+/-8,51)
Elastance	0.228 (+/- 0,164)
AMP base (mmHg)	0.86 (+/- 0,62)
AMP plateau (mmHg)	4.39 (+/- 2,45)
Production LCS (mL/min)	2.39 (7,58)

Tableau 3 : Résumé des caractéristiques du test d'infusion lombaire.

3.4 Matrice de corrélation des éléments d'imagerie et analyse en composantes principales

Nous avons effectué une analyse en composantes principales des différents paramètres en imagerie dont nous disposions.

L'objectif était de réduire le nombre total de variables et de faire ressortir de nouveaux paramètres indépendants pondérés en fonction des précédents.

Nous avons commencé par réaliser une matrice de corrélation des différentes variables d'imagerie chez ces patients afin d'évaluer leur dépendance et leur degré de corrélation.

Les résultats sont disponibles dans le tableau 4.

	Angle calleux	Surface mésencéphalique	Surface ventriculaire	Rétrécissement des sillons de la convexité	Élargissement des vallées sylviennes	Élargissement des sillons calcarins	Rétrécissement des sillons cingulaires antérieurs	Rétrécissement des sillons cingulaires postérieurs	Volume aqueducal oscillatoire
Angle calleux									
Surface mésencéphalique	r=-0.074 (p=0.223)								
Surface ventriculaire	r=-.077 (p=0.226)	r=-0.356 (p=0.001)							
Rétrécissement des sillons de la convexité	r=-0.462 (p=0.001)	r=0.239 (p=0.09)	r=-0.118 (p=0.122)						
Élargissement des vallées sylviennes	r=-0.168 (p=0.049)	r=0.146 (p=0.074)	r=-0.354 (p=0.001)	r=0.265 (p=0.004)					
Élargissement des sillons calcarins	r=-0.168 (p=0.048)	r=0.025 (p=0.405)	r=-0.176 (p=0.041)	r=0.129 (p=0.101)	r=0.426 (p=0.001)				
Rétrécissement des sillons cingulaires antérieurs	r=-0.12 (p=0.454)	r=0.077 (p=0.226)	r=0.046 (p=0.325)	r=-0.35 (p=0.364)	r=-0.82 (p=0.210)	r=-0.253 (p=0.006)			
Rétrécissement des sillons cingulaires postérieurs	r=-0.451 (p=0.001)	r=0.253 (p=0.006)	r=-0.155 (p=0.063)	r=0.825 (p=0.001)	r=0.282 (p=0.002)	r=0.233 (p=0.010)	r=-0.029 (p=0.387)		
Volume oscillatoire aqueducal	r=0.015 (p=0.440)	r=-0.196 (p=0.026)	r=0.405 (p=0.001)	r=-0.271 (p=0.003)	r=-0.333 (p=0.001)	r=-0.206 (p=0.021)	r=0.222 (p=0.014)	r=-0.284 (p=0.002)	

Tableau 4 : Matrice de corrélations des différentes variables en imagerie permettant d'évaluer leur dépendance. Les résultats significatifs sont indiqués en couleurs, une couleur plus foncée signifiant une association plus forte. (Valeur de p entre parenthèse)

En se basant sur cette matrice, nous avons pu effectuer l'analyse en composantes principales et dégager 3 nouveaux paramètres permettant d'expliquer 70% de la variance.

Chacun de ces 3 paramètres était pondérés par l'ensemble des variables d'imageries, seule la valeur de cette pondération diffère, en pratique nous avons obtenu :

- Une première composante, expliquant 32% de la variance, était fortement pondérée par les paramètres associés à la raréfaction des ESA. Elle augmente avec la fermeture de l'angle calleux, le rétrécissement du sillon cingulaire postérieur et l'effacement des sillons de la convexité
- Une seconde composante, expliquant 17% de la variance était interprétée comme reflétant l'atrophie secondaire. Celle-ci augmente lorsque la surface ventriculaire et le volume oscillatoire aqueducal augmente et que la surface mésencéphalique diminue.
- Une dernière composante expliquant 14% de la variance, était interprétée comme reflétant la dilatation de "Sillons réservoirs". Elle augmente avec l'élargissement des sillons calcarins, des sillons cingulaires antérieurs et des vallées sylviennes.

Ces résultats sont exposés dans le tableau 5 et la figure 13.

Poids des variables	Composante 1 « Raréfaction des ESA de la convexité »	Composante 2 Atrophie secondaire	Composante 3 Sillons réservoirs
Angle calleux	-0.764	-0.168	-0.076
Surface ventriculaire	0.070	-0.830	-0.123
Surface mésencéphalique	0.201	-0.683	-0.299
Raréfaction des sillons de la convexité	0.874	-0.214	-0.037
Elargissement des vallées sylviennes	0.237	-0.456	-0.495
Elargissement des sillons calcarins	0.180	-0.128	-0.735
Rétrécissement des sillons cingulaire antérieurs	0.069	-0.062	0.709
Rétrécissement des sillons cingulaires postérieurs	0.865	-0.245	-0.091
Volume oscillatoire aqueducal	-0.113	-0.608	-0.378

Tableau 5 : Analyse en composantes principales permettant de dégager 3 composantes expliquant 70% de la variance totale, ces composantes sont toutes pondérées par les différents paramètres dont elles sont extraites, seul le degré de pondération varie. En couleur on souligne les variables dont la pondération est la plus importante pour chacune des nouvelles composantes.

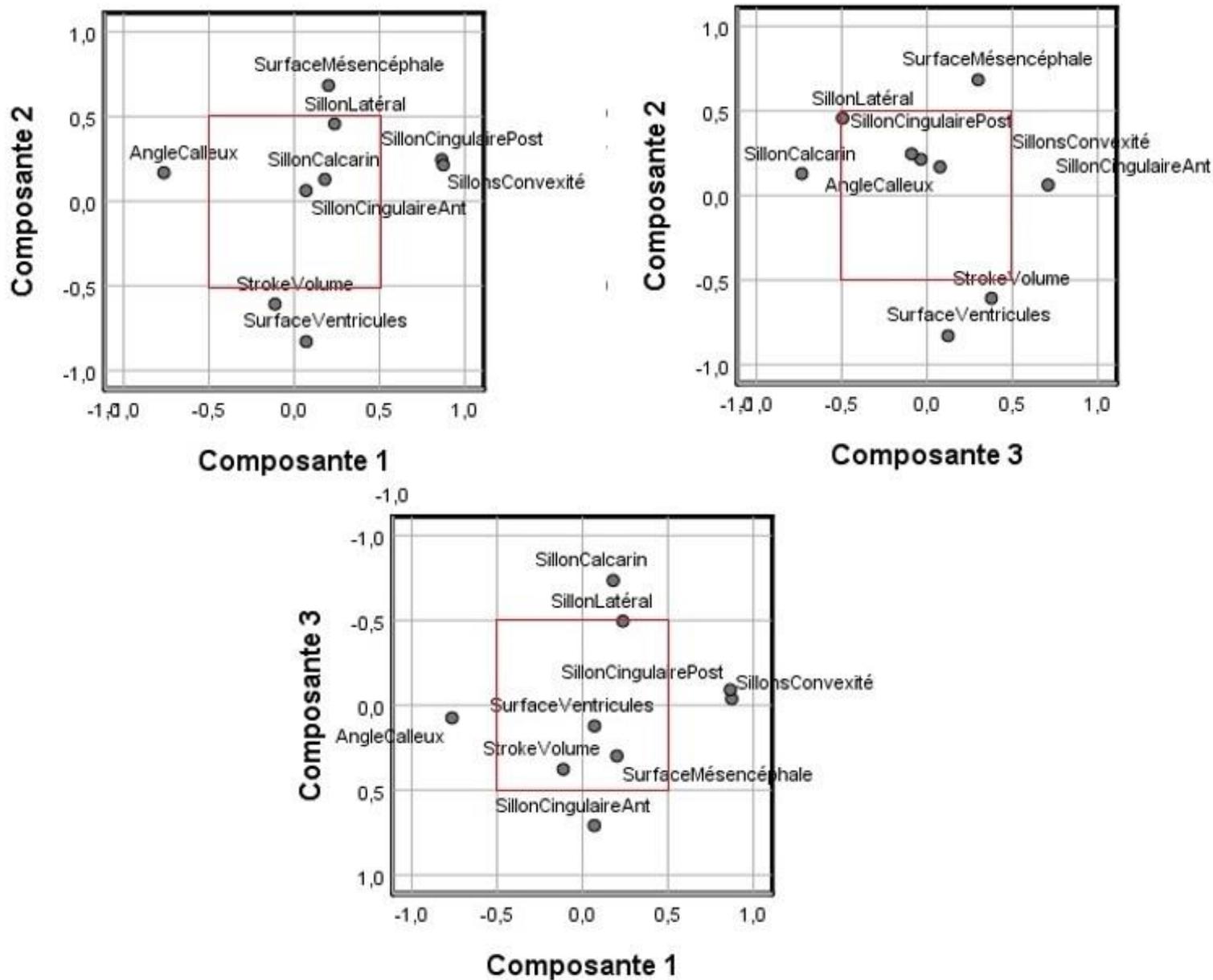


Figure 13 : Représentation visuelle des composantes issues de l'analyse en composantes principales, les variables sont toutes interdépendantes et les composantes sont pondérées à partir de chacune d'elles. La valeur de la pondération varie de -1 à 1 avec 0 une pondération nulle. Ici les points superposés représentent une information identique et les points situés à l'intérieur des carrés rouges ne sont pas discriminants dans la constitution des variables.

