

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2020

N° : 48

THESE

PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE

DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat
Mention Neurologie

PAR

Hélène DURAND

Née le 17 août 1991 à LAXOU

**La maladie à corps de Lewy :
un diagnostic différentiel de
l'hydrocéphalie à pression normale**

Président de thèse : Professeure Christine TRANCHANT

Directeurs de thèse : Docteure Nathalie PHILIPPI et Docteur Seyyid BALOGLU

FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)

Edition DECEMBRE 2019
Année universitaire 2019-2020



- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DÖRNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LUCES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**
Directeur général :
M. GAUTIER Christophe



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak
DOLLFUS Héliène

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO214

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP0 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP0 CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP0 Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRP0 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP0 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HP	50.04	Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03	Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02	Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04	Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie du Membre supérieur / HP	42.01	Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04	Génétique (type clinique)
EHLINGER Matfhieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / HP	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01	Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02	Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	RP0 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01	Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05	Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01	Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04	Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02	Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP0 NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
LAUGEL Vincent P0092	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01	Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01	Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de la main / HP	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP0 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie ; Addictologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute pierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP0 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP0 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP0 CS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute pierre / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHANA Mickael P0211	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute pierre	54.01	Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR / HP	48.05	Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP0 NCS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02	Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02	Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP0 NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute pierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
PROUST François P0182	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute pierre	49.02	Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute pierre	54.01	Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUDER Philippe P0142	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	RP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP0 NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP0 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P0 : Pôle

RP0 (Responsable de Pôle) ou NRP0 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépato-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRP6 CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02 Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur	

MO128	B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)		
--------------	---	--	--

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0412 (En disponibilité)		• Pôle de Spécialités médicales – Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Héléne M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0400 (En disponibilité)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline M0120		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFUFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Mme RUPPERT Elisabeth M0106	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil		49.01	Neurologie
Mme SABOU Alina M0096	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine		45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil		47.04	Génétique
Mme SCHNEIDER Anne M0107	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre		54.02	Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté		45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre		45.01	Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre		50.01	Rhumatologie
TALHA Samy M0070	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC		44.02	Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre		54.02	Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071	• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim		54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073	• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil		47.03	Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre		47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil		45.01	Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac		45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010	• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil		48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre		54.01	Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC		44.02	Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03	Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	-------	------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRPô CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRPô Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RPô CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRPô CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRPô NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (*membre de l'Institut*)
 - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans** (*1er septembre 2017 au 31 août 2020*)
 - BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
 - CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
 - MULLER André (Thérapeutique)
- o **pour trois ans** (*1er septembre 2018 au 31 août 2021*)
 - Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o **pour trois ans** (*1er avril 2019 au 31 mars 2022*)
 - Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o **pour trois ans** (*1er septembre 2019 au 31 août 2022*)
 - DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
 - NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
 - PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
 - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine - 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

A ma directrice de thèse et membre du jury, Madame la Docteure Nathalie PHILIPPI

Je te remercie du fond du cœur pour avoir accepté de codiriger ce travail de thèse. Ce fût un grand plaisir de travailler sous ton regard bienveillant et ton sens critique. J'aurai plaisir à travailler de nouveau à tes côtés, pour profiter de ton enseignement mais aussi de ton enthousiasme et de tes expressions alsaciennes.

A mon directeur de thèse et membre du jury, Monsieur le Docteur Seyyid BALOGLU

Je te remercie pour avoir codirigé ce travail et avoir pris le temps de relire avec moi l'ensemble des examens radiologiques des patients. Ce semestre en neuroradiologie m'aura beaucoup appris et je t'en suis très reconnaissante.

A ma présidente de thèse, Madame la Professeure Christine TRANCHANT

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Votre enseignement et votre implication dans notre formation sont exemplaires. Je vous en suis infiniment reconnaissante.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Frédéric BLANC

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi ce jury de thèse.
Veuillez recevoir l'expression de toute ma reconnaissance et de ma gratitude.

Monsieur le Professeur François PROUST

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites de vous compter parmi ce jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon grand respect.

A mes parents

Pour votre soutien, votre amour, toutes vos attentions. Je n'ai pas les mots suffisants pour vous dire à quel point je vous suis reconnaissante et vous remercie. Vous avez su construire une merveilleuse famille et la porter à travers le temps. Le bonheur, l'allégresse, la créativité et les rires ont su marquer notre quotidien.

A mes sœurs, Émeline et Marie

Pour tous nos moments passés ensemble, de nos fous rires à nos moments de crises, en passant par nos partages de secrets, nos créations spectaculaires, nos vacances et les merveilleuses journées d'anniversaire que vous m'avez offertes.

A mes grands-mères, mamie Laine et mamie Yo

Pour toute votre affection et vos merveilleuses attentions au cours des années. Je vous suis infiniment reconnaissante pour tous les bons moments passés ensemble. Je suis très fière d'être votre petite-fille. Mention spéciale pour tes mets hors pair mamie Yo.

A mes beaux-frères Jé et Seb, ainsi qu'à mes neveux et nièce, Achille, Léon et Rose

Pour tout ce que vous m'avez apporté, votre soutien, vos encouragements. Il me tarde de vous voir grandir et de rencontrer les nouvelles venues à plus ou moins long terme.

A mes oncles et tantes ainsi qu'à mes cousins et cousines

Pour tous nos souvenirs en famille, les Noël à la montagne, en Moselle ou en Lorraine, les anniversaires et toutes les cousinades à venir. Malgré la distance, je pense fort à vous.

A Bobiche, Zaza et Pompon pépette ainsi qu'à l'ensemble de ma belle-famille

Pour cette nouvelle famille que vous m'avez permise d'intégrer avec tant de facilité, au champagne, à nos bons repas rue des Robinson, au soirées musicales et aux journées vélo. Le Bolchoï ne vous décevra pas.

A mon parrain, ma marraine et aux amis de la famille

Pour votre soutien, vos conseils, vos encouragements depuis toujours.

A mes grands-pères et à tous ceux qui nous regardent de là-haut

Pour votre amour, je ne vous oublie pas.

A Juliette, Claire, Marie

Pour votre amitié sans faille, votre soutien dans les moments de joie et de tristesse, nos rires, nos rires et encore nos rires qui raisonnent dans les salles de cours, les studios de danse, depuis la crèche pour Juliette et le collège pour Claire et Marie.

A mes jolies poules, Beb'z, Alexiane, Annabelle, Manon

Pour votre amitié généreuse, votre joie de vivre, nos fous rires, nos productions scéniques ou filmographiques spectaculaires et nos week-end « filles » pas si raffinés.

A mes coupines de la fac, Anaïs, Chloé, Juliette, Laure, Lucile, Marie-Bee

Pour votre amitié sans frontière, nos voyages à travers l'Europe et plus encore, nos excursions post-exam, nos fous rires et notre attrait commun pour la bonne bière.

A Aurélien, Baptiste, Choub, Clément et l'ensemble de la promo Patrice Deteix

Pour votre amitié des bancs de la fac, à travers le NDH et les galas de médecine.

A toutes les valeurs ajoutées de mes amies Ben, Lucas, PH, Pierre, Titi, Yaya

Pour votre amitié enivrante, tant dans de bons diners qu'au cours de bonnes soirées ou lors de grandes dégustations.

A Alex, Alice, Anaïs, Benoît, Charles, Julie, Pauline

Pour votre amitié sans limite, nos vacances à Oléron, au Chili, au Japon, nos marches gourmandes, nos bivouacs vosgiens et découvertes alsaciennes en tout genre, nos après-midi piscine chez Martine et notre goût commun pour les bonnes soirées.

A la Team Picole, Aurélie, Mathilde, Pierre, Thomas

Pour votre amitié rafraichissante, autour de bons apéros et de matchs d'impro.

Aux fantastiques, Camille, Paul, Pauline

Pour votre amitié si chère, au-delà des frontières de la neurologie. L'Alsace n'a qu'à bien se tenir, les quatre fantastiques seront de nouveau bientôt réunis pour faire un tabac.

Au groupe <3<3<3 Alexis, Caro, Carole, Chloé, Florian, Julia, Pinou, Tim, Thom

Pour votre amitié bienveillante, et à tous les week-end « Olympiades » à venir.

Aux Pouilleuses, Cancan, Od's, Quiqui

Pour votre amitié exotique, nos fous rires au 6963 puis en Italie.

A Mathilde

Pour ton amitié apaisante et nos grands projets estivaux mulhousiens.

A Alizée, Anissa, Armand, Aude, Justine, Seb, Valentin, Violette et à tous mes amis

Pour votre amitié sans pareille, qui contribue à mon bonheur au quotidien.

A Carole, Cristina, Geogeo, Kevin, Mehdi, Olivier et à tous mes co-internes

A tous mes chefs neurologues et neuroradiologues d'Alsace

A l'équipe des neuropsychologues d'Alsace, notamment à Mathias BILGER

A toute l'équipe de Neurologie strasbourgeoise, colmarienne et mulhousienne

A mon Charlou, mon chat, mon Charli, ma vie

Pour notre merveilleuse histoire qui s'écrit chaque jour. Pour ton soutien dans mes moments de doute, ton réconfort, ton égard à mon sujet à chaque instant. Ma vie n'a de sens qu'à tes côtés. Je m'impatiente de découvrir les nouvelles aventures que nous réservent les mois et années à venir.

Liste des abréviations

AMS	Atrophie multisystématisée
AchE	Acétylcholine estérase
ApoE	Apolipoprotéine E
ATP	Adénosine triphosphate
BEP	Brevet d'études professionnelles
BREF	Batterie rapide d'efficacité frontale
CAP	Certificat d'aptitudes professionnelles
CDR	Clinical dementia rating
CHU	Centre hospitalo-universitaire
CMRR	Centre mémoire de ressource et de recherche
DCB	Dégénérescence corticobasale
DESH	Disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus
DIM	Département d'information médicale
DLFT	Dégénérescence lobaire fronto-temporale
DLP	Dérivation lombo-péritonéale
DSC	Débit sanguin cérébral
DSM	Diagnostic and statistical manual
DVA	Dérivation ventro-atriale
EEG	Electro-encéphalogramme
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
HPN	Hydrocéphalie à pression normale
IADL	Instrumental activities of daily living
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LGR	Glycoprotéine α 2-leucine-rich
MA	Maladie d'Alzheimer
MCI	Mild cognitive impairment
MCL	Maladie à corps de Lewy
MIBG	Métaiodobenzylguanidine
MMSE	Mini mental state examination
MPI	Maladie de Parkinson idiopathique
NAC	Non amyloid component
PIC	Pression intracrânienne
PL	Ponction lombaire
PSP	Paralyse supranucléaire progressive
RL/RI	Rappel libre / rappel indicé
SAOS	Syndrome d'apnées obstructives du sommeil
SNC	Système nerveux central
SPECT	Single photon emission computed tomography
TCSP	Troubles du comportement en sommeil paradoxal
TEP/TEMP	Tomographie par émission monophotonique
TGF	Transforming growth factor
TMT	Trails making test
V3	Troisième ventricule
V4	Quatrième ventricule
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VPP	Valeur prédictive positive

Table des matières

Introduction	29
I. Hydrocéphalie à pression normale	31
A. Généralités	31
B. Définition	32
C. Épidémiologie	32
D. Facteurs de risque	33
E. Physiopathologie	33
1. Anatomie et production du LCR	34
2. Troubles structurels	36
a. Distorsion tissulaire et biomécanique.....	36
b. Augmentation de pression du liquide interstitiel.....	36
3. Troubles du débit sanguin cérébral	37
a. Ischémies périventriculaires	37
b. Maladie vasculaire.....	37
4. Troubles de l'écoulement du LCR	38
a. Hydrodynamique au sein du LCR.....	38
b. Troubles du drainage des métabolites actifs.....	39
5. Corrélations anatomo-cliniques	40
F. Présentation clinique	41
1. Troubles de la marche	41
2. Troubles cognitifs	41
3. Troubles vésico-sphinctériens	42
4. Autres atteintes	42
G. Examens complémentaires	43
1. Imagerie cérébrale morphologique	43
a. Morphologie.....	43
b. Anomalies de la substance blanche	47
c. Anomalies de flux	47
2. Imagerie fonctionnelle	49
3. Cisternographie	50
4. Liquide céphalo-rachidien	50
a. Intérêts diagnostique et pronostique	50
b. Pression du LCR	51
c. Biomarqueurs.....	51
5. Ondes de pression intracrânienne	52
6. Histologie	52
H. Critères diagnostiques	53
1. HPN possible	54

2.	HPN probable	55
3.	HPN définie	56
I.	Prise en charge thérapeutique	56
1.	Tests d'évaluation pronostique	57
2.	Techniques de dérivation ventriculaire	57
3.	Critères de prise en charge médicale	58
II.	Diagnostic différentiel des hydrocéphalies à pression normale	59
A.	Généralités	59
B.	Hydrocéphalies secondaires	59
C.	Comorbidités	60
1.	D'un point de vue syndromique	61
a.	Troubles de la marche	61
b.	Troubles urinaires	61
c.	Troubles cognitifs	62
2.	D'un point de vue étiologique	62
a.	Maladie d'Alzheimer	64
b.	Syndromes parkinsoniens d'origine neurodégénérative	65
c.	Maladies neurovasculaires	66
B.	Diagnostic différentiel	67
1.	Exemples de diagnostics différentiels	67
2.	Orientation clinique	67
a.	Troubles cognitifs d'origine vasculaire	67
b.	Syndromes parkinsoniens	71
c.	Maladie d'Alzheimer	71
3.	Examens complémentaires	72
a.	Radiologie et médecine nucléaire	72
b.	Étude des biomarqueurs dans le LCR	74
III.	Maladie à corps de Lewy	75
A.	Généralités	75
B.	Épidémiologie	76
C.	Physiopathologie	77
1.	Le corps de Lewy	77
2.	L'alpha-synucléine	77
a.	Généralités sur l' α -synucléine	77
b.	Mécanismes d'agrégation	79
c.	Rôle	80
3.	Neuropathologie	81
a.	Stades de Braak	81
b.	Critères du consortium sur la maladie à corps de Lewy	83
4.	Corrélations histo-cliniques	84
D.	Génétique	85

E.	Présentation clinique et critères diagnostiques	86
1.	Stade prodromal	86
2.	Caractéristiques des symptômes	87
a.	Atteintes des fonctions supérieures	87
b.	Fluctuations	88
c.	Hallucinations	89
d.	Syndrome parkinsonien	89
e.	Troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP)	89
3.	Critères révisés	90
F.	Examens complémentaires	92
1.	Imagerie cérébrale morphologique	92
2.	Imagerie cérébrale fonctionnelle	93
a.	SPECT avec transporteur dopaminergique	93
b.	SPECT avec transporteur de l'acétylcholine	93
c.	PET avec métabolisme glucidique	93
3.	LCR	94
4.	Scintigraphie myocardique au MIBG	94
G.	Prise en charge	95
IV.	Objectifs et hypothèses de l'étude	96
A.	Objectifs	96
1.	Objectif principal	96
2.	Objectif secondaire	96
B.	Hypothèses	96
	<i>Matériel et méthode</i>	98
I.	Déroulement de l'étude et modalité de recrutement	98
II.	Population étudiée	98
A.	Critères d'inclusion	98
B.	Critères de non-inclusion	99
C.	Groupes	99
D.	Données recueillies	100
1.	Données cliniques	100
2.	Données du bilan neuropsychologique	103
3.	Données radiologiques	103
4.	Données des examens complémentaires	111
III.	Conception de l'étude	112