Corrélation entre nos 3 paramètres et les paramètres cliniques et hydrodynamiques

Les résultats de l'analyse en composantes principales nous permettent d'étudier le degré de corrélation entre nos nouvelles variables et les paramètres cliniques et hydrodynamiques. Ils sont exposés dans les tableaux 6 à 11.

	COMPOSANTE 1			
	R	Béta	IC95%	p
PIC base	0.037	-0,01	-0,07 ; 0,05	0,72
PIC plateau	0.432	0,04	0,02 ; 0,06	<0,01
AMP base	0.143	0,23	-0,09 ; 0,56	0,16
AMP plateau	0.388	0,16	0,08 ; 0,24	<0,01
Index de résistance	0.466	0,06	0,03 ; 0,08	<0,01
Elastance	0.165	1,01	-0,21 ; 2,23	0,1
Production LCS	0.135	-0,02	-0,05 ; 0,01	0,18
Volume infusé	0.055	0,01	-0,03 ; 0,05	0,59

Tableau 6

	COMPOSANTE 2			
	R	Béta	IC95%	p
PIC base	0.229	-0,06	-0,12 ; -0,01	0,02
PIC plateau	0.004	0,00	-0,02 ; 0,02	0,97
AMP base	0.116	-0,19	-0,14 ; 0,52	0,25
AMP plateau	0.017	-0,01	-0,09 ; 0,08	0,87
Index de résistance	0.020	0,002	-0,02 ; 0,03	0,85
Elastance	0.075	-0,46	-1,69 ; 0,78	0,47
Production LCS	0.040	0,01	-0,02 ; 0,03	0,70
Volume infusé	0.104	0,02	-0,02 ; 0,06	0,31

Tableau 7

	COMPOSANTE 3			
	R	Béta	IC95%	p
PIC base	0.119	-0,03	-0,09; 0,02	0,24
PIC plateau	0.072	-0,01	-0,03; 0,01	0,49
AMP base	0.130	0,21	-0,12; 0,54	0,20
AMP plateau	0.057	-0,02	-0,11; 0,06	0,58
Index de résistance	0.017	0,002	-0,02; 0,03	0,87
Elastance	0.097	-0,59	-1,82; 0,64	0,34
Production LCS	0.202	0,03	0,00; 0,05	0,046
Volume infusé	0.318	-0,06	-0,10; 0,02	0,001

Tableau 8

Tableau 6-7-8 : Etude de la corrélation entre les paramètres issus de l'analyse en composantes principales et leur corrélation avec les paramètres du test d'infusion lombaire. En couleur sont indiqués les résultats significatifs, les valeurs indiquant la force de l'association (en valeur absolue) correspondent au R et sont comprises entre 0 et 1, une valeur proche de 0 indique un faible degré de corrélation.

	Composante 1			
	R	Béta	IC95%	p
Age	0.76	0,01	-0,02; 0,04	0,46
Sexe M	0.21	0,44	0,03; 0,86	0,04
MMSE (équivalence)	0.018	0,004	-0,04; 0,05	0,86
Test de marche 10m (temps en s)	0.024	0,001	-0,02; 0,02	0,86
Test de marche 10m (pas)	0.014	-0,001	-0,02; 0,01	0,92
Troubles sphinctériens	0.04	0,09	-0,33; 0,52	0,67

Tableau 9

	Composante 2			
	R	Béta	IC95%	p
Age	0.115	0,02	-0,04; 0,01	0,26
Sexe M	0.03	-0,06	-0,49; 0,36	0,77
MMSE (équivalence)	0.211	0,04	0,001; 0,08	0,04
Test de marche 10m (temps en s)	0.023	0,002	-0,02; 0,02	0,85
Test de marche 10m (pas)	0.078	0,005	-0,01; 0,02	0,52
Troubles sphinctériens	0.10	-0,21	-0,64; 0,21	0,32

Tableau 10

	Composante 3			
	R	Béta	IC95%	p
Age	0.253	0,03	0,01; 0,06	0,01
Sexe M	0.220	0,46	0,04; 0,87	0,03
MMSE (équivalence)	0.029	-0,01	-0,05; 0,04	0,79
Test de marche 10m (temps en s)	0.269	0,02	0,002; 0,03	0,03
Test de marche 10m (pas)	0.235	0,02	0,001; 0,03	0,05
Troubles sphinctériens	0.03	0,06	-0,36; 0,49	0,77

Tableau 11

Tableau 9-10-11 : Etude de la corrélation entre les paramètres issues de l'analyse en composantes principales et leur corrélation avec les paramètres cliniques. En couleur sont indiqués les résultats significatifs, les valeurs indiquant la force de l'association (en

valeur absolue) correspondent au R et sont comprises entre 0 et 1, une valeur proche de 0 indique un faible degré de corrélation.

La composante 1 “Raréactions des ESA de la convexité” était fortement corrélée avec la PIC en plateau ($R=0.432$, $p<0,001$), l’AMP au plateau ($R=0,388$, $p<0,001$) et l’indice de résistance ($R=0.466$, $p<0,001$).

Elle était également significativement associée au sexe masculin. ($p<0,001$)

La composante 2 “Atrophie secondaire” était inversement corrélée avec la PIC de base ($R=0.229$, $p=0.023$) et cliniquement inversement corrélée avec le score MMSE ($R=0.21,1$ $p=0.051$).

La composante 3 “Sillon réservoirs” était inversement corrélée avec le volume infusé ($R=0.318$, $p=0,001$) et corrélée avec la production de LCS (0.202 , $p=0,047$).

Elle était également associée à un âge plus élevé ($R=0.253$, $p=0,05$) et de moins bons résultats au test de marche. ($p=0,05$)

4. DISCUSSION

Dans cette population de 99 patients suivis pour hydrocéphalie chronique de l’adulte ayant tous bénéficiés d’une imagerie cérébrale et d’un test d’infusion lombaire dont les résultats concordent avec ceux de la littérature, nous avons extraits 3 nouveaux paramètres indépendants à l’aide d’une analyse en composantes principales, ces paramètres étaient associés à des profils hydrodynamiques et cliniques différents.

4.1 Analyse des résultats :

Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude s'intéressant à l'hydrocéphalie chronique de l'adulte ayant effectuée une analyse en composantes principales sur les variables d'imagerie afin de comprendre le versant physiopathologique de cette entité.

Il existe par ailleurs très peu de publications ayant étudiées les paramètres du test d'infusion lombaire pour expliquer les modifications morphologiques visibles en imagerie dans cette population.

Otero-Rodriguez et Al.¹¹¹ avait mis en évidence une excellente valeur prédictive positive entre un indice de résistance élevé (>12mmHg) et la présence en imagerie d'un angle calleux rétréci, d'un sillon cingulaire postérieur réduit et la présence de modifications "DESH".

Ces résultats sont en accord avec les nôtres, notre composante 1 "Raréfaction des ESA de la convexité" était fortement pondérée par le rétrécissement des sillons cingulaires postérieurs, la réduction des sillons de la convexité et la réduction de l'angle calleux (ces modifications étant retrouvées dans le pattern "DESH"), elle était corrélée avec l'augmentation de l'index de résistance et de la PIC au plateau.

Elle suggère le fait que chez ces patients, l'augmentation de l'indice de résistance va être directement lié aux modifications morphologiques spécifiques dans cette pathologie.

On rappelle que pour calculer l'index de résistance on utilise la formule :

$$R = \frac{PIC \text{ plateau} - PIC \text{ base}}{\text{débit infusé}}$$

La PIC de base chez ces patients étant globalement assez peu sujet aux variations (résultat également retrouvé dans notre étude) et le débit d'infusion constant, ce qui va permettre de différent ces patients sera la PIC au plateau, plus élevée.

Ces phénomènes de déformation des espaces sous arachnoïdiens dans le sens cranio-caudal s'intégrant dans le pattern "DESH" peuvent être interprétés comme une adaptation morphologique faisant suite à l'augmentation progressive du volume total de LCS et participeraient à la régulation de la pression intracrânienne.

Cette hypothèse est renforcée par la réversibilité progressive de ces troubles après shunt.⁷⁵

Une seconde hypothèse serait que ces modifications morphologiques soient en lien avec la cause de l'hydrocéphalie plutôt que la conséquence de son installation.

La mise en place d'éventuelles cloisons au sein des ESA empêcheraient la circulation du LCS et sa résorption au sein du sinus sagittal supérieur.

Les études post mortem sont peu nombreuses mais révèlent en effet la présence d'un épaissement associé à des zones de fibrose leptoméningées prédominant à la convexité.¹¹²⁻¹¹³

Notre seconde composante "Atrophie secondaire" était pondérée majoritairement par l'augmentation de la surface ventriculaire, l'augmentation du stroke volume et la réduction de la surface mésencéphalique.

Elle présentait une association modérée avec d'une part une diminution de la PIC de base, et d'autre part l'augmentation du score MMSE.

Ces résultats peuvent refléter une atrophie secondaire, celle-ci accommoderait une augmentation en taille du système ventriculaire et permettrait, comme suggérée par Hadams et Akim¹¹⁴ de contribuer au maintien d'une PIC plus basse (en accord avec la Loi de Pascal sur la dynamique des fluides, stipulant qu'une pression exercée par un fluide dans un espace clos est fixe et qu'elle est exercée de la même manière sur la totalité des bords en contact avec ce fluide, par conséquent en augmentant la surface, la pression diminue).

L'association avec les performances cognitives peut sembler paradoxale : elle semble indiquer des performances cognitives moindres chez les patients présentant une taille ventriculaire plus faible. On peut formuler deux hypothèses pour expliquer ce phénomène, des patients exprimant un phénotype différent chez lesquels les facultés d'adaptation seraient rapidement dépassées. Il en résulterait un profil "pseudo-obstructif" avec des ventricules plus petits, une pression intra crânienne plus forte et une raréfaction globale des ESA, cette répartition du LCS correspond en effet aux hydrocéphalies secondaires.¹¹⁵

Il pourrait également s'agir de patients chez lesquels une autre pathologie neurodégénérative se présenterait sous une forme simulant une HCA¹¹⁶⁻¹¹⁷ ou chez lesquels deux pathologies différentes pourraient coexister, la prédominance de l'atteinte cognitive orienterait le diagnostic.

L'association entre HCA et maladie d'Alzheimer est fréquemment rapportée¹¹⁸ mais il a été également décrit des cas d'HCA associées à de multiples autres pathologies neurodégénératives (Atrophie multi systématisée, paralysie supra nucléaire progressive, démence à Corps de Lewy ou maladie de Parkinson) chez lesquels on retrouve une amélioration après mise en place d'une dérivation ventriculo-péritonéale.¹¹⁹⁻¹²⁰

De manière intéressante, le « stroke volume » était inversement lié à la taille du mésencéphale. Plutôt qu'un trouble de circulation du LCS chez ces patients en lien avec l'hydrocéphalie, il pourrait s'agir d'une simple adaptation des flux hydrodynamiques, conséquence directe de l'atrophie mésencéphalique et de l'élargissement du système ventriculaire. Plusieurs études abondent dans ce sens, Homlund et Al. ont récemment publié une étude¹²¹ étudiant la dynamique des fluides au sein de l'aqueduc retrouvant une différence de pression en lien avec la pulsativité du LCS trop faible pour expliquer l'installation d'une ventriculomégalie.

D'autres pathologie sans troubles de circulation du LCS mais responsable d'une atrophie secondaire comme la sclérose en plaque ont également été associées à une élévation du « stroke volume »¹²²⁻¹²³ supportant l'hypothèse d'une majoration du flux en lien avec l'augmentation de surface de l'aqueduc de Sylvius, conséquence d'une atrophie loco-régionale.

Notre dernière variable 3 "Elargissement de sillons réservoirs" était majoritairement impactée par l'augmentation de taille des vallées sylviennes, du sillon calcarin et du sillon cingulaire antérieur.

Elle était également associée à un volume infusé moins important et à une production théorique de LCS plus élevée, et cliniquement à un âge plus avancé, au sexe masculin et à des troubles de la marche plus prononcés.

On peut imaginer que ces espaces vont constituer des réserves autorisant la stagnation du LCS en excès et participeraient à la régulation de la pression intracrânienne.

Ce phénomène s'installerait progressivement, potentiellement dans une phase plus tardive de la maladie. Il traduirait un excès des capacités de compliances cérébrales et des mécanismes d'adaptations dépassés par l'évolution de la pathologie.

4.2 Modèle explicatif

En se basant sur ces résultats et sur les principales études expliquant la circulation du LCS et la physiopathologie de cette maladie, on propose un modèle explicatif permettant de comprendre les changements morphologiques présents chez ces patients :

Dans un premier temps, un déséquilibre dans la production et la résorption du LCS entraîne une augmentation progressive du volume total de LCS au sein du système ventriculaire.

Cette augmentation est suffisamment lente pour que des systèmes compensateurs puissent se mettre en place et éviter l'apparition d'une symptomatologie en lien avec une hydrocéphalie aiguë.

Ces phénomènes adaptatifs vont comporter dans un premier temps l'augmentation en taille aboutissant à la dilatation du système ventriculaire.

Une fois que ce système a atteint ses limites, l'excès de LCS va être stocké dans les espaces sous arachnoïdiens disponibles à savoir les vallées sylviennes qui vont avoir un rôle de réservoir puis plus tardivement les citernes de la base avec l'ouverture de voies alternatives pour la circulation du LCS notamment via la fissure choroïdienne.¹¹⁵

Des troubles de circulation vont empêcher le LCS d'atteindre la convexité et aboutir à l'apparition d'un élargissement disproportionné des espaces sous arachnoïdiens. Cette hypothèse est renforcée par les résultats récents de Cogswell et Al.¹²⁴ ayant retrouvé une stagnation en cisternographie après injection d'un traceur radioactif au sein des

vallées sylviennes et un retard voire une absence de passage au niveau de la convexité chez des patients suspect d'hydrocéphalie avec pattern DESH vs contrôle.

Ce système peut ainsi perdurer plusieurs années avec un retour à l'état d'équilibre pouvant expliquer l'absence de symptomatologie chez certain patients (chez lesquels on retrouvera alors l'aspect d'« AVIM » en imagerie) porteurs de ces modifications, bien qu'un déclin cognitif et/ou moteur infra clinique ait été noté chez ces patients.¹²⁵

Cet équilibre fragile va alors progressivement se dégrader¹²⁶ et on va assister à un déclin progressif des facultés cognitives, motrices et de la continence, c'est à ce moment-là qu'est porté le diagnostic d'HCA le plus souvent.

En l'absence de traitement, cet état de fait va se poursuivre et on va voir progressivement s'installer une atrophie cérébrale diffuse mais qui prédomine dans les régions périventriculaires et frontales.¹²⁷⁻¹²⁸

Les études s'intéressant aux patients non traités sont peu nombreuses mais Scollato et Al.¹²⁹ avait mis en évidence une majoration du stroke volume chez ces patients au cours du suivi, cette majoration pourrait être expliquée par la majoration de l'atrophie mésencéphalique plutôt que par des phénomènes de modification de flux.

Le résumé des résultats de notre étude ainsi que leur interprétation est résumé sur la figure 14.