A.	Critère d'évaluation principale.....	112
B.	Critère d'évaluation secondaire	112
IV.	Analyse statistique	113
V.	Éthique	114
Résultats.....		115
I.	Description de la cohorte globale	116
A.	Données démographiques.....	116
B.	Antécédents et traitements au début de l'histoire clinique	117
C.	Symptômes et examen clinique	119
1.	Au cours de la première consultation.....	119
a.	Anamnèse.....	119
b.	Examen physique.....	122
2.	Au cours du suivi.....	123
a.	Anamnèse.....	123
b.	Examen physique.....	124
II.	Comparaison des données du bilan neuropsychologique	125
A.	Au cours de la première consultation.....	125
B.	Au cours du suivi.....	126
III.	Comparaison des données des examens paracliniques	129
A.	Données de l'imagerie morphologique	129
B.	Données de l'imagerie fonctionnelle	133
C.	Données du LCR.....	133
IV.	Résumé des caractéristiques cliniques, biologiques et radiographiques	134
A.	Arguments pour une HPN	135
B.	Arguments pour une MCL	136
C.	Arguments pour une composante vasculaire des troubles cognitifs	137
D.	Arguments pour une MA	138
E.	Arguments pour une démence mixte.....	139
Discussion.....		141
I.	Diagnostic différentiel d'HPN	142

A. Diagnostics différentiels	142
1. MCL : premier diagnostic différentiel	142
2. Démence vasculaire	144
3. Paralyse supranucléaire progressive.....	146
4. Maladie d'Alzheimer	146
B. Caractéristiques cliniques devant faire suspecter un diagnostic différentiel	148
1. Signes fonctionnels et physiques.....	148
2. Profil cognitif.....	149
C. Caractéristiques radiologiques devant faire suspecter un diagnostic différentiel	150
1. Dilatation ventriculaire ou atrophie cortico-sous-corticale.....	150
2. Atrophie corticale.....	152
3. Angle du corps calleux	152
II. HPN pure et HPN s'intégrant dans une pathologie mixte.....	153
A. Pathologies mixtes	153
1. HPN et MCL.....	153
2. HPN et troubles vasculaires	154
3. HPN et MA.....	154
B. L'HPN pure existe-t-elle ?	156
1. Liens avec la neuropathologie.....	156
III. Limites de notre étude	157
Conclusion.....	159
Annexes.....	162
Références.....	163
Résumé.....	176

Table des illustrations

Figures

Figure 1 : Neuro-anatomie des espaces méningés.....	34
Figure 2 : Circulation du LCR	34
Figure 3 : Facteurs présumés étiologiques et physiopathologiques de l'HPN	39
Figure 4 : Physiopathologie des conséquences de la diminution de la clairance du LCR : accumulation de neurotoxines et de médiateurs inflammatoires, exposition des neuropeptides responsables du signal neuroendocrine sur l'activité des enzymes hydrolytiques	40
Figure 5 : Évaluation de l'index d'Evans	44
Figure 6 : Variabilité de dilatation des vallées sylviennes, sur des coupes coronales d'IRM cérébrale en séquence T1	45
Figure 7 : Mesure de l'angle du corps calleux en coupe coronale, au niveau de la commissure postérieure sur un plan perpendiculaire à la commissure antéro-postérieure	46
Figure 8 : Coupes coronales en séquence T1 d'un patient associant une dilatation ventriculaire, un amincissement de la convexité supérieure et de la surface médiale des espaces arachnoïdiens et un élargissement des vallées sylviennes	46
Figure 9 : Stades du phénomène « de vide de flux » en IRM cérébrale en coupe sagittale, en séquence T2	49
Figure 10 : Caractéristiques du score de Hachinski dans la MA et la démence vasculaire	70
Figure 11 : Comparaison d'IRM de patients avec une HPN (A, B et C) avec un patient ayant une MA (D)	73
Figure 12 : Synucléines	78
Figure 13 : Présence de l' α -synucléine au sein de différents syndromes cliniques. Traduction du schéma de Mukaetova et Mc Keith	79
Figure 14 : Facteurs favorisant l'oligomérisation de l' α -synucléine	80
Figure 15 : Progression de la pathologie à corps de Lewy, hypothèse de Braak	83
Figure 16 : Nomenclature des maladies à corps de Lewy	87
Figure 17 : Tests cognitifs recommandés pour le diagnostic de MCL	88
Figure 18 : Échelle de notation visuelle des régions cérébrales postérieures selon Koedam	105
Figure 19 : Échelle de notation visuelle de l'atrophie temporo-médiale selon Scheltens en coupes coronales en IRM et en scanner	106
Figure 20 : Modifications au sein de la substance blanche profonde selon le score de Fazekas en IRM	106
Figure 21 : Modifications au sein de la substance blanche périventriculaire selon le score de Fazekas	106
Figure 22 : Méthode d'évaluation des index bi-frontal, d'Evans et du carrefour pariéto- temporal, sur une IRM cérébrale, en coupe axiale, en séquence FLAIR	108
Figure 23 : Méthode d'évaluation de l'index du carrefour pariéto-occipital et de la dilatation du III ^{ème} ventricule, sur une IRM cérébrale, en coupe axiale, en séquence FLAIR	108

Figure 24 : Méthode d'évaluation de la dilatation du IV ^{ème} ventricule, sur une IRM cérébrale, en coupe axiale, en séquence FLAIR	109
Figure 25 : Méthode d'évaluation de la hauteur et de la largeur de la dilatation des cornes temporales, sur une IRM cérébrale, en coupe coronale, en séquence T1	110
Figure 26 : Méthode d'évaluation de la dilatation des cornes frontales, sur une IRM cérébrale, en coupe coronale, en séquence T1, en passant par la tête des noyaux caudés	110
Figure 27 : Méthode d'évaluation de l'angulation du corps calleux sur une IRM cérébrale en coupe coronale, séquence T1, en passant par la partie postérieure de la tête des noyaux caudés	111
Figure 28 : Organigramme de la répartition des patients	115
Figure 29 : Courbe de ROC de l'angle du corps calleux	132
Figure 30 : Courbe de ROC de la dilatation de V4	132

Tableaux

Tableau 1 : Données démographiques, niveau socio-culturel et efficacité cognitive globale	118
Tableau 2 : Antécédents, facteurs de risque cardiovasculaires et traitements au début de la prise en charge	119
Tableau 3 : Motif de consultation, anamnèse et IADL au cours de la première consultation	121
Tableau 4 : Examen physique au cours de la première consultation	122
Tableau 5 : Anamnèse et IADL au cours du suivi	124
Tableau 6 : Examen physique au cours du suivi	125
Tableau 7 : Bilan neuropsychologique initial	126
Tableau 8 : Bilan neuropsychologique au cours du suivi	128
Tableau 9 : Atrophie corticale sur l'imagerie cérébrale	129
Tableau 10 : Leucopathie et lésions vasculaires sur l'imagerie cérébrale	130
Tableau 11 : Données radiologiques quantitatives	131
Tableau 12 : Résultats des examens complémentaires	133
Tableau 13 : Profil des biomarqueurs du LCR	134
Tableau 14 : Résumé des éléments cliniques et des examens complémentaires en faveur d'une HPN	136
Tableau 15 : Résumé des éléments cliniques et des examens complémentaires en faveur d'une MCL	137
Tableau 16 : Résumé des éléments cliniques et des examens complémentaires en faveur d'une composante vasculaire à la démence	138
Tableau 17 : Résumé des éléments cliniques et des examens complémentaires en faveur d'une MA	139
Tableau 18 : Différents types de démences mixtes retrouvés dans notre étude	140

La maladie à corps de Lewy : un diagnostic différentiel d'hydrocéphalie à pression normale

Introduction

L'hydrocéphalie à pression normale (HPN) constitue un enjeu diagnostique. Il s'agit d'une affection souvent évoquée par excès, en raison du manque de la spécificité des critères. Elle est aussi remise en question lorsque les procédures soustractives du liquide céphalo-rachidien (LCR) n'ont pas une efficacité durable. Il s'agit en outre d'une entité controversée depuis la publication d'études neuropathologiques, qui mettent en évidence des pathologies associées ou qui constituent un diagnostic différentiel, amenant certains auteurs à questionner son existence propre (1).

Le diagnostic de l'HPN repose sur la triade clinique de Hakim (2), en lien avec une dilatation tétra-ventriculaire et une pression de LCR normale, à la ponction lombaire (3). Les critères cliniques et radiologiques d'HPN sont bien reconnus et cette entité est souvent sur-diagnostiquée comme une cause « curable » par les cliniciens. Une réponse satisfaisante aux ponctions lombaires soustractives est essentielle pour conforter le diagnostic avant d'envisager des procédures plus invasives, telles que la dérivation ventriculaire. Les symptômes de l'HPN sont en effet peu spécifiques et peuvent aussi s'intégrer dans d'autres diagnostics (1)(4)(5)(6).

Les données de la littérature suggèrent différents diagnostics différentiels et pathologies associées à l'HPN, telles que la maladie d'Alzheimer (MA), la maladie à corps de Lewy (MCL), la dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT), la paralysie supranucléaire progressive (PSP) et la démence vasculaire.

D'après notre expérience clinique, parmi les différents diagnostics pour lesquels l'hypothèse d'une HPN est évoquée à un stade initial, la MCL semble être la plus fréquente. La MCL est une maladie neurodégénérative de topographie cortico-sous-corticale, qui se caractérise par des troubles cognitifs, fréquemment associés à des troubles de la marche, liés au syndrome extrapyramidal, et par la présence de troubles vésico-sphinctériens liés à une dysautonomie. Le diagnostic précoce de cette affection représente un enjeu thérapeutique particulier, dans la mesure où elle implique une contre-indication aux neuroleptiques et une bonne réponse aux inhibiteurs de l'acétylcholine estérase (7).

La question du diagnostic d'HPN et de ses diagnostics différentiels ou associés, pose donc à la fois un enjeu diagnostique et thérapeutique, en particulier pour éviter aux cliniciens de poser par excès des indications de dérivations ventriculaires ou de proposer une prise en charge pharmacologique non adaptée pour des affections sous-jacentes, telles que la MCL. Dans la présente étude, nous nous sommes intéressés aux diagnostics différentiels et associés à l'HPN dans une population de patients chez lesquels le diagnostic d'HPN avait été évoqué sur leur présentation initiale. L'objectif de l'étude était de mettre en évidence les principaux diagnostics différentiels et associés, avec l'hypothèse que la MCL serait le diagnostic le plus fréquent, et de mettre en évidence des caractéristiques cliniques et radiologiques qui permettraient de remettre en question le diagnostic d'HPN avant la pratique de procédures invasives. Avant de présenter notre étude, nous proposons une revue de la littérature sur l'HPN, ses diagnostics différentiels et associés, et sur la MCL. Nous détaillerons enfin nos objectifs et hypothèses (8).

I. Hydrocéphalie à pression normale

A. Généralités

Les symptômes de l'hydrocéphalie à pression normale (HPN) ont été décrits pour la première fois par Etienne Mouline, neurologue français, en 1819 et Friedrich Dörner, anatomopathologiste allemand, en 1826. Il faudra attendre 1965 pour avoir une définition systématique des critères cliniques et radiologiques par Adams et Hakim (9). La définition de l'HPN repose sur la triade clinique associant des troubles de la marche, des troubles vésico-sphinctériens et des troubles cognitifs, en lien avec une dilatation tétra-ventriculaire et une pression de liquide céphalo-rachidien (LCR) normale à la ponction lombaire (2). On distingue l'HPN idiopathique des hydrocéphalies secondaires, pour lesquelles une cause est identifiée (10). La fréquence des hydrocéphalies secondaires serait d'environ 39% parmi l'ensemble des patients présentant une hydrocéphalie (11). Bien que les critères cliniques et radiologiques d'HPN soient bien reconnus, il persiste des difficultés diagnostiques. Les symptômes de l'HPN sont en effet peu spécifiques et peuvent s'intégrer dans d'autres étiologies (12). Au cours des dernières décennies, on constate une augmentation de la fréquence des diagnostics d'hydrocéphalie à pression normale idiopathique ou secondaire, en partie grâce à un meilleur accès aux soins. Plusieurs articles ont fait référence à cette maladie depuis 1960. Il aura cependant fallu attendre 2005 pour qu'un groupe d'expert se réunisse et établisse les « guidelines » de l'hydrocéphalie à pression normale idiopathique (13).

B. Définition

Le diagnostic clinique d'HPN idiopathique reposait sur la présence de la triade clinique décrite par Adams et Hakim en 1965 (2). Celle-ci comporte l'association de troubles de la marche, de troubles cognitifs et de troubles vésico-sphinctériens. Ces troubles sont cependant peu spécifiques et rendent le diagnostic difficile, notamment à des stades précoces. On considère actuellement que la triade d'Adams et Hakim constituerait un stade avancé de la maladie (14). Les critères diagnostiques de Marmarou et al. de 2005, ne retiennent plus que deux des trois signes de la triade pour porter le diagnostic. Les troubles de la marche et de l'équilibre sont au premier plan (15). Ils doivent être constamment présents, associés à au moins un des deux autres signes cliniques de la triade (14). Les critères de Mori et al. de 2012 requièrent la présence d'au moins deux des trois signes de la triade, quels qu'ils soient, pour porter le diagnostic (3).

C. Épidémiologie

L'épidémiologie de l'HPN demeure imprécise du fait du manque d'études de populations bien réalisées. La prévalence a pu toutefois être estimée à 1,30% chez les personnes âgées de plus de 65 ans (16). Quant à l'incidence, elle a pu être estimée à 0,12% d'après une étude prospective réalisée en milieu hospitalier. Cette donnée est dix fois supérieure à ce que l'on retrouve habituellement dans les autres études épidémiologiques (16). L'HPN semble donc être sous-diagnostiquée.

D. Facteurs de risque

Les facteurs de risque cardiovasculaires acquis tels que le diabète, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, l'obésité ont été retrouvés comme étant des facteurs de risque d'HPN (17). Cela pourrait être expliqué par les modifications physiopathologiques vasculaires que nous rencontrons dans l'HPN (3). Comme dans les maladies vasculaires et la plupart des maladies neurodégénératives, l'âge demeure être un facteur de risque important (3). La fréquence de l'allèle ApoE E4, qui est un facteur de risque génétique majeur de la MA, ne semble pas être plus représenté chez les patients HPN que dans la population générale (17). A noter qu'il existe possiblement des formes familiales d'HPN dont la prévalence n'est pas négligeable. Des différences cliniques ont pu être mises en évidence entre ces formes familiales et les formes sporadiques. Dans les formes familiales, on remarque une augmentation de la prévalence de la triade clinique complète, ainsi que des troubles mnésiques et même de la démence. Ces formes seraient donc plus sévères (18). Il a aussi été décrit que parmi les patients avec une HPN, environ 10% d'entre eux avaient des parents qui présentaient des symptômes identiques. On n'a néanmoins pas mis en évidence de facteur de risque génétique jusqu'à ce jour (17).

E. Physiopathologie

La physiopathologie de l'HPN est controversée au sein des différentes études et demeure incomprise. Les facteurs vasculaires, biomécaniques, héréditaires, inflammatoires et métaboliques sont encore discutés. On sait néanmoins qu'elle est secondaire à un trouble de la circulation du LCR. Les différentes théories pour expliquer la physiopathologie de l'HPN peuvent être classées en trois groupes : troubles structurels, troubles du débit sanguin cérébral, troubles de l'écoulement du LCR (19).

1. Anatomie et production du LCR

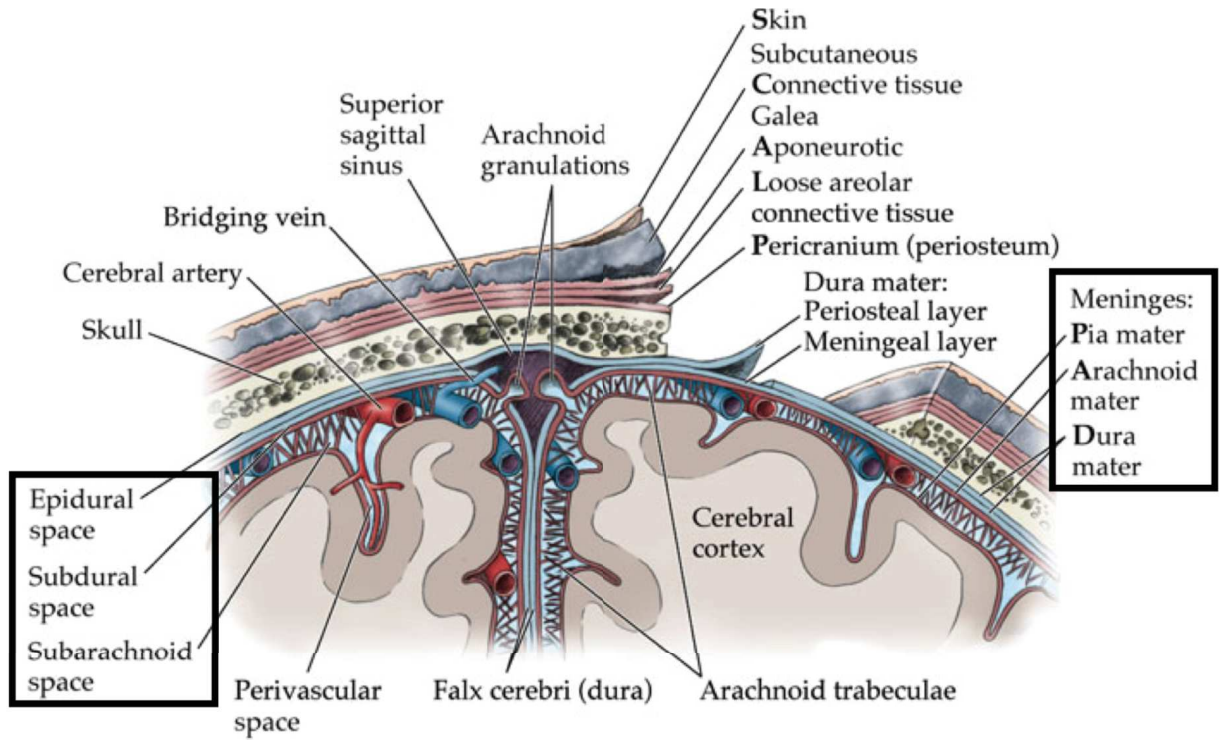


Figure 1 : Neuroanatomie des espaces méningés (blumenfeld neuroanatomy through clinical cases, 2002)

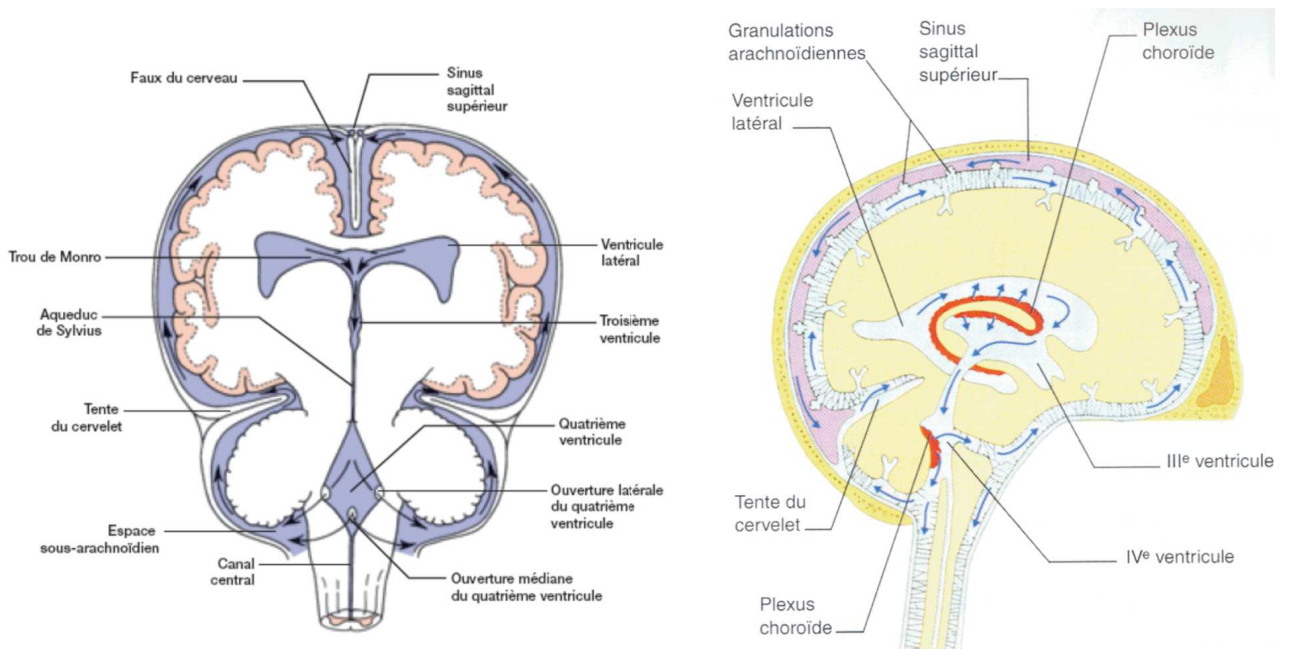


Figure 2 : Circulation du LCR (faculté de médecine Pierre et Marie Curie)

La vitesse de formation du LCR est de 20 cm^3 par heure, soit environ 500 cm^3 par jour. Il est donc renouvelé jusqu'à trois fois par jour.

Il est produit au niveau des plexus choroïdes en majorité, mais aussi au niveau des capillaires de l'espace sous-arachnoïdien et des vaisseaux intra-parenchymateux. Il rejoint l'espace sous-arachnoïdien par les espaces péri-vasculaires de Virchow-Robin.

La sécrétion du LCR est favorisée par les transferts d'ions Na^+ de l'espace interstitiel vers le ventricule. Il est échangé passivement à la base cellulaire des plexus choroïdes puis est rejeté dans les ventricules par une pompe Na/K fonctionnant à l'ATP. Le pôle apical de la cellule choroïde est ainsi hypertonique et on observe un passage de l'eau vers les ventricules de façon passive suivant un gradient osmotique. La régulation de la sécrétion du LCR est mal comprise.

$4/5^{\text{ème}}$ du LCR est éliminé au niveau céphalique et $1/5^{\text{ème}}$ au niveau médullaire. Les plexus choroïdes sont surtout impliqués dans la régulation de la composition du LCR. Les villosités arachnoïdiennes (l'appareil de drainage) régulent son volume et sa pression qui dépend du rapport entre la vitesse de sécrétion et la vitesse de drainage.

Si la pression du LCR augmente, les villosités s'ouvrent afin de laisser échapper le LCR. Ceci évite que le tissu cérébral ne soit soumis à des pressions mécaniques. Le LCR sert de tampon et agit comme un réservoir régulateur du volume encéphalique. Si le volume du parenchyme cérébral ou celui du sang intracérébral augmente, le LCR est drainé. A l'inverse, si le volume cérébral ou le volume sanguin cérébral diminue, la quantité de LCR augmente.

Les pulsations du LCR sont physiologiques et résultent de la fonction cardiaque, systolique et diastolique, de la respiration et de la compliance cérébrale.

2. Troubles structurels

a. Distorsion tissulaire et biomécanique

On suppose qu'il existe dans l'HPN une élévation de la pression de l'espace périventriculaire à un stade précoce. Cette augmentation de pression entraîne alors une distorsion du tissu périventriculaire, comprenant le parenchyme cérébral et les vaisseaux sanguins, soit par compression soit par étirement. La pression exercée sur le parenchyme cérébral cause une perte d'élasticité tissulaire et/ou une atrophie, ainsi que des ischémies. Il en résulte une normalisation de pression avec une inversion du gradient de pression entre le LCR et le parenchyme périventriculaire, responsable d'un état de stress à la périphérie du cerveau (17).

b. Augmentation de pression du liquide interstitiel

Il existe possiblement un autre gradient de pression entre la convexité des espaces sous-arachnoïdiens et le parenchyme cérébral. L'onde d'impulsion du LCR semble être légèrement supérieure dans ces espaces, comparée au parenchyme. Il en résulte un gradient entre le parenchyme périventriculaire lésé, à plus basse pression et celui de la convexité en hyperpression, qui favorise la ventriculomégalie. L'ensemble de ces éléments pourrait entraîner un déplacement du LCR vers le parenchyme et former un œdème interstitiel périventriculaire. La stagnation de ce fluide en excès au sein de l'espace interstitiel provoque un déséquilibre entre la pression osmotique et la pression hydrostatique. Le flux du liquide interstitiel est alors inversé et l'espace extracellulaire prend de l'ampleur. A son tour, cela entraîne des perturbations dans le drainage des métabolites vaso-actifs induisant une réduction de la réactivité cérébrovasculaire locale.

L'accumulation de métabolites toxiques dans le milieu interstitiel peut aussi entraîner des perturbations des parois des vaisseaux sanguins et des cellules, entraînant ainsi des fuites de fluides vers le milieu interstitiel (19).

3. Troubles du débit sanguin cérébral

a. Ischémies périventriculaires

Plusieurs techniques d'imagerie ou d'examen de médecine nucléaire ont montré un hypométabolisme cortical et sous-cortical associé à une altération du débit sanguin cérébral global. Cette diminution serait plus importante au niveau de l'espace périventriculaire. Du fait de troubles de l'autorégulation cérébrale régionale, des ischémies peuvent se produire dans la zone de la *corona radiata* entre des territoires vascularisés par des perforantes de l'artère cérébrale moyenne et des branches médullaires des artères piales (19). L'hypothèse que la dilatation des ventricules latéraux est le résultat d'une altération du débit sanguin cérébral reste débattue. Parmi les patients étudiés avec une HPN, il n'a pas été montré systématiquement d'ischémie ou de diminution du débit sanguin cérébral. L'ischémie seule ne peut donc pas expliquer totalement le mécanisme de l'HPN (17).

b. Maladie vasculaire

L'expansion ventriculaire peut détruire les connexions et les vaisseaux sanguins entre les noyaux gris centraux et le cortex frontal. Cette destruction peut entraîner des atteintes des faisceaux de substance blanche impliquant les fonctions exécutives frontales, l'équilibre et les troubles urinaires. L'étirement des vaisseaux sanguins peut, quant à lui, entraîner des infarctus lacunaires profonds. L'architecture du parenchyme doit être

affectée par la présence de ces infarctus lacunaires conduisant à une perte d'élasticité. Malgré une pression de base normale, des pics de pression du LCR appelés les ondes B exercent une augmentation de pression intermittente sur le tissu périventriculaire, en particulier durant la phase de sommeil paradoxal (19). Les patients HPN ont plus de lésions de la substance blanche. Cela implique qu'il existe plus de perturbations microvasculaires (17).

4. Troubles de l'écoulement du LCR

a. Hydrodynamique au sein du LCR

L'HPN résulte possiblement d'un trouble de la circulation du LCR, impliquant un trouble de la balance entre la production du LCR, la circulation et la réabsorption. Les anomalies du parenchyme cérébral qui surviennent à un âge avancé, telles que la perte de l'élasticité du neuropile, de la matrice extracellulaire et du parenchyme, peuvent contribuer au développement d'une HPN. Ces anomalies font que le cortex cérébral est plus sensible aux ondes B, qui augmentent progressivement la taille des ventricules en exerçant des pressions élevées intermittentes sur le parenchyme cérébral, entraînant des dommages ischémiques (19).

Les contraintes de la fonction systolique cardiaque peuvent conduire à une altération de la perfusion cérébrale et de la pulsation du LCR. La perturbation chronique de la pulsation du LCR altère la production et la résorption du LCR. Une des conséquences serait la diapédèse du LCR et donc la formation d'un œdème cérébral. Cet œdème interfère avec l'homéostasie cérébrale. Il pourrait être la cause de l'effet de masse et des ischémies locales. Ces dernières arrivent avec la dysfonction métabolique et le transport insuffisant de substances neurotoxiques. L'effet de masse et l'œdème cérébral augmentent la

pression intracrânienne. La croissance du volume cérébral diminue la compli-
cérébrale compromettant la résorption de LCR (17).

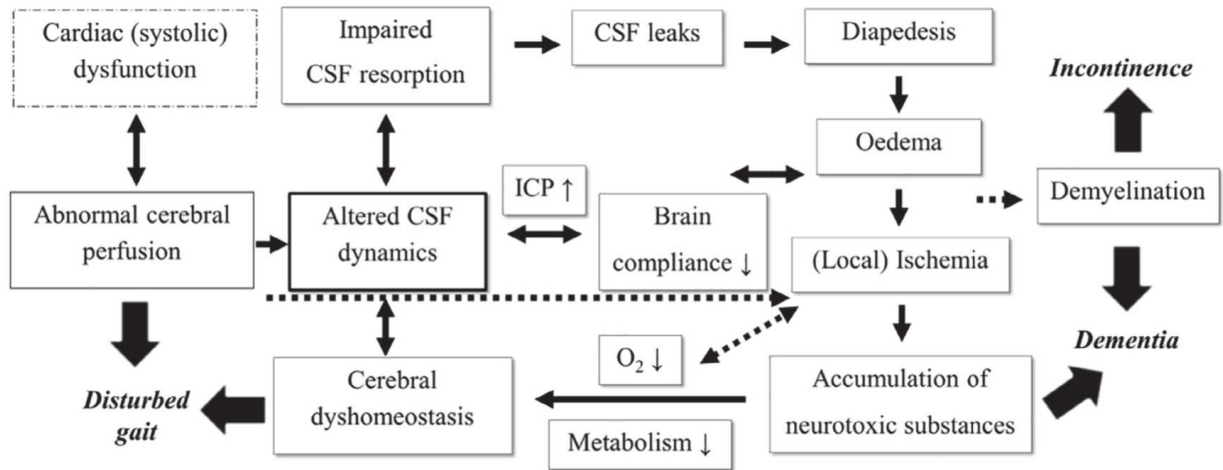


Figure 3 : Facteurs présumés étiologiques et physiopathologiques de l'HPN (17)

b. Troubles du drainage des métabolites actifs

Les anomalies de production et de renouvellement du LCR conduisent aussi à une perturbation de la clairance des métabolites toxiques. L'impossibilité d'éliminer les métabolites produits, tels que le bêta-peptide amyloïde et la protéine tau, conduirait à une augmentation de leur concentration dans l'espace interstitiel cérébral, créant un potentiel milieu hostile pour la survie et la fonction neuronales (19). Les substances vasotoxiques et neurotoxiques s'accumulent donc et affectent l'autorégulation cérébrale. (17)