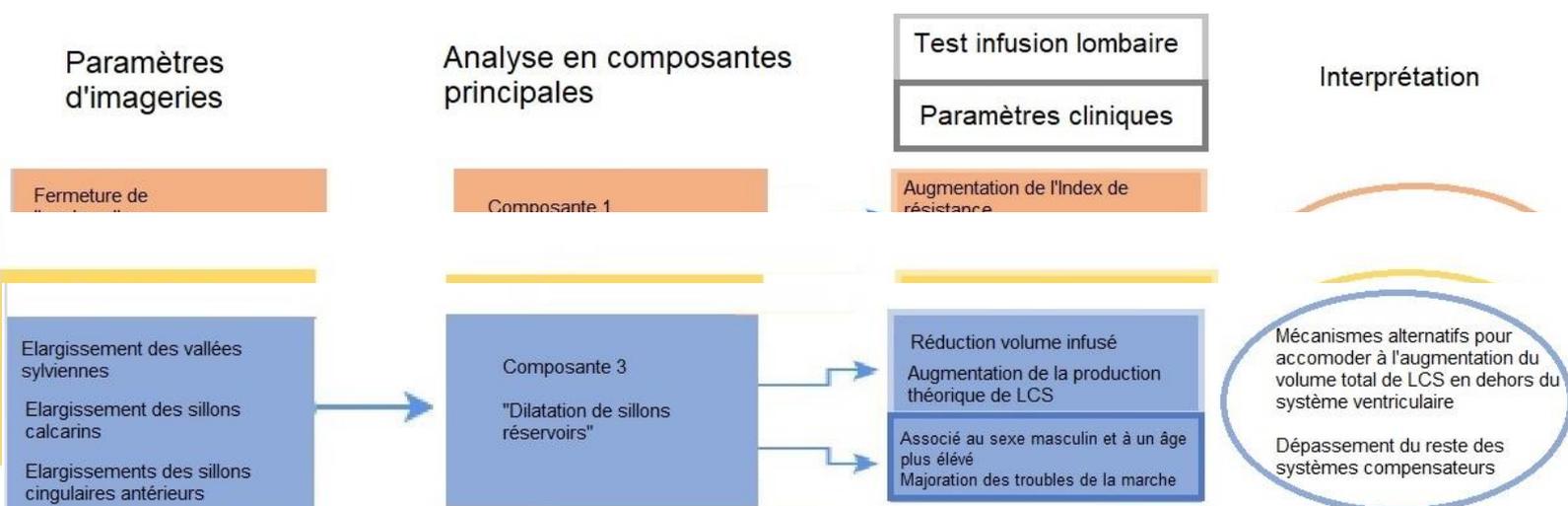


Figure 14 : Schéma reprenant l'ensemble de nos résultats, à gauche les variables d'imagerie possédant la pondération la plus grande pour la création de la variable issues de l'analyse en composantes principales (colonne du centre) puis à droite, la corrélation entre cette variable et les paramètres hydrodynamiques (en haut) et cliniques (en bas). Finalement à droite, les principales hypothèses permettant d'expliquer ces corrélations.

La mise en place du shunt permettrait de stopper ce phénomène et de permettre graduellement une normalisation de la répartition des espaces sous arachnoïdiens, représentés sur la figure 15.⁷⁵

Longitudinal change of cerebrospinal distribution in idiopathic NPH

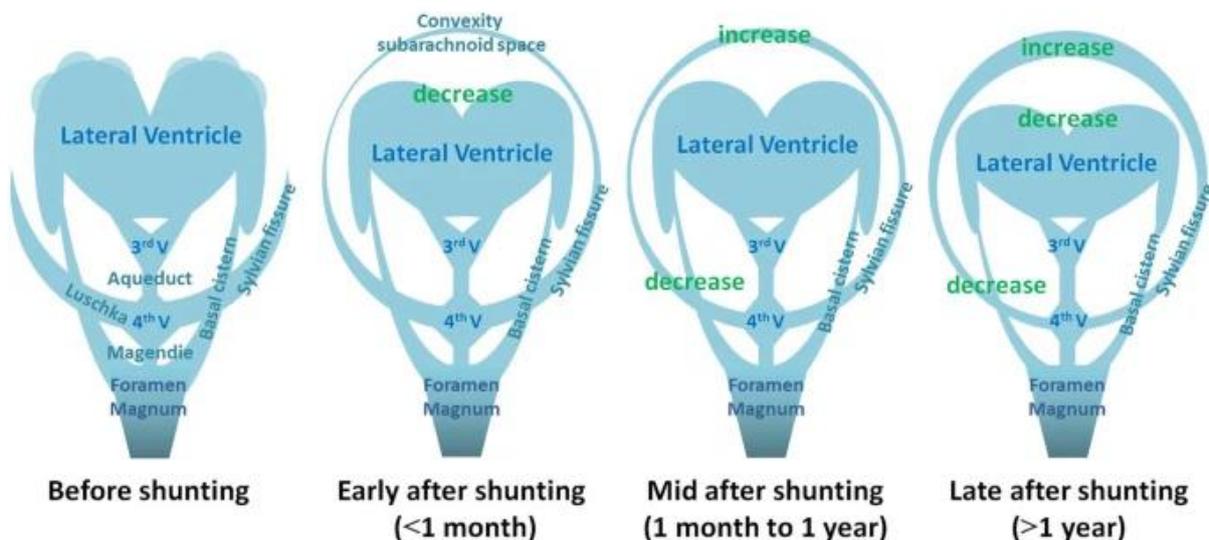


Figure 15 : Modification progressive des espaces sous arachnoïdiens après mise en place shunt ventriculo-péritonéal.

Image tirée de Longitudinal morphological changes during recovery from brain deformation due to idiopathic normal pressure hydrocephalus after ventriculoperitoneal shunt surgery⁷⁵

4.3 Limites

Parmi les limites rencontrées par notre étude, nous n'avons pas pu effectuer d'analyses systématiques post opératoires chez les patients opérés, le suivi ayant en partie été perturbé par le contexte épidémique, ce qui n'impacte pas les analyses effectuées mais aurait pu apporter des informations intéressantes sur d'éventuelles corrélations entre les paramètres extraits et la réponse au traitement.

S'agissant d'un recueil rétrospectif, il est difficile de recueillir de manière précise certaines des informations cliniques ainsi que leurs améliorations au cours du suivi.

Pour pallier à certaines de ces difficultés des systèmes sont à l'étude. Ainsi pour améliorer la reproductibilité des troubles de la marche, une étude s'appuyant sur la prescription de semelles électroniques avec capteurs permettra de recueillir le nombre de pas et leur durée de manière exhaustive et reproductible. ([FeetMe®](#))

Il faut également soulever les limites des paramètres hydrodynamiques sur lesquels sont basées nos analyses. Ils sont tous issus du test d'infusion lombaire ; certaines variables étant très robustes car recueillies de manière objectives, alors que d'autres sont calculées par des formules mathématiques issues des données actuelles de la littérature. La durée du test et l'atteinte de la phase de plateau étant opérateur dépendant, il faut également tenir compte de ces facteurs dans l'analyse des résultats.

Enfin, nous partons du principe que la totalité de notre cohorte était porteuse d'une HCA. Or en l'absence de gold standard, il nous est impossible de confirmer le diagnostic avec certitude. En pratique un tiers des patients n'ayant pas été opéré pour des raisons diverses comme la présence de comorbidités importantes ou de facteurs pouvant compliquer la chirurgie, il nous est impossible de confirmer ou d'infirmer ce diagnostic dans ce groupe.

Malgré ces limites, notre étude permet de mettre en évidence des corrélations entre certaines modifications morphologiques en imagerie et des anomalies hydrodynamiques. Parmi celles-ci, on confirme la présence d'une association entre la présence d'une anomalie de répartition des ESA et l'augmentation de l'indice de résistance, ces résultats devraient être reproduits de manière prospective mais s'ils viennent à être confirmés on peut imaginer se passer du test d'infusion lombaire chez les patients avec un diagnostic clinique incertain mais des marqueurs d'imagerie forte.

De la même manière, l'absence de ces signes en IRM serait corrélée à un phénotype différent ou à des comorbidités importantes empêchant le développement de ces phénomènes d'adaptativité.

La physiopathologie du développement des troubles de circulation du LCS restant à ce jour incomprise chez ces patients et le diagnostic de certitude impossible à porter en l'absence de réponse au traitement chirurgical, il est difficile de savoir si les patients ne répondant pas au traitement ou ne présentant pas d'adaptation morphologique malgré une longue évolution de la maladie sont bien porteurs du même type d'atteinte que les autres.