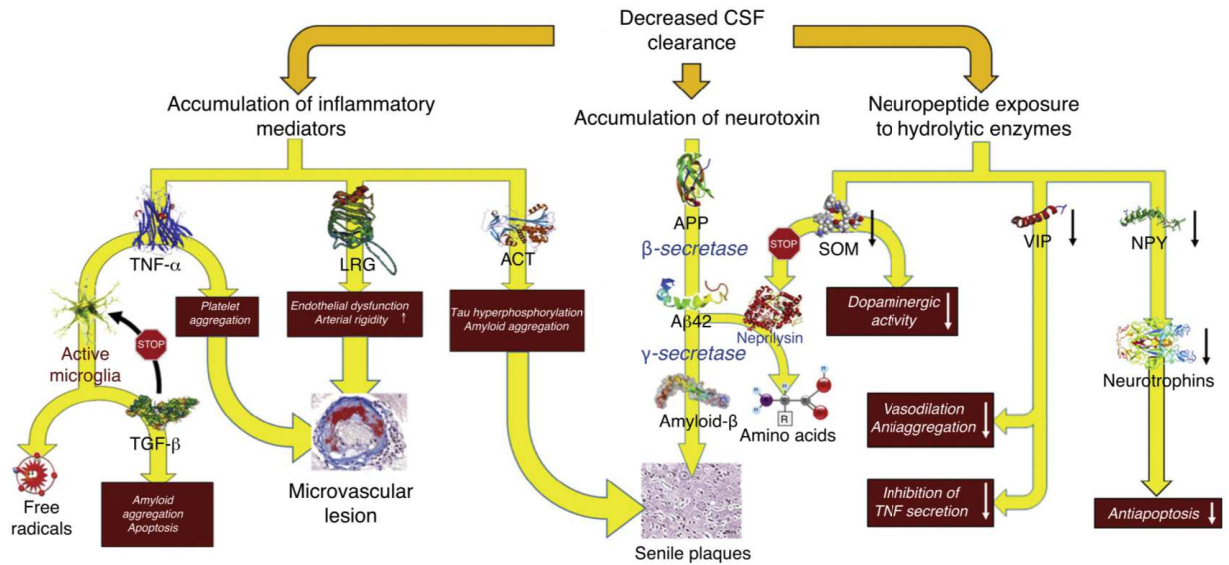


Figure 4 : Physiopathologie des conséquences de la diminution de la clairance du LCR : accumulation de neurotoxines et de médiateurs inflammatoires, exposition des neuropeptides responsables du signal neuroendocrine sur l'activité des enzymes hydrolytiques.

Aβ42 : fragment du résidu 42 du peptide β-amyloïde ; ACT : anti-chymotrypsine ; APP : protéine précurseur de l'amyloïde ; LRG : glycoprotéine riche en leucine ; NPY : neuropeptide Y ; TGF : transforming growth factor ; TNF : tumor necrosis factor ; VIP : peptide intestinal vasoactif

5. Corrélations anatomo-cliniques

La triade classique est en lien avec la compression des faisceaux de substance blanche sous-corticale contre les ventricules latéraux élargis. Les troubles moteurs de l'HPN sont améliorés après des drainages lombaires externes. Cela peut être expliqué par la levée de la compression du faisceau corticospinal périventriculaire (17). Le *striatum* est aussi possiblement responsable des troubles de la marche (20). Les troubles cognitifs de l'HPN sont probablement d'origine multifactorielle. Ils peuvent être provoqués par des modifications corticales et sous-corticales, la pression induisant l'ischémie ou la maladie vasculaire (21).

F. Présentation clinique

1. Troubles de la marche

Il s'agit d'une atteinte indispensable pour poser le diagnostic d'HPN. Ils sont caractérisés par une amplitude du pas et une vitesse de marche diminuées. Certains auteurs décrivent une marche d'aspect « magnétique », à petits pas avec un élargissement du polygone de sustentation (22)(23). On retrouve aussi des troubles de l'équilibre associant des troubles de la stabilité posturale et une tendance à la rétropulsion (14). L'instabilité à la marche est plus marquée lors du demi-tour ou du changement de direction que sur une ligne droite (15). L'ensemble de ce tableau pourrait s'intégrer dans le cadre d'une atteinte axiale extrapyramidale.

Après extraction de LCR, l'amélioration des troubles de la marche est caractérisée par une augmentation de la longueur du pas et une diminution de leur nombre lors du demi-tour (24). En revanche, on ne retrouve pas d'amélioration de la hauteur du pas ni de l'instabilité (24).

2. Troubles cognitifs

Les troubles cognitifs sont caractérisés par un syndrome sous-cortico-frontal associant des troubles des fonctions exécutives, des troubles attentionnels, un ralentissement psychomoteur et des troubles mnésiques (25). Les troubles mnésiques sont plus volontiers représentés par un trouble de la récupération qu'un trouble de la reconnaissance (20). La fluence verbale est aussi perturbée.

Il a été montré des différences à des stades précoces d'évolution de la maladie entre les patients présentant une maladie de Parkinson idiopathique (MPI) et les patients HPN. Les sujets HPN présentent une atteinte précoce des fonctions cognitives en comparaison aux

patients MPI. L'atteinte cognitive touche de nombreux domaines dans l'HPN, tels que des troubles de la mémoire, de l'attention et des capacités visuospatiales. Dans la MPI on retrouve plutôt une atteinte isolée des fonctions exécutives, au stade initial. Les atteintes cognitives de ces deux maladies semblent partager en partie la même physiopathologie avec une déconnexion des aires corticales et des ganglions de la base. L'atteinte semble cependant être moins ciblée et plus diffuse dans l'HPN (12).

3. Troubles vésico-sphinctériens

La fréquence des troubles urinaires dans l'HPN est de 55% à 79% (26). L'ensemble des troubles vésico-sphinctériens, probablement en lien avec l'atteinte des faisceaux cortico-spinaux, s'inscrit dans le cadre d'une hyperactivité du muscle détrusor (27). Ils peuvent alors comprendre une urgenturie, une nycturie, une pollakiurie, une réduction du débit mictionnel, une augmentation du volume résiduel, une diminution de la capacité vésicale sur les tests urodynamiques, pouvant aller jusqu'à l'incontinence urinaire. Les symptômes irritatifs sont plus fréquents que les symptômes obstructifs. On retrouve en effet une capacité vésicale diminuée, ainsi qu'une hyperactivité du muscle détrusor chez 95% des patients. A noter qu'une incontinence fécale peut parfois être surajoutée (14).

4. Autres atteintes

Les symptômes psycho-comportementaux sont retrouvés dans 88% des cas (28). L'apathie et l'anxiété sont des symptômes fréquemment décrits chez les patients HPN. Il en est de même, dans une moindre mesure, pour la labilité émotionnelle, la dépression et les idées délirantes (28). Il existe des variabilités dans la présentation clinique et dans l'évolution de l'HPN. Cela rend le diagnostic d'autant plus difficile (13). On peut retrouver des épisodes de malaise, une déstructuration de l'architecture du sommeil, une

hypertension artérielle systémique, des anomalies oculomotrices et des perturbations endocriniennes (13).

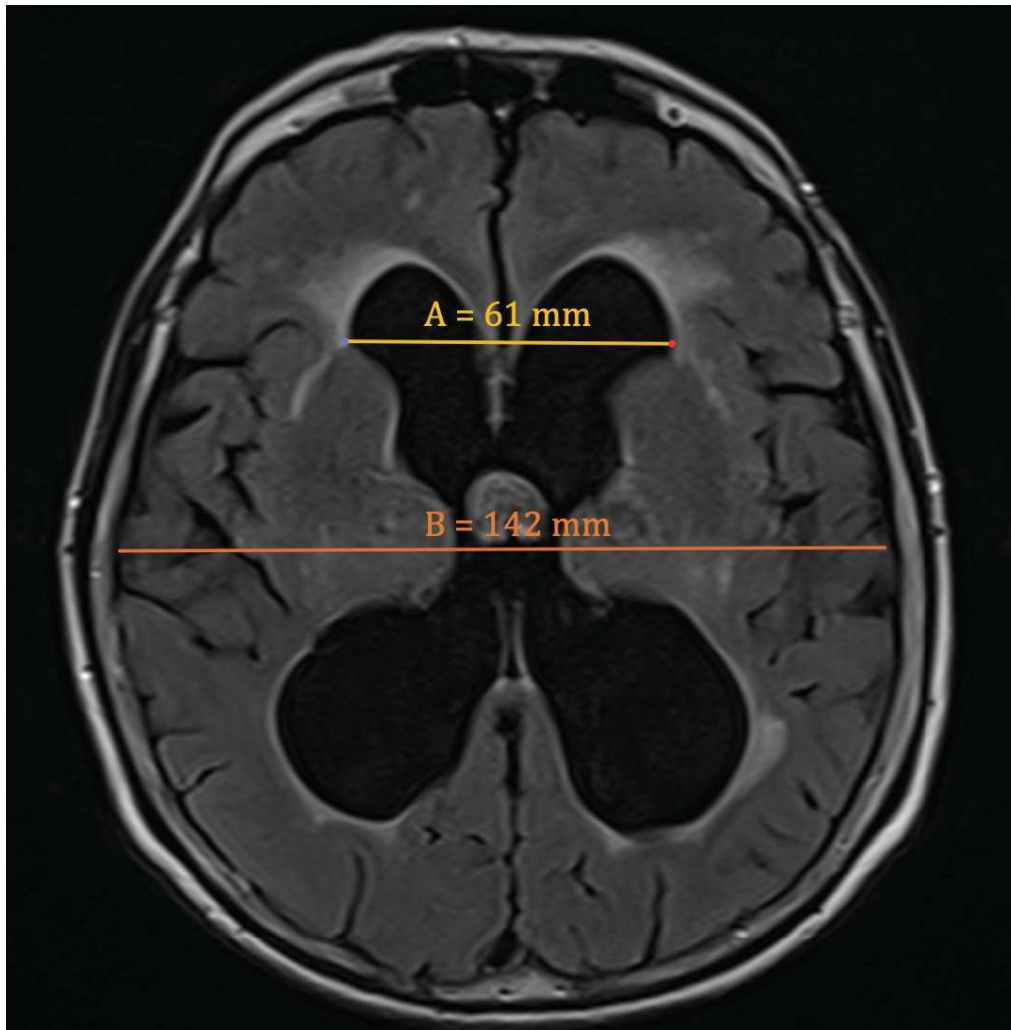
G. Examens complémentaires

1. Imagerie cérébrale morphologique

L'imagerie cérébrale est indispensable dès lors que l'on suspecte une HPN clinique, d'autant plus que les paramètres radiologiques font partie des critères diagnostiques (13). Un scanner cérébral ou une IRM doivent alors être pratiqués. L'IRM demeure plus adaptée que le scanner pour la mise en évidence des signes ayant une forte corrélation positive avec le diagnostic d'HPN (10).

a. Morphologie

L'imagerie cérébrale révèle un élargissement ventriculaire, sans signe d'obstruction de l'écoulement du LCR, avec les cornes temporales ventriculaires proportionnellement plus dilatées que les autres composants des ventricules latéraux (32)(33). L'élargissement ventriculaire peut cependant se rencontrer dans d'autres cas de maladies neurodégénératives, ainsi que dans le cadre d'un vieillissement normal. En pratique courante, on utilise un rapport entre la largeur maximale des cornes frontales des ventricules latéraux sur le diamètre interne maximal du crâne, connu sous le nom d'indice d'Evans (Figure 5). S'il est supérieur à 0,3, il sera un marqueur évocateur de l'HPN (13).



Index d'Evans :
 $A / B = 0,43$

Figure 5 : Évaluation de l'index d'Evans, sur une IRM cérébrale en coupe axiale, séquence FLAIR

On peut mettre en évidence un aspect plus convexe des cornes frontales avec un rayon de courbure qui augmente.

On retrouve aussi un rétrécissement des espaces sous-arachnoïdiens en regard de la convexité supérieure et de la surface médiale, au niveau cérébral postéro-dorsal. La disparition des sillons sur deux coupes coronales successives en séquence T1 à l'IRM cérébrale est une caractéristique de l'HPN (31). Les espaces sous-arachnoïdiens au niveau des vallées sylviennes sont au contraire élargis (10)(32). Le LCR est donc réparti de manière disproportionnée entre les espaces sous-arachnoïdiens supérieurs et

inférieurs (Figure 6). Le terme générique « DESH » (Disproportionately Enlarged Subarachnoid space Hydrocephalus) est utilisé pour décrire ce type d'hydrocéphalie (31).

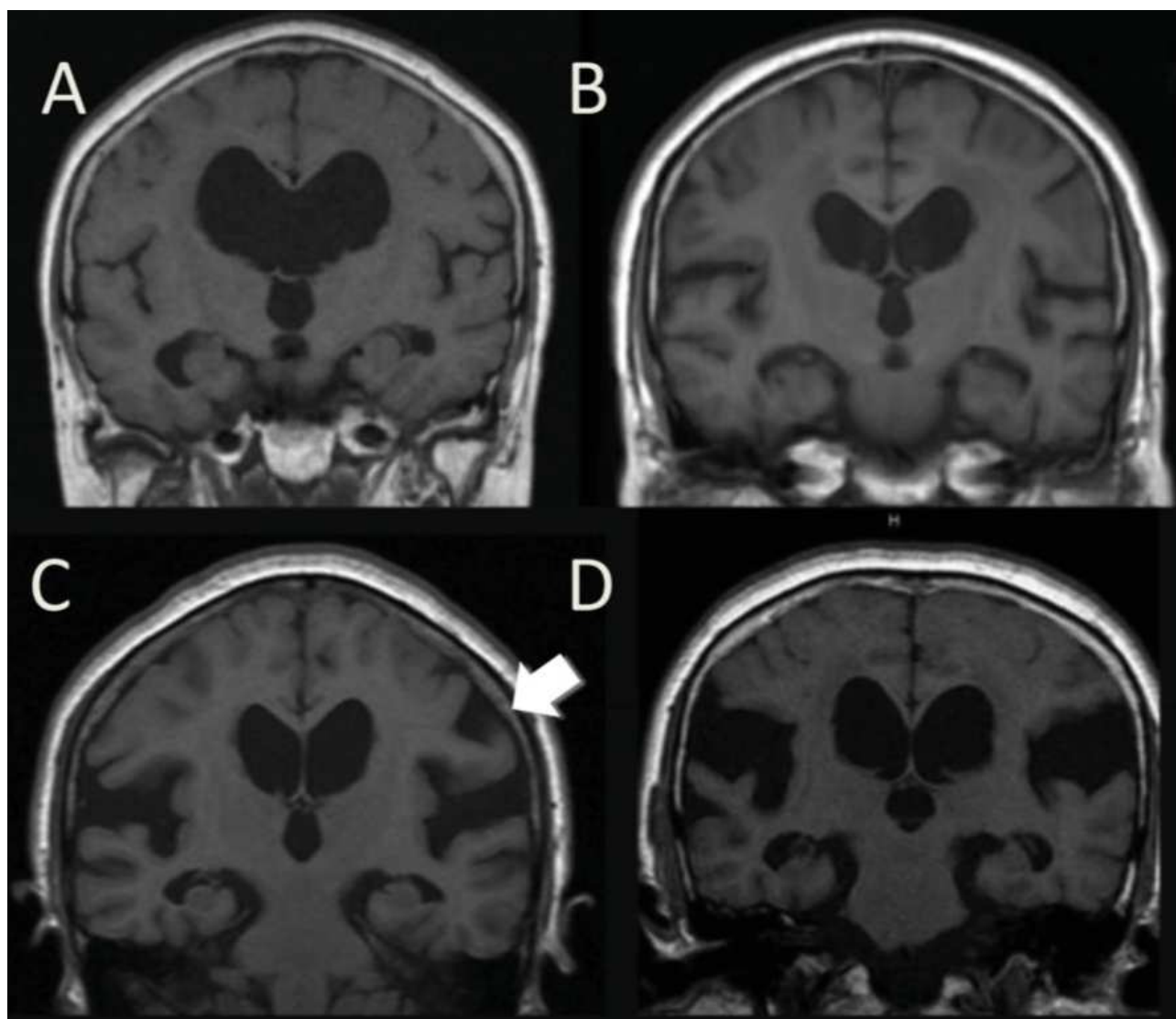


Figure 6 : Variabilité de dilatation des vallées sylviennes, sur des coupes coronales d'IRM cérébrale en séquence T1. A = aspect aminci des vallées sylviennes ; B = aspect normal ; C = élargissement modéré ; D = élargissement sévère (31)

En coupe coronale, l'angle du corps calleux est diminué en comparaison aux patients présentant une MA ou à des patients indemnes de pathologie neurodégénérative. Lorsqu'il est mesuré au niveau de la commissure postérieure perpendiculaire au plan de la commissure antéropostérieure, il est considéré comme inférieur à 90° (Figure 7) (33).