A l'instar de l'étude récente publiée par Sobanski et Al.¹³⁰ dans la sclérodémie systémique, il serait intéressant de réaliser une analyse via des algorithmes de machine learning sur les données prés opératoires d'une large cohorte de patients suspects d'HCA pour tenter de définir des phénotypes différents chez ces malades en fonction de l'ensemble des données cliniques, d'imagerie et hydrodynamiques à notre disposition.

Malgré la littérature controversée quant au fait que la présence d'un pattern DESH soit un facteur pronostic de bonne réponse au traitement chirurgical¹⁴²⁻¹⁴³ la fréquence de cette anomalie chez ces malades et la possible corrélation de celles-ci avec l'élévation de l'index de résistance (et donc de l'indication opératoire) peut amener à repenser à

terme notre approche de la maladie et, tout comme évoqué dans les guidelines japonaises récemment revisitées⁹⁷⁻⁹⁸, de faire une distinction entre HCA avec et sans DESH afin d'approcher ces pathologies comme deux entités différentes.

Conclusion :

Notre étude révèle une corrélation entre la raréfaction des ESA de la convexité et l'élévation de l'indice de résistance à l'écoulement du LCS. Les adaptations morphologiques dans cette pathologie sont donc directement en lien avec les anomalies de circulation du LCS et pourraient constituer des phénomènes adaptatifs permettant de mieux tolérer ces changements.

L'augmentation du « stroke volume », longtemps supposé être le reflet de phénomènes de flux spécifiques à l'HCA pourrait être davantage lié à l'atrophie régionale secondaire qu'à des perturbations hydrodynamiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Adams, R., Fisher, C., Hakim, S., Ojemann, R. and Sweet, W., 1965. Symptomatic Occult Hydrocephalus with Normal Cerebrospinal-Fluid Pressure. *New England Journal of Medicine*, 273(3), pp.117-126.
2. Zaccaria V, Bacigalupo I, Gervasi G, Canevelli M, Corbo M, Vanacore N, et al. A systematic review on the epidemiology of normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand*. févr 2020;141(2):101-14.1.
3. Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Skoog I, Wikkelso C. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurology*. 22 avr 2014;82(16):1449-54.1.
4. Andrén K, Wikkelso C, Hellström P, Tullberg M, Jaraj D. Early shunt surgery improves survival in idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *European Journal of Neurology*. 14 déc 2020;ene.14671.
5. Gutowski P, Rot S, Fritsch M, Meier U, Gözl L, Lemcke J. Secondary deterioration in patients with normal pressure hydrocephalus after ventriculoperitoneal shunt placement: a proposed algorithm of treatment. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2020;17(1).
6. Suehiro T, Kazui H, Kanemoto H, Yoshiyama K, Sato S, Suzuki Y, et al. Changes in brain morphology in patients in the preclinical stage of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Psychogeriatrics*. nov 2019;19(6):557-65.
7. Osborn, A., Salzman, K. and Jhaveri, M., 2016. *Diagnostic Imaging, Brain*. Philadelphia, Pa: Elsevier, p.988.
8. Oswal A, Toma A. Intracranial pressure and cerebral haemodynamics. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2020;21(6):317-321.
9. Hydrocephalus Fact Sheet | National Institute of Neurological Disorders and Stroke [Internet]. Ninds.nih.gov. 2021 [cited 15 January 2021]. Available from: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Hydrocephalus-Fact-Sheet>
10. Nelson J. Principles and Practice of Neuropathology (2nd ed.). Oxford University Press; 2003.
11. Novelline R, Squire L. Squire's fundamentals of radiology. Cambridge, Mass.: Harvard University Press; 2004.
12. Hydrocephalus - Symptoms and causes [Internet]. Mayo Clinic. 2021 [cited 16 January 2021]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hydrocephalus/symptoms-causes/syc-20373604>
13. Fonné N, Baroncini M, Jacquiez C, Ramette G, Dagniaux R, Defebvre L et al. Comment je fais une IRM pour suspicion d'hydrocéphalie chronique de l'adulte ?. *Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle*. 2020;.
14. Agarwal A, Bathla G, Kanekar S. Imaging of Communicating Hydrocephalus. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2016;37(2):100-108.
15. Bret P. Is normal pressure hydrocephalus a valid concept in 2002? A reappraisal in five questions and proposal for a new designation of the syndrome as "chronic hydrocephalus". *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2002;73(1):9-12.
16. Bret P, Chazal J. L'hydrocéphalie chronique de l'adulte. *Neurochirurgie* 1990; 36(Suppl. 1):1-159.
17. Daou B, Klinge P, Tjoumakaris S, Rosenwasser R, Jabbour P. Revisiting secondary normal pressure hydrocephalus: does it exist? A review. *Neurosurgical Focus*. 2016;41(3):E6.
18. Zaccaria V, Bacigalupo I, Gervasi G, Canevelli M, Corbo M, Vanacore N et al. A systematic review on the epidemiology of normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2019;141(2):101-114.
19. Brean A, Eide P. Prevalence of probable idiopathic normal pressure hydrocephalus in a Norwegian population. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2008;118(1):48-53.

20. 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*. 2019;14(5):e0217705.
21. Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Skoog I, Wikkelso C. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurology*. 2014;82(16):1449-1454.
22. Georges J, Miller O, Bintener C, Estimating the prevalence of dementia in Europe ; 2020 ISBN 978-99969-995-9-9
23. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black P. Diagnosing Idiopathic Normal-pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2005;57(suppl_3):S2-4-S2-16.
24. Stolze H. Comparative analysis of the gait disorder of normal pressure hydrocephalus and Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2001;70(3):289-297.
25. Ogino A, Kazui H, Miyoshi N, Hashimoto M, Ohkawa S, Tokunaga H et al. Cognitive Impairment in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2006;21(2):113-119.
26. Iddon J, Pickard J, Cross J, Griffiths P, Czosnyka M, Sahakian B. Specific patterns of cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease: a pilot study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1999;67(6):723-732.
27. Camicioli R. Distinguishing Different Dementias. *The Canadian Review of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. 2006; 8(4):4-11.
28. Akiguchi I, Ishii M, Watanabe Y, Watanabe T, Kawasaki T, Yagi H et al. Shunt-responsive parkinsonism and reversible white matter lesions in patients with idiopathic NPH. *Journal of Neurology*. 2008;255(9):1392-1399.
29. Hebb A, Cusimano M. Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Systematic Review of Diagnosis and Outcome. *Neurosurgery*. 2001;49(5):1166-1186.
30. Skalický P, Mládek A, Vlasák A, De Lacy P, Beneš V, Bradáč O. Normal pressure hydrocephalus—an overview of pathophysiological mechanisms and diagnostic procedures. *Neurosurgical Review*. 2019;43(6):1451-1464.
31. Brecknell J, Brown J. Is idiopathic normal pressure hydrocephalus an independent entity?. *Acta Neurochirurgica*. 2004;146(9).
32. Ammar A, Abbas F, Al Issawi W, Fakhro F, Batarfi L, Hendam A et al. Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus Syndrome: Is It Understood? *The Comprehensive Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus Theory (CiNPHT)*. *Hydrocephalus*. 2017;:67-82.
33. Keong N, Pena A, Price S, Czosnyka M, Czosnyka Z, Pickard J. Imaging normal pressure hydrocephalus: theories, techniques, and challenges. *Neurosurgical Focus*. 2016;41(3):E11.
34. Akiguchi I, Ishii M, Watanabe Y, Watanabe T, Kawasaki T, Yagi H et al. Shunt-responsive parkinsonism and reversible white matter lesions in patients with idiopathic NPH. *Journal of Neurology*. 2008;255(9):1392-1399.
35. Kondziella D, Sonnewald U, Tullberg M, Wikkelso C. Brain metabolism in adult chronic hydrocephalus. *Journal of Neurochemistry*. 2008;106(4):1515-1524.
36. Hoff J, Barber R. Transcerebral Mantle Pressure in Normal Pressure Hydrocephalus. *Archives of Neurology*. 1974;31(2):101-105.
37. Preuss M, Hoffmann K, Reiss-Zimmermann M, Hirsch W, Merckenschlager A, Meixensberger J et al. Updated physiology and pathophysiology of CSF circulation—the pulsatile vector theory. *Child's Nervous System*. 2013;29(10):1811-1825.
38. Kristensen B, Malm J, Fagerland M, Hietala S, Johansson B, Ekstedt J et al. Regional cerebral blood flow, white matter abnormalities, and cerebrospinal fluid hydrodynamics in patients with idiopathic adult hydrocephalus syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1996;60(3):282-288.
39. Oowler B, Momjian S, Czosnyka Z, Czosnyka M, Péna A, Harris N et al. Normal Pressure Hydrocephalus and Cerebral Blood Flow: A PET Study of Baseline Values. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2004;24(1):17-23.