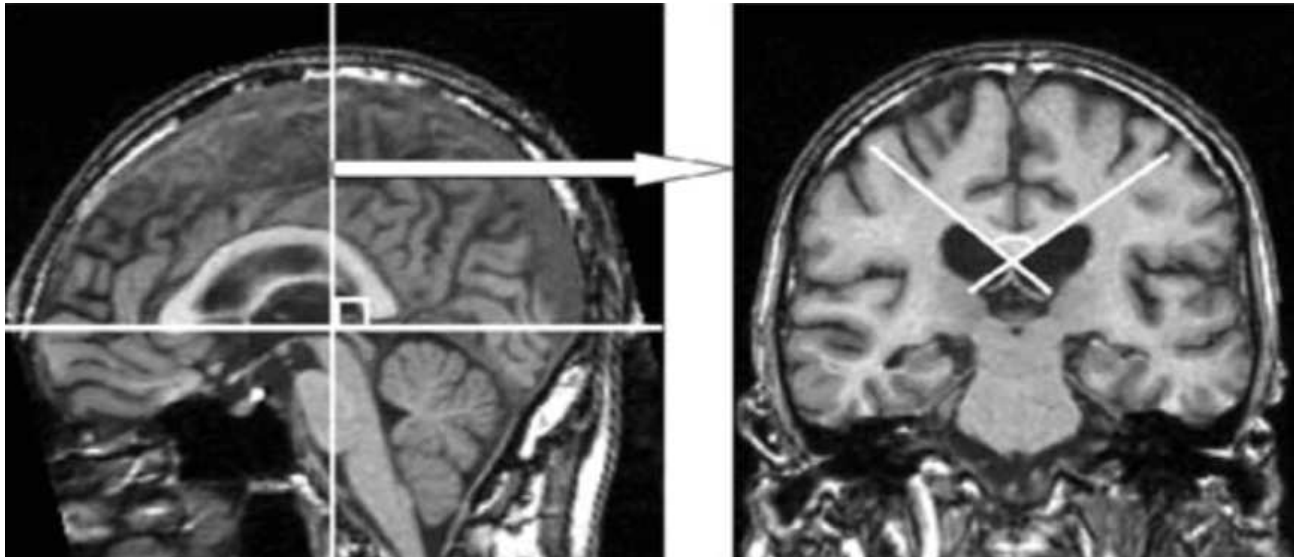


Figure 7 : Mesure de l'angle du corps calleux en coupe coronale, au niveau de la commissure postérieure sur un plan perpendiculaire à la commissure antéro-postérieure (33)

Lorsqu'il est mesuré au milieu du corps calleux, certains auteurs proposent une valeur inférieure à 123° pour retenir une HPN avec une sensibilité et une spécificité satisfaisantes (Figure 8) (34). Il s'agit d'un marqueur précis, simple et reproductible pour aider au diagnostic d'HPN (34).

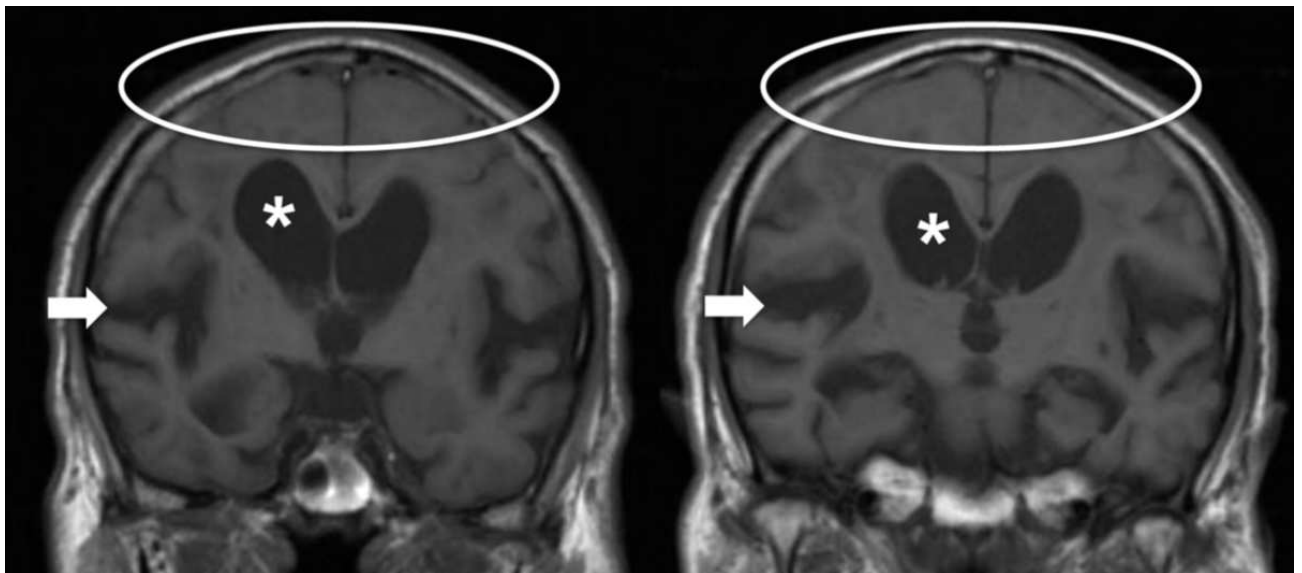


Figure 8 : Coupes coronales en séquence T1 d'un patient associant une dilatation ventriculaire (*), un amincissement de la convexité supérieure et de la surface médiale des espaces arachnoïdiens (cercle blanc) et un élargissement des vallées sylviennes (flèche) (31)

On peut mettre en évidence un amincissement de la moitié postérieure du gyrus cingulaire par rapport à sa moitié antérieure, sur des coupes sagittales (35).

D'autres marqueurs vont permettre de nous orienter vers le diagnostic d'HPN. En coupe sagittale, on peut retrouver un élargissement du troisième ventricule. On peut aussi mesurer le diamètre du corps calleux, qui diminue dans la plupart des cas d'HPN, à la surface dorsale des ventricules latéraux vers le haut. Les coupes coronales permettent l'appréciation de la morphologie péri-hippocampique. Elle peut être utile pour distinguer la ventriculomégalie secondaire de l'atrophie cérébrale (sillons plus marqués dans cette zone) par rapport à l'élargissement des ventricules de l'HPN (effacement des sillons péri-hippocampiques).

b. Anomalies de la substance blanche

L'IRM cérébrale et le scanner révèlent des modifications de la substance blanche profonde et périventriculaire, plus fréquemment que chez des sujets sains (31). Cette atteinte n'est cependant pas discriminante.

On note parfois un discret halo périventriculaire, préférentiellement autour des cornes occipitales, temporales et frontales. Il apparaît en hyposignal T1, en hypersignal sur les séquences de densité protonique, T2 et FLAIR. Il signe une altération de la teneur en eau cérébrale, retrouvée dans les hydrocéphalies communicantes et non communicantes. Il est évocateur d'une résorption transépendymaire (13).

c. Anomalies de flux

On peut retrouver, chez les patients HPN, un phénomène dit « d'artéfact de flux » du LCR ou de « vide de signal », sur les coupes axiales en densité protonique ou en T2, ainsi qu'en

coupe sagittale en CISS 3D à l'IRM cérébrale (36). On le rencontre au niveau de l'aqueduc de Sylvius. Ce phénomène est en rapport avec une accélération du flux du LCR entre le foramen de Monro et le foramen de Magendie. Il est plus important dans l'HPN et s'étend des ventricules de Monro au quatrième ventricule (Figure 9). A l'état physiologique, l'expansion systolique cérébrale, en comprimant l'espace sous-arachnoïdien péricérébral, les veines cérébrales et le système ventriculaire, permet la circulation du LCR des ventricules latéraux vers le trou de Magendie. Dans l'HPN, la diminution de la circulation du LCR au niveau de la convexité entraînerait un transfert des forces compressives, augmentant ainsi le flux ventriculaire du LCR et par conséquent l'artéfact de flux au niveau de l'aqueduc de Sylvius. Les résultats sont cependant contradictoires au sein de la littérature. La valeur diagnostique de ce signe est donc faible (36).

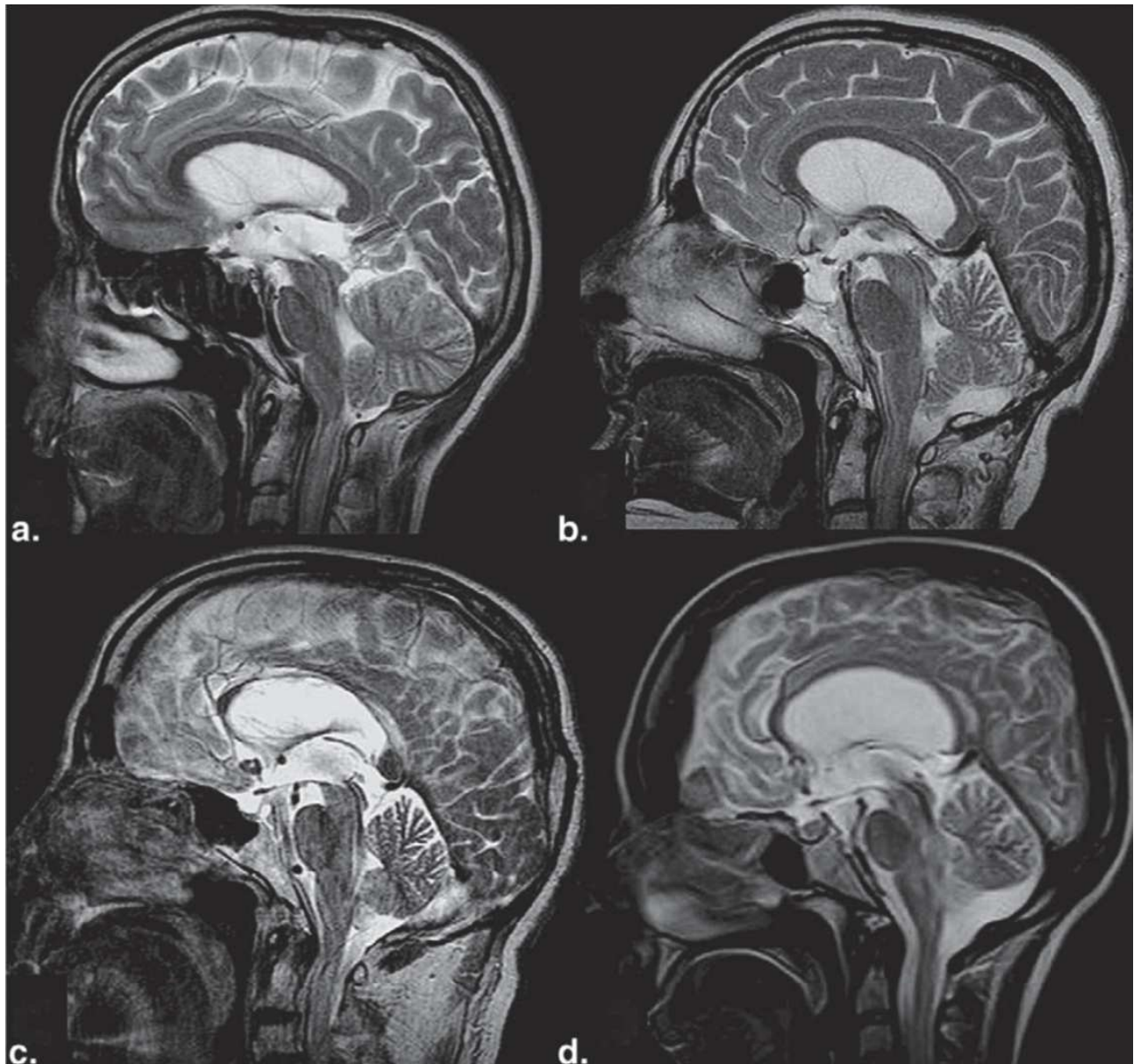


Figure 9 : Stades du phénomène « de vide de flux » en IRM cérébrale en coupe sagittale, en séquence T2. a = grade 1 (contrôle) ; b = grade 2 ; c = grade 3 ; d = grade 4. Les patients b, c et d sont diagnostiqués avec une HPN. (36)

2. Imagerie fonctionnelle

Le débit sanguin cérébral (DSC) peut être mesuré par l'effet BOLD en IRM mais aussi par tomographie par émission unique de photons (TEP) utilisant des substances radio-marquées. Le DSC est diminué dans les noyaux gris au cours de l'HPN en IRM. En TEP, on peut retrouver une hypoperfusion autour du corps calleux et des vallées sylviennes, une hypoperfusion frontale, mais aussi une hypoperfusion postérieure (37).

3. Cisternographie

La cisternographie isotopique étudie le transit d'un traceur isotopique injecté par voie lombaire. Elle n'est plus utilisée actuellement. Dans certaines études, elle aurait permis de mettre en évidence un reflux intraventriculaire massif et persistant vingt-quatre heures, ainsi qu'une absence de diffusion du produit de contraste vers les espaces sous-arachnoïdiens de la convexité cérébrale chez les patients HPN (38).

4. Liquide céphalo-rachidien

a. Intérêts diagnostique et pronostique

L'analyse du liquide céphalo-rachidien et de son extraction peuvent avoir différents intérêts sur les plans diagnostique et pronostique.

Il existe différentes techniques d'extraction du LCR. On peut en effet effectuer une ponction lombaire évacuatrice (extraction de 30 à 50 mL) ou un test de drainage continu (extraction de 300 à 500 mL), à l'aide d'un drain posé au niveau lombaire durant plusieurs jours (10).

Bien que l'intérêt de la ponction lombaire soit discuté pour affirmer le diagnostic d'HPN (11), elle garde un intérêt prédictif, pour de nombreuses équipes, pour la mise en place d'une dérivation ventriculaire. La survenue d'une amélioration clinique importante et rapide du tableau clinique, portant principalement sur les troubles de la marche, après retrait d'un volume de LCR au moins égal à 30 mL, est corrélée à un bon résultat ultérieur de la dérivation permanente (11). L'efficacité de la PL pourrait donc être un argument prédictif en faveur d'une dérivation lombo-péritonéale.