40. Keong N, Pena A, Price S, Czosnyka M, Czosnyka Z, Pickard J. Imaging normal pressure hydrocephalus: theories, techniques, and challenges. *Neurosurgical Focus*. 2016;41(3):E11.
41. Iliff J, Wang M, Liao Y, Plogg B, Peng W, Gundersen G et al. A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid. *Science Translational Medicine*. 2012;4(147):147ra111-147ra111.
42. Eide P, Ringstad G. Delayed clearance of cerebrospinal fluid tracer from entorhinal cortex in idiopathic normal pressure hydrocephalus: A glymphatic magnetic resonance imaging study. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2018;39(7):1355-1368.
43. Hasan-Olive M, Enger R, Hansson H, Nagelhus E, Eide P. Loss of perivascular aquaporin-4 in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Glia*. 2018;67(1):91-100.
44. Arighi A, Di Cristofori A, Fenoglio C, Borsa S, D'Anca M, Fumagalli G et al. Cerebrospinal Fluid Level of Aquaporin4: A New Window on Glymphatic System Involvement in Neurodegenerative Disease?. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019;69(3):663-669.
45. Leinonen V, Koivisto A, Savolainen S, Rummukainen J, Sutela A, Vanninen R et al. Post-mortem findings in 10 patients with presumed normal-pressure hydrocephalus and review of the literature. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2012;38(1):72-86.
46. Evans WA. An encephalographic ratio for estimating ventricular enlargement and cerebral atrophy. *Arch NeurPsych*. 1942;47(6):931-937.
47. Reinard K, Basheer A, Phillips S, Snyder A, Agarwal A, Jafari-Khouzani K et al. Simple and reproducible linear measurements to determine ventricular enlargement in adults. *Surgical Neurology International*. 2015;6(1):59.
48. Brix M, Westman E, Simmons A, Ringstad G, Eide P, Wagner-Larsen K et al. The Evans' Index revisited: New cut-off levels for use in radiological assessment of ventricular enlargement in the elderly. *European Journal of Radiology*. 2017;95:28-32.
49. Yamada S, Ishikawa M, Yamamoto K. Fluid Distribution Pattern in Adult-Onset Congenital, Idiopathic, and Secondary Normal-Pressure Hydrocephalus: Implications for Clinical Care. *Frontiers in Neurology*. 2017;8.
50. Ryska P, Slezak O, Eklund A, Malm J, Salzer J, Zizka J. Radiological markers of idiopathic normal pressure hydrocephalus: Relative comparison of their diagnostic performance. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020;408:116581.
51. Miskin N, Patel H, Franceschi A, Ades-Aron B, Le A, Damadian B et al. Diagnosis of Normal-Pressure Hydrocephalus: Use of Traditional Measures in the Era of Volumetric MR Imaging. *Radiology*. 2017;285(1):197-205.
52. 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. *European Radiology*. 2008;18(11):2678-2683.
53. Ishii K, Soma T, Shimada K, Oda H, Terashima A, Kawasaki R. Automatic Volumetry of the Cerebrospinal Fluid Space in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*. 2013;3(1):489-496.
54. Jinkins JR. Clinical manifestations of hydrocephalus caused by impingement of the corpus callosum on the falx: an MR study in 40 patients. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991 Mar-Apr;12(2):331-40.
55. Rörich S, Meyer B, Woiciechowsky C, Lehmann R. Callosal and corticospinal tract function in patients with hydrocephalus: a morphometric and transcranial magnetic stimulation study. *Journal of Neurology*. 1998;245(5):280-288.
56. Mataro M, Matarin M, Poca M, Pueyo R, Sahuquillo J, Barrios M et al. Functional and magnetic resonance imaging correlates of corpus callosum in normal pressure hydrocephalus before and after shunting. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2006;78(4):395-398.
57. Reinard K, Basheer A, Phillips S, Snyder A, Agarwal A, Jafari-Khouzani K et al. Simple and reproducible linear measurements to determine ventricular enlargement in adults. *Surgical Neurology International*. 2015;6(1):59.

58. Lilja-Lund O, Kockum K, Hellström P, Söderström L, Nyberg L, Laurell K. Wide temporal horns are associated with cognitive dysfunction, as well as impaired gait and incontinence. *Scientific Reports*. 2020;10(1).
59. Virhammar J, Laurell K, Cesarini K, Larsson E. Preoperative Prognostic Value of MRI Findings in 108 Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *American Journal of Neuroradiology*. 2014;35(12):2311-2318.
60. Kojoukhova M, Koivisto A, Korhonen R, Remes A, Vanninen R, Soininen H et al. Feasibility of radiological markers in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica*. 2015;157(10):1709-1719.
61. Golomb J. Alzheimer's disease comorbidity in normal pressure hydrocephalus: prevalence and shunt response. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2000;68(6):778-781.
62. Kockum K, Lilja-Lund O, Larsson E, Rosell M, Söderström L, Virhammar J et al. The idiopathic normal-pressure hydrocephalus Radscale: a radiological scale for structured evaluation. *European Journal of Neurology*. 2018;25(3):569-576.
63. Bradley WG Jr, Whittmore AR, Watanabe AS, Davis SJ, Teresi LM, Homyak M. Association of deep white matter infarction with chronic communicating hydrocephalus: implications regarding the possible origin of normal-pressure hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991 Jan-Feb;12(1):31-9.
64. Krauss J, Regel J, Vach W, Orszagh M, J?ngling F, Bohus M et al. White Matter Lesions in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and in an Age-matched Control Group: A Comparative Study. *Neurosurgery*. 1997;40(3):491-496.
65. Vlaardingbroek M, Boer J, Luiten A. *Magnetic resonance imaging*. Berlin: Springer; 2003.
66. Krauss J, Regel J, Vach W, J?ngling F, Droste D, Wakhloo A. Flow Void of Cerebrospinal Fluid in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus of the Elderly: Can It Predict Outcome after Shunting?. *Neurosurgery*. 1997;40(1):67-74.
67. Stoquart-El Sankari S, Lehmann P, Gondry-Jouet C, Fichten A, Godefroy O, Meyer M et al. Phase-Contrast MR Imaging Support for the Diagnosis of Aqueductal Stenosis. *American Journal of Neuroradiology*. 2008;30(1):209-214.
68. Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, Kuwana N. Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Research*. 2010;7(1).
69. 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*. 1998 Aug;19(7):1277-84.
70. Vassilouthis J. The syndrome of normal-pressure hydrocephalus. *Journal of Neurosurgery*. 1984;61(3):501-509.
71. Jacquiez C, Kuchcinski G. *L'apport de la morphométrie sulcale automatisée dans le diagnostic d'hydrocéphalie chronique de l'adulte [Thèse]*. 2018.
72. Adachi M, Kawanami T, Ohshima F, Kato T. Upper midbrain profile sign and cingulate sulcus sign: MRI findings on sagittal images in idiopathic normal-pressure hydrocephalus, Alzheimer's disease, and progressive supranuclear palsy. *Radiation Medicine*. 2006;24(8):568-572.
73. Ishikawa M, Oowaki H, Takezawa M, Takenaka T, Yamada S, Yamamoto K et al. Disproportionately Enlarged Subarachnoid Space Hydrocephalus in Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus and Its Implication in Pathogenesis. *Acta Neurochirurgica Supplement*. 2016;:287-290.
74. 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. *Journal of Neurosurgery*. 2017;127(6):1436-1442.
75. Yamada S, Ishikawa M, Yamaguchi M, Yamamoto K. Longitudinal morphological changes during recovery from brain deformation due to idiopathic normal pressure hydrocephalus after ventriculoperitoneal shunt surgery. *Scientific Reports*. 2019;9(1).