L'amélioration clinique des symptômes peut se quantifier par des examens réalisés avant l'extraction de LCR et après. Une des difficultés actuelles repose néanmoins sur l'absence

de recommandations pour évaluer l'efficacité du drainage de LCR (10). Il n'y a à la fois pas de consensus concernant le délai pour réaliser les tests après extraction du LCR (39), ni sur le pourcentage d'amélioration pour considérer le geste comme efficace.

Les troubles de la marche peuvent être évalués quantitativement par un test de marche nommé « timed up and go test » ou sur le test des dix mètres. Les troubles cognitifs peuvent être estimés par le test « mini mental state examination » (MMSE) ou une batterie de tests évaluant les fonctions exécutives, telle que le « trails-making test » (TMT) ou la « batterie rapide d'efficacité frontale » (BREF) (3).

Il est actuellement recommandé d'effectuer une ponction lombaire évacuatrice en première intention, devant une suspicion d'HPN clinico-radiologique. Si aucune amélioration n'est retrouvée dans les suites de ce geste, un test de drainage lombaire externe pourrait être discuté. Celui-ci est en effet plus sensible et plus spécifique que la ponction lombaire évacuatrice (3). Il faut cependant prêter attention aux complications de cet examen, telles que la douleur radiculaire et la méningite.

b. Pression du LCR

La mesure de pression du LCR fait partie des critères diagnostiques révisés de Mori et al. de 2012 d'HPN (3). Elle permet d'éliminer les diagnostics différentiels d'hypertension intracrânienne bénigne ou de méningite carcinomateuse. Sa limite supérieure est estimée à 200 mmH₂O.

c. Biomarqueurs

Dans le LCR, il existe une augmentation significative de certains marqueurs des patients HPN, tels que la chaîne légère du neurofilament, le « transforming growth factor » (TGF)-B1, le récepteur TGF-B de type II et la glycoprotéine α 2-leucine-rich (LRG) (40). A

l'inverse, on retrouve une diminution de l'activité acétylcholine-estérase, de l'acide cholique, du peptide β 42-amyloïde (41). Dans l'HPN, les anomalies de production et de renouvellement du LCR peuvent conduire à une perturbation de la clairance de certains métabolites. L'impossibilité d'éliminer les métabolites produits, tels que le béta-peptide amyloïde pourrait ainsi favoriser une amyloïdopathie dans l'HPN (17)(42).

Certaines études mettent en évidence une augmentation de t-tau dans le LCR des patients HPN, sans augmentation de p-tau (43). Ces résultats sont cependant inconstants (41). La reproductibilité des résultats de ces études étant faible, les biomarqueurs du LCR ne sont pas utiles pour établir le diagnostic positif d'HPN (3), mais uniquement pour rechercher des diagnostics différentiels.

5. Ondes de pression intracrânienne

La mesure de pression intracrânienne s'effectue le plus souvent par l'intermédiaire d'un cathéter intraventriculaire. Il s'agit d'une procédure difficile, comprenant des risques. Ses indications sont donc limitées en pratique courante. Les ondes B de pression intracrânienne correspondent à des oscillations rythmiques de quelques minutes, entraînant une augmentation progressive de la pression intracrânienne (PIC) puis une descente abrupte. Certaines études ont décrit, dans l'HPN, une incidence élevée des ondes B de pression intracrânienne, notamment au cours du sommeil paradoxal (44).

6. Histologie

Différents changements pathologiques ont été rapportés dans les cerveaux des patients HPN. On retrouve notamment : un épaissement et une fibrose des leptoméninges et des membranes de l'arachnoïde, une inflammation des granulations arachnoïdes, une rupture

épendymaire ventriculaire, une gliose sous-épendymaire, des infarctus multiples secondaires à l'athérosclérose et/ou à la maladie vasculaire hypertensive, des changements pathologiques de maladie d'Alzheimer, tels que des plaques séniles et des dépôts neurofibrillaires (3).

Concernant les lésions de type Alzheimer, certaines études (45) ont montré une augmentation de la dégénérescence neurofibrillaire chez les sujets atteints d'HPN. Elle reste cependant en faible quantité par rapport aux individus indemnes d'HPN. Le stress oxydatif et le stress métabolique, présents dans l'HPN, pourraient avoir un rôle dans la dégénérescence neurofibrillaire (45).

Les plaques séniles sont quant à elles, représentées dans des proportions identiques chez les sujets HPN et les sujets du même âge, sans différence qualitative (45). Les plaques amyloïdes diffuses seraient une réponse à la souffrance cérébrale.

Des corps de Lewy sont rarement mis en évidence s'il n'existe pas de syndrome parkinsonien clinique associé (45). Des corps granuleux au sein de la substance noire ont aussi été décrits (45). Il pourrait s'agir d'inclusions astrocytaires secondaires à la phagocytose de matériel local dégénératif.

H. Critères diagnostiques

D'après les critères de Marmarou et al. (46), le diagnostic d'HPN est basé sur l'histoire clinique, l'imagerie cérébrale, les signes physiques et les critères physiologiques. Ils classaient alors l'HPN en trois stades diagnostiques : diagnostic probable, possible ou peu probable (47).

Les critères révisés de Mori et al. (3), se basent quant à eux sur la réponse aux gestes soustractifs avec mesure de pression du LCR, en plus des critères cliniques et

radiologiques. Ils distinguent le diagnostic d'HPN en trois autres stades : HPN possible, HPN probable ou HPN définie, comme suit.

1. HPN possible

L'HPN est dite possible en présence des cinq caractéristiques suivantes :

- Début des symptômes à partir de l'âge de soixante ans
- Un des trois signes de la triade clinique : troubles de la marche, troubles cognitifs, incontinence urinaire
- Une dilatation ventriculaire caractérisée par un index d'Evans $> 0,3$
- Les symptômes sus-décrits ne peuvent pas être entièrement expliqués par une autre maladie neurologique ou non neurologique
- L'absence d'arguments pour une hémorragie sous-arachnoïdienne, une méningite, des lésions cérébrales, une hydrocéphalie congénitale ou une sténose de l'aqueduc

Les arguments supplémentaires en faveur d'une HPN possible sont :

- Une marche à petits pas, une instabilité à la marche exacerbée par le demi-tour
- Une progression lente des symptômes. On observe cependant parfois une évolution fluctuante des troubles avec des phases d'exacerbation marquées et des phases de plateau
- Des troubles de la marche plus marqués, suivis par les troubles cognitifs et les troubles urinaires
- Des troubles cognitifs mis en évidence par des tests neuropsychologiques
- Un élargissement des vallées sylviennes et des citernes de la base

- La coexistence d'autres maladies neurologiques telles que la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et les maladies neurovasculaires. Cependant chacune de ces maladies doit être présente dans une moindre mesure.
- Des anomalies de la substance blanche périventriculaire, non indispensables
- La mesure du débit sanguin cérébral afin de faire le diagnostic différentiel avec d'autres maladies neurodégénératives

Des arguments radiologiques supplémentaires basés sur l'IRM cérébrale en faveur d'une HPN possible :

- L'IRM retrouve un rétrécissement des sillons et de l'espace sous-arachnoïdien au niveau des convexités cérébrales supérieures en regard de la ligne médiane (DESH)
- Cette caractéristique diagnostique peut être utilisée en l'absence d'étude du LCR disponible

2. HPN probable

Une HPN est dite probable en présence des trois caractéristiques suivantes :

- L'HPN répond aux critères d'HPN possible
- Il existe une pression du LCR inférieure ou égale à 200 mmH₂O et l'absence d'anomalies sur le trajet du LCR
- Elle présente une des caractéristiques suivantes :
 - Une imagerie cérébrale caractérisée par des sillons étroits et un espace sous-arachnoïdien rétréci au niveau de la convexité supérieure, en présence de troubles de la marche
 - L'amélioration des symptômes après ponction lombaire évacuatrice

- L'amélioration des symptômes après drainage externe de LCR

3. HPN définie

L'HPN est définie en cas d'amélioration des symptômes après la pose d'une dérivation du LCR par un shunt.

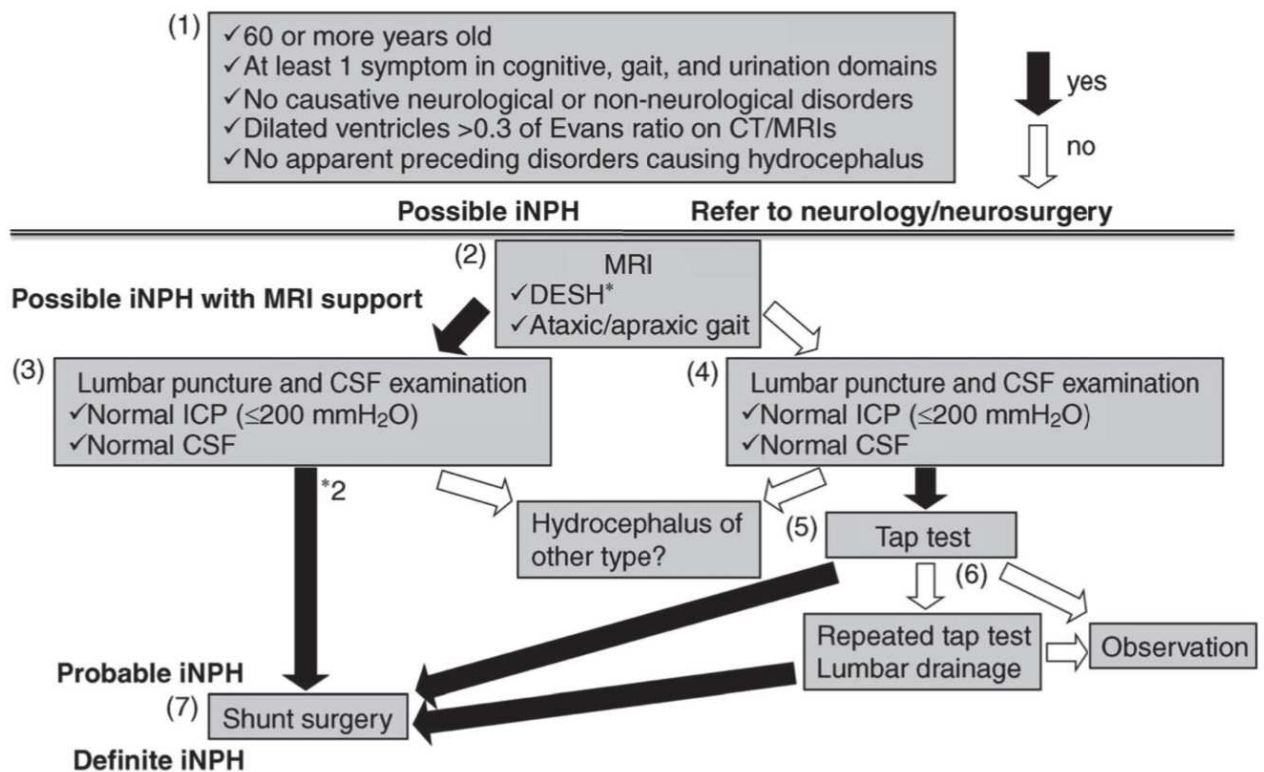


Figure 10 : Algorithme diagnostique de l'HPN (3)

DESH = disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus ; CSF = cerebrospinal fluid ; CT = computed tomography ; ICP = intracranial pressure ; iNPH = idiopathic normal pressure hydrocephalus ; MRI = magnetic resonance imaging

I. Prise en charge thérapeutique

L'attitude thérapeutique dans cette maladie repose sur la mise en place d'un shunt ventriculaire. Il s'agit le plus souvent d'un shunt ventriculo-péritonéal. Des

recommandations ont été établies quant à l'éligibilité des patients pour lesquels une dérivation serait favorable (3)(13).

1. Tests d'évaluation pronostique

Selon Marmarou et al. (13), une réponse positive à une ponction lombaire évacuatrice de 40 à 50 mL est fortement prédictive d'une réponse favorable à la mise en place d'un shunt (72-100%). En revanche, sa sensibilité est faible (26-61%). Elle ne devrait pas être utilisée comme test unique selon les auteurs. Le test de perfusion permet de mesurer la résistance du LCR. Il est indiqué en première intention ou après réalisation de la ponction lombaire évacuatrice. Il a une haute sensibilité (57-100%) et une valeur prédictive positive (VPP) élevée (75-92%). La sensibilité (50-100%) et la VPP (80-100%) les plus élevées sont obtenues après un drainage externe, réalisé uniquement en milieu hospitalier. On extrait plus de 300 mL de LCR. Si l'on obtient une amélioration des symptômes, elle survient directement après l'arrêt du drainage (13).

La dérivation du LCR serait préférée dans les formes motrices prédominantes, sans troubles cognitifs associés. On ne retrouve en effet aucune amélioration des tests neuropsychologiques dans le suivi général des patients ayant bénéficié d'une dérivation ventriculaire (13). L'absence de bénéfice cognitif après la pose d'un shunt pourrait être expliquée par une comorbidité avec une maladie d'Alzheimer ou une démence vasculaire.

2. Techniques de dérivation ventriculaire

Il existe trois types de dérivations : la dérivation ventriculo-péritonéale (DVP), la dérivation ventriculo-atriale (DVA) et la dérivation lombo-péritonéale (DLP). Le choix du type de dérivation repose sur les habitudes et les expériences des équipes, ainsi que sur

les contre-indications présentées par les patients à un type de protocole. La DVP est actuellement le traitement standard. La DLP est préférée chez le sujet très âgé, bon répondeur à la PL évacuatrice, car grevée d'une moindre morbidité. La DVA est indiquée en cas d'antécédents de laparotomies multiples et de troubles de la résorption péritonéale (11).

A noter que la pose d'un shunt n'a pas de retentissement sur la mortalité des patients, en comparaison aux patients non shuntés. En revanche, elle a un bénéfice global sur la qualité de vie (13).

3. Critères de prise en charge médicale

En cas d'absence d'indication retenue pour une dérivation du LCR, une prise en charge médicale peut être effectuée par des ponctions lombaires évacuatrices répétées. Une prise en charge symptomatique (dopothérapie, antidépresseurs) et des facteurs de risque cardiovasculaire (antihypertenseurs, antidiabétiques) a montré aussi une efficacité (48).

II. Diagnostic différentiel des hydrocéphalies à pression normale

A. Généralités

L'hydrocéphalie à pression normale peut être traitée de façon efficace, à condition d'être prise en charge de façon précoce et d'avoir éliminé les diagnostics différentiels. Bien que les tests diagnostiques demeurent insuffisants en termes de sensibilité et de spécificité, d'autres moyens sont disponibles pour éliminer certains diagnostics différentiels (6). La première étape du clinicien, lors de l'hypothèse d'HPN, est d'éliminer les arguments en faveur d'une hydrocéphalie secondaire (11).

L'HPN peut aussi prendre l'apparence ou même coexister avec d'autres maladies du sujet âgé, telles que les maladies neurovasculaires, les maladies neurodégénératives (e.g., MA, MPI, MCL), les troubles urologiques primaires et les sténoses médullaires (13). Il est indispensable de rechercher les antécédents familiaux, en particulier de maladies neurodégénératives, telles que la maladie de Parkinson idiopathique (MPI), la MCL, la maladie de Huntington, ainsi que d'autres maladies neurologiques ou psychiatriques, qui pourraient ressembler ou coexister avec l'HPN (13).

L'étude de la présence de comorbidités dans l'HPN ou la recherche de diagnostics différentiels a toute son importance du fait de leur implication pronostique, notamment dans le devenir post-opératoire (26).

B. Hydrocéphalies secondaires

L'HPN, contrairement aux hydrocéphalies secondaires, n'est pas, par définition, le produit d'une lésion cérébrale. Lors de l'anamnèse, il faut toujours rechercher les facteurs favorisants, tels que des antécédents de méningite/encéphalite, de traumatisme crânien

et d'hémorragie cérébrale, d'autant plus si les anomalies anatomiques ont précédé ou sont survenues dans le même temps que les signes cliniques (11).

En dehors des cas où les symptômes apparaissent de façon aiguë (hémorragies méningées, méningites aiguës, lésions cérébrales) et où l'anamnèse nous permet de nous orienter facilement vers une hydrocéphalie secondaire, l'étude du LCR est un bon élément d'orientation diagnostique. Elle permet notamment de distinguer les méningites tuberculeuses, les méningites fongiques, les neurosyphilis, les méningites carcinomateuses et la maladie de Paget, des HPN (3).

Outre les processus infectieux et hémorragiques, parmi les processus ayant un retentissement sur l'hydrodynamique du LCR, on retrouve les séquelles d'interventions intracrâniennes ou de traumatismes crâniens, les tumeurs intracrâniennes (notamment du troisième ventricule et de la fosse cérébrale postérieure), les tumeurs intrarachidiennes, les sténoses de l'aqueduc de Sylvius et autres malformations névrauxiques (11). L'HPN familiale est rare contrairement à l'hydrocéphalie congénitale.

C. Comorbidités

Les signes cliniques de la triade d'Adams et Hakim sont peu spécifiques (2). Ils sont fréquents avec l'âge et peuvent être en lien avec d'autres affections neurologiques, neurodégénératives ou neurovasculaires en particulier, ou encore extra-neurologiques. Nous considérerons tout d'abord les comorbidités selon une approche syndromique, en fonction des symptômes de la triade de Hakim, potentiellement en lien avec une autre affection. Nous adopterons ensuite une approche étiologique, en passant en revue les affections potentiellement associées à l'HPN.

1. D'un point de vue syndromique

a. Troubles de la marche

Les troubles de la marche peuvent en effet entrer dans le cadre de nombreuses étiologies. Ils surviennent chez plus de 20% des personnes âgées de plus de soixante-quinze ans (23). Les affections neurologiques d'origine vasculaire, neuromusculaire, neuro-périphérique ou encore en lien avec la pathologie du mouvement, peuvent entraîner des troubles de la marche. Les comorbidités extra-neurologiques responsables de troubles de la marche sont en lien avec des troubles musculo-squelettiques, tels que les atteintes ostéo-articulaires de hanche et de genou, la myélopathie cervicale spondylolithique, le canal lombaire étroit, la neuropathie périphérique, les polymyalgies rhumatismales, la myopathie et les ischémies. Des recommandations ont été établies quant à la prise en charge de chacune d'entre elles en fonction du niveau d'évolution par rapport à l'HPN (26).

b. Troubles urinaires

L'incontinence est présente chez 18% des hommes et 38% des femmes âgés de plus de soixante ans (49). Les affections neurologiques à l'origine de troubles urinaires sont nombreuses du fait d'une régulation neurologique de l'appareil vésicosphinctérien (50). Les troubles urinaires peuvent donc être retrouvés dans les affections du système nerveux central, au niveau encéphalique ou médullaire (e.g. processus expansifs, traumatismes, maladies inflammatoires, affections neurodégénératives), des affections radiculaires ou plexiques (e.g. traumatismes, iatrogènes) et des affections du système nerveux périphérique (e.g. dysautonomie, atteinte de la corne antérieure). Les comorbidités extra-neurologiques responsables de troubles urinaires comprennent

l'hypertrophie de prostate, les infections du tractus urinaire, les affections tumorales et les cystites (26).

Leur prévalence a tendance à augmenter avec l'âge. La possibilité de la coexistence d'incontinence urinaire ou d'autres troubles urinaires d'origine neurologique, ou non, devrait toujours être considérée au cours d'un interrogatoire d'HPN. On peut classer les incontinenances urinaires en cinq types : l'incontinence par impériosité, l'incontinence d'effort, l'incontinence mixte, l'incontinence par regorgement et l'incontinence causée par d'autres facteurs, tels que la diminution de la mobilité, les troubles cognitifs et la iatrogénie (26). Chez les patients HPN, il est rapporté une hyperactivité du muscle détrusor et une capacité vésicale limitée (27).

c. Troubles cognitifs

Un trouble cognitif débutant ou une démence sont présents chez environ 35% des personnes de plus de soixante-dix ans (51). L'élargissement ventriculaire, dans un contexte d'âge avancé et de troubles neurodégénératifs, est aussi peu spécifique (1). Les troubles cognitifs, élément classique de la triade de Hakim, peuvent cependant également être liés à la coexistence d'une ou de plusieurs comorbidités, typiquement neurodégénérative ou neurovasculaire. La maladie d'Alzheimer est la première cause en terme de fréquence, suivie de la maladie à corps de Lewy quand on considère une population de plus de soixante-cinq ans (52).

2. D'un point de vue étiologique

Une comorbidité peut être définie comme une condition médicale qui existe dans le même temps que l'HPN mais de façon indépendante, ou comme une condition médicale qui

cause, qui est causée ou qui est en lien avec l'HPN (26). Il s'agit typiquement de l'association d'affections neurodégénératives, mais également neurovasculaires.

La présence d'une maladie neurodégénérative se caractérise, sur le plan physiopathologique, par un mécanisme général de mort cellulaire programmée, telle que l'apoptose ou l'autophagie, associée à des dépôts de protéines pathologiques spécifiques, qui constituent des marqueurs neuropathologiques. Ces dépôts pathologiques de protéines altérées sont présents au sein des corps cellulaires du tissu cérébral, soit neuronal, soit glial, ou bien extracellulaire (53).

Au cours d'autopsies cérébrales, l'association de plusieurs pathologies neurodégénératives (e.g. pathologie de type Alzheimer et synucléopathie), ainsi que d'une atteinte neurovasculaires est fréquente, même chez des sujets non déments (54). De telles associations augmentent avec l'âge et peuvent avoir un impact sur les présentations cliniques (55)(56).

De la même façon, parmi les patients atteints d'hydrocéphalie, nombreux sont ceux qui ont une affection neurodégénérative ou neurovasculaire concomitante. On peut définir deux formes distinctes de maladie neurodégénérative en association à une HPN :

- Une forme où coexiste une maladie neurodégénérative concomitante symptomatique, constituant une véritable comorbidité caractérisée par un tableau clinique correspondant à l'affection en question, et remplissant à la fois les critères diagnostiques cliniques et neuropathologiques (e.g. un syndrome d'amnésie hippocampique associé à une atrophie de ses structures et une neuropathologie de type Alzheimer).
- Une forme où il existe une neuropathologie concomitante asymptomatique, caractérisée par des dépôts neuropathologiques spécifiques d'une affection neurodégénérative, en l'absence de tableau clinique caractérisé (e.g. stade

présymptomatique de maladie d'Alzheimer, avec des dépôts amyloïdes et tau caractéristiques, sans syndrome d'amnésie hippocampique, ni tableau clinique de forme atypique).

La présence de comorbidités complique le diagnostic d'HPN et entraîne un retard diagnostique mais surtout de prise en charge.

a. Maladie d'Alzheimer

L'une des comorbidités les plus fréquentes avec l'HPN est la maladie d'Alzheimer (1) (26). Dans plusieurs études, une biopsie cérébrale a été réalisée chez les patients atteints d'HPN, au moment du placement du shunt ou au cours de la réalisation d'un enregistrement préopératoire de la pression intracrânienne. Les biopsies obtenues montrent la présence de plaques séniles évocatrices d'une pathologie de type MA pour 25 à 40 % des patients HPN (57)(58). Les critères cliniques de MA utilisés à l'époque étaient peu spécifiques, les études ne précisant notamment pas s'il existait un profil d'amnésie hippocampique, si bien qu'il est difficile d'affirmer qu'il existait une maladie d'Alzheimer clinique ou s'ils s'agissait de lésions de MA pré-symptomatique (26). La présence de lésions de type Alzheimer est cependant associée à une sévérité plus marquée des troubles cognitifs (57).

Certaines études (17)(42) ont rapporté une réduction du débit d'écoulement du LCR dans l'HPN qui réduirait la clairance du peptide A β 42, comme dans la MA. La réduction de clairance du peptide A β 42 favoriserait ainsi à la formation de dépôts amyloïdes et une diminution d'A β 42 dans le LCR dans l'HPN, comme dans la MA. En revanche, cette dernière est associée à une élévation de tau et P-tau dans la MA contrairement à l'HPN (6)(42). Les études incluant une analyse des biomarqueurs se sont surtout intéressées à la comparaison des profils de patient avec HPN en comparaison à des patients atteints de

MA, mais l'association entre une MA et une HPN est rarement renseignée dans les études cliniques analysant les biomarqueurs du LCR.

Une recherche de MA associée à l'HPN devrait être effectuée systématiquement devant des troubles cognitifs légers, par la recherche notamment d'un profil hippocampique, d'une atrophie hippocampique et le dosage des biomarqueurs lors des PL soustractives.

b. Syndromes parkinsoniens d'origine neurodégénérative

Les troubles de la marche sont une caractéristique indispensable à la fois au diagnostic d'HPN, mais aussi à d'autres maladies neurodégénératives. Ils peuvent être en lien avec un syndrome extrapyramidal que l'on retrouve aussi dans la MPI, la MCL, l'atrophie multisystématisée (AMS), la paralysie supranucléaire progressive (PSP), la dégénérescence corticobasale (DCB) ou certaines formes de dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT). La fréquence de ces maladies augmente avec l'âge.

Odagiri et al. (59) ont décrit une possible comorbidité entre l'HPN et les maladies avec corps de Lewy (MPI et MCL). Ils ont étudié 21 patients, sur une cohorte de 127 patients, pour lesquels le diagnostic d'HPN était retenu et qui présentaient des symptômes pouvant s'intégrer dans le spectre des syndromes parkinsoniens, avec la possibilité d'une maladie à corps de Lewy. Ils ont bénéficié d'une scintigraphie cardiaque au MIBG. Sept patients avaient une scintigraphie pathologique, suggérant la possibilité d'une MCL ou d'une synucléopathie apparentée. La coexistence de ces deux maladies ne serait donc pas rare. Malheureusement, les auteurs n'ont pas renseigné de détail clinique sur leur cohorte, en particulier concernant les critères diagnostic de MCL. Les syndromes parkinsoniens neurodégénératifs doivent également être évoqués comme des diagnostics différentiels et pas seulement comme des comorbidités.

c. Maladies neurovasculaires

La maladie neurovasculaire a été rapportée dans de nombreuses études comme étant une association fréquente à l'HPN (26). L'hypertension artérielle ainsi que les autres facteurs de risque cardiovasculaires sont en effet fréquents dans l'HPN. Dans l'HPN, l'expansion ventriculaire peut détruire les connexions et les vaisseaux sanguins entre les noyaux gris centraux et le cortex frontal. Celle-ci implique des atteintes de la substance blanche et des infarctus lacunaires profonds. L'HPN favorise donc les lésions d'origine vasculaire et réciproquement.

Au cours de la maladie vasculaire cérébrale, on observe des changements métaboliques cérébraux avec notamment une hypoperfusion en imagerie fonctionnelle, plus prononcés que dans le cadre du vieillissement normal. L'atteinte métabolique est également importante dans l'HPN. Celle-ci reflète probablement une dysfonction cérébrale pouvant être améliorée par dérivation ventriculaire (60).

Le diagnostic d'une maladie neurovasculaire associée à une HPN est rendu délicat par l'absence de critères consensuels de démence vasculaire. Il existe aussi des controverses quant à la nature exacte de la relation entre les lésions cérébrovasculaires et le déclin cognitif (61). Il est bien établi qu'il existe des troubles cognitifs mineurs d'origine vasculaire et qu'il existe un lien avec la charge de lésions de la substance blanche (62). En revanche, la survenue de troubles cognitifs majeurs associés à des lésions vasculaires est rare (63)(64). Il s'agit donc le plus souvent d'une pathologie mixte avec composante neurodégénérative (54)(65).

B. Diagnostic différentiel

1. Exemples de diagnostics différentiels

D'après l'étude de Bech-Azeddine et al. (58), parmi une cohorte de patients adressés pour une suspicion d'HPN, seulement 20% ont eu leur diagnostic confirmé après des tests hydrodynamiques du LCR. Le diagnostic différentiel le plus fréquemment retrouvé était les troubles d'origine neurovasculaire (4)(66). Parmi les affections neurodégénératives, les pourvoyeurs de syndrome extrapyramidal et de troubles de la marche apparaissent naturellement comme des diagnostics différentiels d'intérêt (1)(4)(66) (e.g. maladie de Parkinson, maladie à corps de Lewy, AMS, PSP, éventuellement certaines DLFT ou la maladie de Huntington) et sont parfois mis en évidence dans les rares études neuropathologiques (67)(68)(69). La maladie d'Alzheimer, est surtout considérée comme une comorbidité fréquente, mais apparaît également comme un diagnostic différentiel dans certaines études (4)(5). Rappelons, comme cela a déjà été abordé, qu'il faut écarter les causes secondaires d'HPN. De la même façon, l'existence de troubles cognitifs justifie un bilan à la recherche de causes métaboliques ou infectieuses curables (i.e. TSH, vitamine B12, Folates, sérologies Lyme, syphilis et VIH).

2. Orientation clinique

a. Troubles cognitifs d'origine vasculaire

Les atteintes cérébrovasculaires peuvent être associées aux symptômes de la triade de Hakim, ce qui en fait un diagnostic différentiel pertinent. Les patients ont typiquement des troubles cognitifs d'installation brutale ou une évolution par palier, associés à des signes neurologiques focaux et lésions vasculaires cérébrales, parmi lesquelles les lésions périventriculaires peuvent ressembler à celle d'une HPN (26). « Troubles cognitifs

d'origine vasculaire » est le terme employé pour désigner toute maladie neurovasculaire, quel que soit son mécanisme physiopathologique (athérosclérose, cardioembolique, hémorragique, génétique), entraînant un retentissement cognitif (70).

Le diagnostic n'est pas aisé et il n'y a pas de critères diagnostiques consensuels. Les critères de définition des troubles cognitifs liés à une atteinte vasculaire sont généralement basés sur la présence de deux facteurs :

- La présence de troubles cognitifs prouvés par des tests neuropsychologiques et une histoire clinique d'infarctus cérébraux ou
- L'existence d'une maladie vasculaire cérébrale retrouvée à l'imagerie et pour laquelle il existe possiblement un lien entre les troubles cognitifs et la maladie vasculaire (70)

Il existe des difficultés pour mettre en lien les troubles d'origine neurovasculaire et les troubles cognitifs. Les atteintes d'origine vasculaire peuvent en effet coexister avec de nombreuses autres atteintes d'origine neurologique ou systémique, qui peuvent avoir un impact sur la cognition, à un âge avancé (70). En fonction de la localisation des lésions et du type de lésion neurovasculaire, il est difficile d'établir un profil cognitif précis de démence vasculaire.