76. Akiba C, Gyanwali B, Villaraza S, Nakajima M, Miyajima M, Cheng C et al. The prevalence and clinical associations of disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus (DESH), an imaging feature of idiopathic normal pressure hydrocephalus in community and memory clinic based Singaporean cohorts. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020;408:116510.
77. Iseki C, Kawanami T, Nagasawa H, Wada M, Koyama S, Kikuchi K et al. Asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI (AVIM) in the elderly: A prospective study in a Japanese population. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009;277(1-2):54-57.
78. Lee P, Yong S, Ahn Y, Huh K. Correlation of midbrain diameter and gait disturbance in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Neurology*. 2005;252(8):958-963.
79. Adachi M, Kawanami T, Ohshima F, Kato T. Upper midbrain profile sign and cingulate sulcus sign: MRI findings on sagittal images in idiopathic normal-pressure hydrocephalus, Alzheimer's disease, and progressive supranuclear palsy. *Radiation Medicine*. 2006;24(8):568-572.
80. Constantinides V, Paraskevas G, Velonakis G, Toulas P, Stefanis L, Kapaki E. Midbrain morphology in idiopathic normal pressure hydrocephalus: A progressive supranuclear palsy mimic. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2020;141(4):328-334.
81. Ugga L, Cuocolo R, Cocozza S, Pontillo G, Elefante A, Quarantelli M et al. Magnetic resonance parkinsonism indices and interpeduncular angle in idiopathic normal pressure hydrocephalus and progressive supranuclear palsy. *Neuroradiology*. 2020;62(12):1657-1665.
82. Mamo H, Meric P, Ponsin J, Rey A, Luft A, Seylaz J. Cerebral blood flow in normal pressure hydrocephalus. *Stroke*. 1987;18(6):1074-1080.
83. Virhammar J, Laurell K, Ahlgren A, Cesarini K, Larsson E. Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Cerebral Perfusion Measured with pCASL before and Repeatedly after CSF Removal. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2014;34(11):1771-1778.
84. Altamura C, Scrascia F, Quattrocchi C, Errante Y, Gangemi E, Curcio G et al. Regional MRI Diffusion, White-Matter Hyperintensities, and Cognitive Function in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *Journal of Clinical Neurology*. 2016;12(2):201.
85. Osawa T, Mase M, Miyati T, Kan H, Demura K, Kasai H et al. Delta-ADC (Apparent Diffusion Coefficient) Analysis in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica Supplementum*. 2012;:197-200.
86. Goujon A, Mejdoubi M, Purcell Y, Banydeen R, Colombani S, Arrigo A. Can MRI water apparent diffusion coefficient (ADC) value discriminate between idiopathic normal pressure hydrocephalus, Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia?. *Journal of Neuroradiology*. 2018;45(1):15-22.
87. Damasceno B, Carelli E, Honorato D, Facure J. The predictive value of cerebrospinal fluid tap-test in normal pressure hydrocephalus. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 1997;55(2):179-185.
88. Stolze H, Kuhtz-Buschbeck J, Drücke H, Jöhnk K, Diercks C, Palmié S et al. Gait analysis in idiopathic normal pressure hydrocephalus – which parameters respond to the CSF tap test?. *Clinical Neurophysiology*. 2000;111(9):1678-1686.
89. Scully A, Lim E, Teow P, Tan D. A systematic review of the diagnostic utility of simple tests of change after trial removal of cerebrospinal fluid in adults with normal pressure hydrocephalus. *Clinical Rehabilitation*. 2018;32(7):942-953.
90. Chen I, Huang C, Liu H, Chen K. Effectiveness of shunting in patients with normal pressure hydrocephalus predicted by temporary, controlled-resistance, continuous lumbar drainage: a pilot study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1994;57(11):1430-1432.
91. Haan J, Thomeer R. Predictive Value of Temporary External Lumbar Drainage in Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery*. 1988;22(2):388-391.
92. Walchenbach R, Geiger E, Thomeer RT, Vanneste JA. The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the outcome of shunting on normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Apr;72(4):503-6.

93. Czosnyka Z, van den Boogaard F, Czosnyka M, Momjian S, Gelling L, Pickard J. The relationship between CSF circulation and cerebrovascular pressure-reactivity in normal pressure hydrocephalus. *Intracranial Pressure and Brain Monitoring XII*. 2005;:207-211.
94. Czosnyka M, Czosnyka Z, Momjian S, Pickard J. Cerebrospinal fluid dynamics. *Physiological Measurement*. 2004;25(5):R51-R76.
95. Marmarou A. A theoretical model and experimental evaluation of the cerebrospinal fluid system. These. Drexel University, Philadelphia, PA. 1973.
96. Czosnyka M, Czosnyka Z, Keong N, Lavinio A, Smielewski P, Momjian S et al. Pulse pressure waveform in hydrocephalus: what it is and what it isn't. *Neurosurgical Focus*. 2007;22(4):1-7.
97. MORI E, ISHIKAWA M, KATO T, KAZUI H, MIYAKE H, MIYAJIMA M et al. Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Second Edition. *Neurologia medico-chirurgica*. 2012;52(11):775-809.
98. NAKAJIMA M, YAMADA S, MIYAJIMA M, ISHII K, KURIYAMA N, KAZUI H et al. Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (Third Edition): Endorsed by the Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurologia medico-chirurgica*. 2021;61(2):63-97.
99. Williams M, Malm J. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2016;22(2, Dementia):579-599.
100. Giordan E, Palandri G, Lanzino G, Murad M, Elder B. Outcomes and complications of different surgical treatments for idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurosurgery*. 2019;131(4):1024-1036.
101. McGirt M, Woodworth G, Coon A, Thomas G, Williams M, Rigamonti D. Diagnosis, Treatment, and Analysis of Long-term Outcomes in Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2005;57(4):699-705.
102. 120. 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. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001 Oct;22(9):1665-73.
103. 121. Tullberg M, Hultin L, Ekholm S, Månsson J, Fredman P, Wikkelsø C. White matter changes in normal pressure hydrocephalus and Binswanger disease: specificity, predictive value and correlations to axonal degeneration and demyelination. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2002;105(6):417-426.
104. Virhammar J, Laurell K, Cesarini K, Larsson E. The callosal angle measured on MRI as a predictor of outcome in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Journal of Neurosurgery*. 2014;120(1):178-184.
105. Grahne K, Jusue-Torres I, Szujewski C, Joyce C, Schneck M, Prabhu V et al. The Quest for Predicting Sustained Shunt Response in Normal-Pressure Hydrocephalus: An Analysis of the Callosal Angle's Utility. *World Neurosurgery*. 2018;115:e717-e722.
106. Narita W, Nishio Y, Baba T, Iizuka O, Ishihara T, Matsuda M et al. High-Convexity Tightness Predicts the Shunt Response in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *American Journal of Neuroradiology*. 2016;37(10):1831-1837.
107. Ahmed A, Luciano M, Moghekar A, Shin J, Aygun N, Sair H et al. Does the Presence or Absence of DESH Predict Outcomes in Adult Hydrocephalus?. *American Journal of Neuroradiology*. 2018;39(11):2022-2026.
108. 117. Craven C, Toma A, Mostafa T, Patel N, Watkins L. The predictive value of DESH for shunt responsiveness in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2016;34:294-298.
109. Luikku A, Hall A, Nerg O, Koivisto A, Hiltunen M, Helisalmi S et al. Multimodal analysis to predict shunt surgery outcome of 284 patients with suspected idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica*. 2016;158(12):2311-2319.
110. Van Steenoven I, Aarsland D, Hurtig H, Chen-Plotkin A, Duda J, Rick J et al. Conversion between Mini-Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment, and Dementia Rating Scale-2 scores in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2014;29(14):1809-1815.

111. Otero-Rodríguez A, Sousa-Casasnovas P, Cruz-Terrón H, Arandia-Guzmán D, 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 Neurosurgery*. 2019;127:e957-e964.
112. di Rocco C, di Trapani G, Maira G, Bentivoglio M, Macchi G, Rossi G. Anatomico-clinical correlations in normotensive hydrocephalus. *Journal of the Neurological Sciences*. 1977;33(3):437-452.
113. McCarty A, Jones D, Dickson D, Graff-Radford N. Disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus (DESH) in normal pressure hydrocephalus misinterpreted as atrophy: autopsy and radiological evidence. *Neurocase*. 2019;25(3-4):151-155.
114. Hakim S, Adams R. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. *Journal of the Neurological Sciences*. 1965;2(4):307-327.
115. Yamada S, Ishikawa M, Iwamuro Y, Yamamoto K. Choroidal fissure acts as an overflow device in cerebrospinal fluid drainage: morphological comparison between idiopathic and secondary normal-pressure hydrocephalus. *Scientific Reports*. 2016;6(1).
116. Starr B, Hagen M, Espay A. Hydrocephalic Parkinsonism: lessons from normal pressure hydrocephalus mimics. *Journal of Clinical Movement Disorders*. 2014;1(1):2.
117. Ohara M, Hattori T, Yokota T. Progressive supranuclear palsy often develops idiopathic normal pressure hydrocephalus-like magnetic resonance imaging features. *European Journal of Neurology*. 2020;27(10):1930-1936.
118. Cabral D, Beach T, Vedders L, Sue L, Jacobson S, Myers K et al. Frequency of Alzheimer's disease pathology at autopsy in patients with clinical normal pressure hydrocephalus. *Alzheimer's & Dementia*. 2011;7(5):509-513.
119. Hwang I, Ha S, Yang Y, Kim S. Hydrocephalus in Patient with Multiple System Atrophy: Innocent Bystander or Guilty Party?. *Dementia and Neurocognitive Disorders*. 2016;15(2):49.
120. Curran T, Lang A. Parkinsonian syndromes associated with hydrocephalus: Case reports, a review of the literature, and pathophysiological hypotheses. *Movement Disorders*. 1994;9(5):508-520.
121. Holmlund P, Qvarlander S, Malm J, Eklund A. Can pulsatile CSF flow across the cerebral aqueduct cause ventriculomegaly? A prospective study of patients with communicating hydrocephalus. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2019;16(1).
122. Gorucu Y, Albayram S, Balci B, Hasiloglu ZI, Yenigul K, Yargic F, Keser Z, Kantarci F, Kiris A. Cerebrospinal fluid flow dynamics in patients with multiple sclerosis: a phase contrast magnetic resonance study. *Funct Neurol*. 2011 Oct-Dec;26(4):215-22. PMID: 22364942; PMCID: PMC3814558.
123. Jakimovski D, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Bergsland N, Dwyer M, Lagana M. Longitudinal analysis of cerebral aqueduct flow measures: multiple sclerosis flow changes driven by brain atrophy. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2020;17(1).
124. Cogswell P, Graff-Radford J, Wurtz L, Graff-Radford N, Johnson D, Hunt C et al. CSF dynamics disorders: Association of brain MRI and nuclear medicine cisternogram findings. *NeuroImage: Clinical*. 2020;28:102481.
125. Iseki C, Takahashi Y, Wada M, Kawanami T, Kato T. Subclinical Declines in the Verbal Fluency and Motor Regulation of Patients with AVIM (Asymptomatic Ventriculomegaly with Features of Idiopathic NPH on MRI): A Case-controlled Study. *Internal Medicine*. 2013;52(15):1687-1690.
126. Kimihira L, Iseki C, Takahashi Y, Sato H, Kato H, Kazui H et al. A multi-center, prospective study on the progression rate of asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on magnetic resonance imaging to idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020;419:117166.
127. Kang K, Yoon U, Lee J, Lee H. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus, cortical thinning, and the cerebrospinal fluid tap test. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013;334(1-2):55-62.

128. Kang K, Kwak K, Yoon U, Lee J. Lateral Ventricle Enlargement and Cortical Thinning in Idiopathic Normal-pressure Hydrocephalus Patients. *Scientific Reports*. 2018;8(1).
129. Scollato A, Tenenbaum R, Bahl G, Celerini M, Salani B, Di Lorenzo N. Changes in Aqueductal CSF Stroke Volume and Progression of Symptoms in Patients With Unshunted Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *American Journal of Neuroradiology*. 2007;29(1):192-197.
130. Sobanski V, Giovannelli J, Allanore Y, Riemekasten G, Airò P, Vettori S et al. Phenotypes Determined by Cluster Analysis and Their Survival in the Prospective European Scleroderma Trials and Research Cohort of Patients With Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatology*. 2019;71(9):1553-1570.

TABLE 2.1. Description of idiopathic normal-pressure hydrocephalus classification: Probable, possible, and unlikely categories^a

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

- a. Insidious onset (versus acute)
- b. Origin after age 40 yr
- c. A minimum duration of at least 3 to 6 mo
- d. No evidence of an antecedent event such as head trauma, intracerebral hemorrhage, meningitis, or other known causes of secondary hydrocephalus
- e. Progression over time
- f. 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

- a. Ventricular enlargement not entirely attributable to cerebral atrophy or congenital enlargement (Evan's index >0.3 or comparable measure)
- b. No macroscopic obstruction to CSF flow
- c. At least one of the following supportive features
 1. Enlargement of the temporal horns of the lateral ventricles not entirely attributable to hippocampus atrophy
 2. Callosal angle of 40 degrees or more
 3. Evidence of altered brain water content, including periventricular signal changes on CT and MRI not attributable to microvascular ischemic changes or demyelination
 4. 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

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

III. Clinical

By classic definitions (Fisher [17], Hakim [22], etc.), 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

- a. Decreased step height
- b. Decreased step length
- c. Decreased cadence (speed of walking)
- d. Increased trunk sway during walking
- e. Widened standing base
- f. Toes turned outward on walking
- f. Retropulsion (spontaneous or provoked)
- g. *En bloc* turning (turning requiring three or more steps for 180 degrees)
- h. 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 Monumental State examination), or evidence of at least two of the following on examination that is not fully attributable to other conditions

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

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

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

TABLE 2.1. Continued

Or any two of the following should be present

- a. Urinary urgency as defined by frequent perception of a pressing need to void
- b. Urinary frequency as defined by more than six voiding episodes in an average 12-hour period despite normal fluid intake
- c. 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 H₂O) 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.

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)

^aINPH, idiopathic normal-pressure hydrocephalus; CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; CSF, cerebrospinal fluid; SPECT, single-photon emission computed tomography.

Annexe 1 : critères internationaux de Relkin¹⁸ utilisés pour l'inclusion des patients

AUTEUR : Nom : FONNE

Prénom : Nicolas

Date de soutenance : Mardi 22 juin 2021

Titre de la thèse : Corrélats hydrodynamiques des modifications morphologiques observées dans l'hydrocéphalie chronique de l'adulte.

Thèse - Médecine - Lille « 2021 »

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Radiologie et imagerie médicale

Mots-clés : Hydrocéphalie chronique de l'adulte, test infusion lombaire, morphologie

Résumé :

Objectif : L'hydrocéphalie chronique de l'adulte (HCA) est une maladie complexe dont la physiopathologie reste largement méconnue et dont le diagnostic de certitude reste difficile à établir. Notre objectif était de rechercher des associations entre les modifications morphologiques visibles en IRM et les modifications hydrodynamiques objectivées chez ces patients via le test d'infusion lombaire pour ensuite formuler des hypothèses explicatives concernant la physiopathologie de la maladie.

Méthode : 99 patients porteurs d'un diagnostic d'hydrocéphalie chronique probable ont été adressés en consultation et évalués cliniquement par un neurochirurgien. Ils ont tous bénéficié d'une IRM cérébrale et d'un test d'infusion lombaire. A partir de 9 variables classiquement recueillies en IRM, une analyse en composantes principales a permis d'extraire des paramètres d'imagerie composites et indépendants que nous avons corrélés aux paramètres cliniques et hydrodynamiques.

Résultats : Trois composantes indépendantes expliquant 70% de la variance totale ont pu être extraites à partir des paramètres d'imagerie. Une première composante était le reflet de la raréfaction des espaces sous arachnoïdiens de la convexité et était corrélée à l'élévation de l'indice de résistance à l'écoulement du liquide cérébro-spinal ($p=0,001$). Une seconde composante était le reflet de l'atrophie secondaire et était corrélée avec une diminution de la pression intracrânienne de base ($p=0,002$). Notre dernière composante était l'élargissement de "sillons réservoirs" et était liée à une diminution du volume infusé ($p=0,001$) et une augmentation de la production de liquide cérébro-spinal ($p=0,005$).

Conclusion : L'ensemble des modifications observées en imagerie peuvent être décrites selon 3 composantes indépendantes ayant chacune un substrat hydrodynamique propre. La raréfaction des espaces sous-arachnoïdien du vertex est le paramètre reflétant le mieux les troubles hydrodynamiques impliqués dans l'hydrocéphalie. Au contraire, l'élévation du « stroke volume » aqueducal semble plutôt refléter l'atrophie secondaire à l'évolution de la pathologie.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur

Jean-Pierre PRUVO

Assesseurs :

Madame le Professeur

Florence PASQUIER

Monsieur le Docteur

Marc BARONCINI

Monsieur le Docteur

Augustin LECLER

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur

Grégory KUCHCINSKI