Certaines études suggèrent que la démence vasculaire peut-être expliquée par différents types de lésions vasculaires, telles que la présence de nombreuses lacunes, des infarctus localisés dans des zones stratégiques, une charge de lésions de la substance blanche (correspondant à plus de 25% de la surface).

Parmi l'ensemble des atteintes neurovasculaires, la démence vasculaire, appelée historiquement maladie de Binswanger, représente le diagnostic différentiel le plus fréquent de l'HPN. Cela s'explique en partie par des signes cliniques et des modifications radiologiques similaires. On retrouve classiquement une nécrose fibrinoïde, une

lipohyalinose et une artériosclérose (53). Ces remaniements entraînent des hypersignaux de la substance blanche profonde, en lien avec une démyélinisation, ainsi que des hypersignaux périventriculaires secondaires à des dysfonctions axonales. Devant l'association de certaines caractéristiques cliniques et radiologiques entre l'HPN et la maladie de Binswanger, on en vient à supposer qu'il existe un pattern physiopathologique commun entre ces deux maladies (21).

Dans le cadre de troubles cognitifs, classiquement majeurs (i.e. démence), l'imputabilité d'une origine vasculaire peut s'appuyer sur le score ischémique d'Hachinski modifié (71).

Critères	Score	Patient
* Début brutal	2	
* Aggravation par paliers	1	
* Evolution fluctuante	2	
* Confusion nocturne	1	
** Conservation relative de la personnalité	1	
** Dépression	1	
* Plainte somatique	1	
** Labilité émotionnelle	1	
* Antécédents d'hypertension artérielle	1	
* Antécédents d'accident vasculaire cérébral	2	
** Signes d'athérosclérose	1	
* Symptômes neurologiques focaux	2	
** Signes neurologiques focaux à l'examen	2	
		Total =

* = fondé sur les données de l'anamnèse

** = fondé sur les données de l'examen physique

0 – 1 – 2 – 3 – 4	5 – 6 – 7	8 – 9 – 10 – 11 – 12 – 13 – 14 – 15 – 16 – 17
Démence de type MA	Démence mixte	Démence vasculaire

Figure 10 : Caractéristiques du score de Hachinski dans la MA et la démence vasculaire (71)

On considère :

- Un résultat entre 0 et 4 fait évoquer une origine neurodégénérative non vasculaire, de type MA
- Un résultat entre 5 et 7 fait évoquer une atteinte mixte associant une maladie neurodégénérative à une démence vasculaire
- Un résultat supérieur à 7 correspond à une démence d'origine vasculaire

b. Syndromes parkinsoniens

Concernant les syndromes parkinsoniens, certains signes spécifiques permettent de faire la distinction avec une HPN. On retrouve par exemple :

- Un syndrome extrapyramidal asymétrique touchant aussi bien les membres supérieurs et la face, que les membres inférieurs, associé parfois à un tremblement de repos dans la MPI
- Des troubles du comportement en sommeil paradoxal, des hallucinations visuelles, un syndrome parkinsonien affectant le haut du corps, dans la MCL
- Une apraxie asymétrique, une main « étrangère », des myoclonies asymétriques, une apraxie du langage, une aphasie non fluente dans la MCL
- Une paralysie de la verticalité du regard, des troubles de la déglutition, une rigidité axiale et des chutes précoces dans le PSP
- Une dysautonomie, un syndrome cérébelleux, des TCSP, un stridor à l'inspiration et une dysarthrie dans l'AMS
- Des troubles du langage et du comportement marqués dans les DLFT (26)

L'ensemble de ces symptômes apparaît cependant à des phases avancées de la maladie et ne permet pas toujours de faire le diagnostic différentiel avec une HPN à un stade précoce.

c. Maladie d'Alzheimer

Les données de la littérature rapportent que la MA est la cause la plus fréquente de maladie neurodégénérative. Les comorbidités entre une HPN et une MA sont plus fréquemment retrouvées sur des séries de cas évalués en post-mortem que pour d'autres maladies. La MA est également évoquée comme diagnostic différentiel dans certaines études (4)(5). Il faut cependant souligner qu'en l'absence de troubles de la marche ou

sphinctériens aux stades précoces d'une MA typique, ce diagnostic apparait moins pertinent comme diagnostic différentiel, ce d'autant que le profil cognitif diffère de celui de l'HPN (5)(72).

3. Examens complémentaires

a. Radiologie et médecine nucléaire

Bien que l'hydrocéphalie soit caractéristique de l'HPN, il est souvent difficile de faire la différence avec une atrophie sous-corticale, en lien avec une maladie spécifique. Certains signes radiologiques permettent de faire la distinction entre une HPN et certains de ses diagnostics différentiels :

- L'élargissement de l'espace sous-arachnoïdien dans les vallées sylviennes et son rétrécissement dans le même temps dans les convexités cérébrales et les parties médiales, ont été rapportés comme des caractéristiques de l'HPN contrairement à la MA (29)
- L'atrophie hippocampique et l'élargissement des sillons para-hippocampiques sont moindres dans l'HPN que dans la MA
- L'atrophie corticale frontale et la diminution du débit sanguin cérébral au niveau fronto-temporal sont plus marquées dans la DLFT (26)
- L'élargissement ventriculaire avec un index d'Evans supérieur à 0,3 est plutôt évocateur d'HPN (73)
- La diminution de l'angulation du corps calleux inférieure à 90°, en regard de la commissure postérieure perpendiculaire au plan de la commissure antéropostérieure, est décrite dans l'HPN contrairement à la MA (33)

Ces signes peuvent être utilisés pour l'orientation diagnostique. Ils demeurent opérateurs dépendants et ne permettent pas de définir avec certitude le diagnostic retenu.

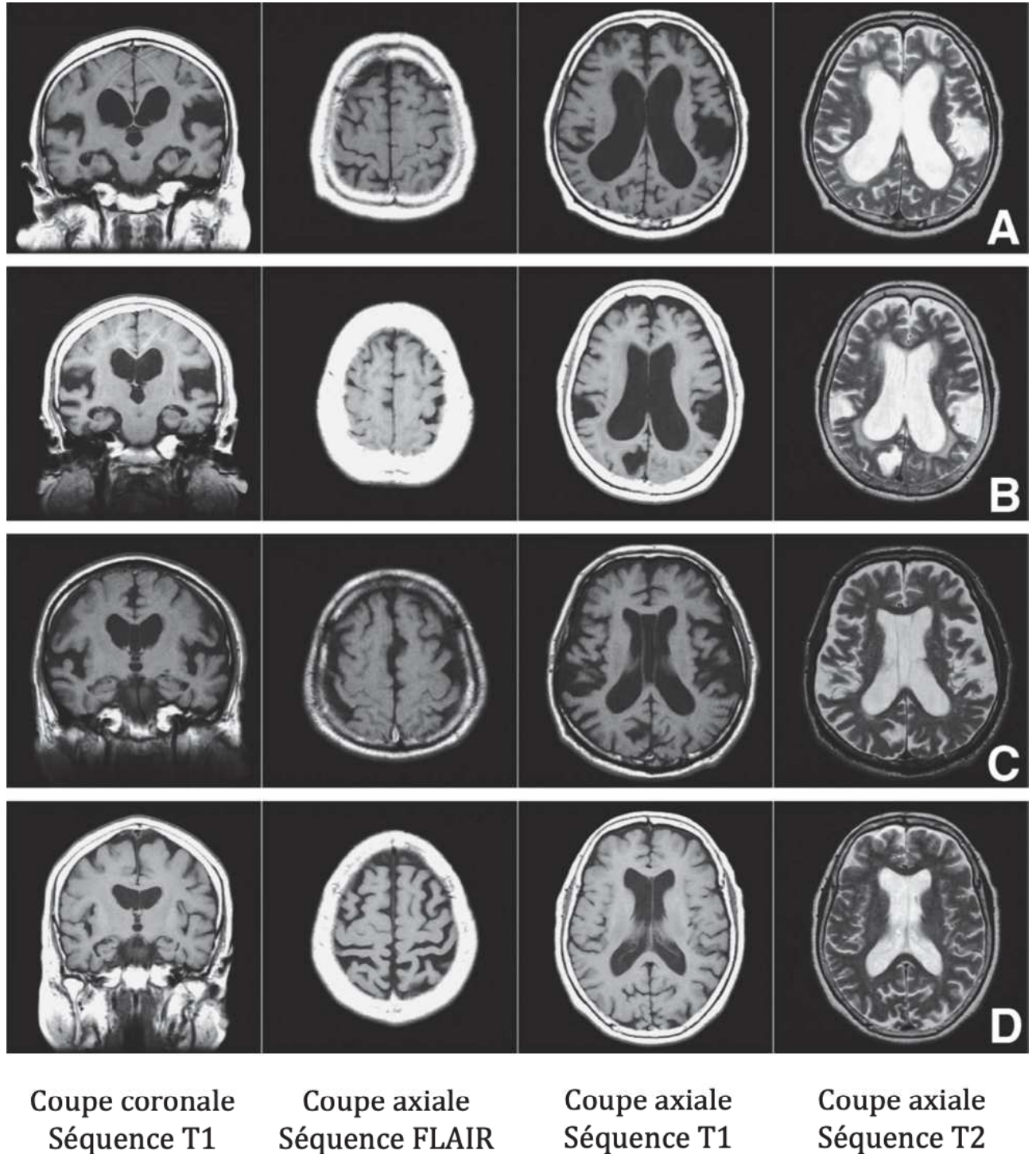


Figure 11 : comparaison d'IRM de patients avec une HPN (A, B et C) avec un patient ayant une MA (D). En comparaison aux patients HPN, le patient D présente une dilatation plus irrégulière des ventricules, des sillons et des espaces sous-arachnoïdiens. Les gyri de la convexité sont atrophiques et le rétrécissement des sillons et des espaces sous-arachnoïdiens en regard est absent.

b. Étude des biomarqueurs dans le LCR

En dehors des cas où il existe une comorbidité entre une HPN et une maladie d'Alzheimer, l'étude des biomarqueurs du LCR est un paramètre pouvant orienter le diagnostic (74). Les protéines t-tau et p-tau sont généralement diminuées dans l'HPN. Cela a été mis en rapport avec un phénomène de dilution, du fait de l'augmentation du volume de LCR. A l'inverse, ces biomarqueurs sont élevés dans la maladie d'Alzheimer. Selon Jeppsson et al. (6), les concentrations des protéines tau et des protéines dérivées de l'APP sont plus faibles chez les patients HPN que chez les sujets non pathologiques du même âge ou présentant une maladie neurodégénérative non HPN. Après analyse de la combinaison des biomarqueurs t-tau, A β 40 et MCP-1 dans le LCR, on pourrait distinguer l'HPN de ses diagnostics différentiels, avec une bonne sensibilité diagnostique et une bonne spécificité (6).

III. Maladie à corps de Lewy

A. Généralités

La maladie à corps de Lewy a été décrite pour la première fois par Kosaka en 1984. Il s'agit d'une maladie neurodégénérative, pour laquelle les troubles cognitifs constituent un critère diagnostique indispensable, classiquement à un stade de troubles cognitifs majeurs (« démence »). La MCL est la deuxième cause de maladie neurodégénérative, après la MA (52) et représente un enjeu de santé publique. Comme les autres maladies neurodégénératives, sa prévalence augmente avec l'âge (7)(75). Cependant, le diagnostic de MCL reste encore sous-évalué du fait d'un manque de sensibilité des critères classiques, particulièrement aux stades débutants (76)(77).

La terme « démence » est maintenant remplacé dans le DSM V par une atteinte neurocognitive majeure, que l'on distingue de l'atteinte neurocognitive mineure, ou troubles cognitifs légers, qui correspond au « mild cognitive impairment » chez les anglo-saxons (78). Ces atteintes neurocognitives correspondent à la mise en évidence d'un déclin cognitif significatif, en comparaison avec le niveau de performance antérieur, dans un ou plusieurs domaines cognitifs. Dans l'atteinte neurocognitive majeure, les déficits cognitifs interfèrent avec l'accomplissement autonome des activités quotidiennes, alors que ça n'est pas le cas dans l'atteinte neurocognitive mineure. Il faut, bien entendu, exclure les déclin cognitifs observés dans le cadre du *delirium* ou ceux expliqués par une autre atteinte du système nerveux central (78)(79).

L'enjeu du praticien dans la MCL est de réussir à poser le diagnostic précocement, afin de proposer une prise en charge globale adaptée. Cela implique de distinguer la MCL de ses diagnostics différentiels, tels que la MA, l'ensemble des maladies neurodégénératives, la maladie de Parkinson et autres syndromes parkinsoniens, mais aussi de l'HPN.

B. Épidémiologie

Les maladies à corps de Lewy diffus, comprennent la maladie à corps de Lewy et la maladie de Parkinson au stade de démence, que l'on ne peut différencier d'un point de vue neuropathologique mais qui se distinguent par le mode de début. Nous réfèrerons à la démence à corps de Lewy le terme maladie à corps de Lewy (MCL) afin d'éviter l'usage du terme « démence ». La MCL est la deuxième cause de démence d'origine neurodégénérative survenant après l'âge de soixante-cinq ans, après la MA (75). La MCL est une maladie relative à l'âge. Bien qu'elle puisse se déclarer avant soixante-cinq ans, l'âge moyen de début des troubles est de soixante-dix ans et varie entre cinquante à quatre-vingt-cinq ans (80). Le *sex-ratio* est de trois hommes (63,1%) pour deux femmes (80). Les taux d'incidence de la MCL varient entre 0,5 et 1,6 pour 1 000 personnes-années. La MCL représente 3,2 à 7,1% de tous les cas de démences dans les études d'incidence. La prévalence varie de 4,2% à 7,5% en fonction du type d'études (75). On observe une augmentation de la prévalence en association avec l'augmentation de l'âge. La MCL est responsable de 0,3 à 24,4% de tous les cas de démence dans les études de prévalence (81). Elle est présente chez 22% des déments de plus de quatre-vingt-cinq ans. Cette maladie demeure sous-diagnostiquée (7), en raison d'un manque de sensibilité des critères diagnostiques classiques de McKeith 2005. Avec les critères révisés de 2017, les valeurs seraient différentes.

Les facteurs de risque bien connus de MCL sont : un âge avancé, le sexe masculin et une histoire familiale de démence. On considère désormais d'autres facteurs de risque qui sont, par ordre décroissant de puissance statistique, la dépression, l'anxiété, les antécédents d'accidents vasculaires cérébraux, les antécédents familiaux de maladie de Parkinson et la présence de l'allèle ApoE4 (82). Contrairement à la MA, le tabagisme ne constitue pas un facteur de risque de MCL. La MA et la MCL, tout comme la MPI et la MCL,

partagent certains facteurs de risque en commun, dont la puissance est variable en fonction de la maladie. La dépression est en effet reconnue comme un facteur de risque de ces trois maladies, mais sa présence est plus fortement associée à la MCL, qu'à la MA ou la MPI (82).

C. Physiopathologie

1. Le corps de Lewy

La physiopathologie de la maladie à corps de Lewy est caractérisée par des inclusions intraneuronales spécifiques, les corps de Lewy et les neurites de Lewy.

Les corps de Lewy sont des inclusions neuronales intra-cytoplasmiques au niveau du péricaryon. Ils sont éosiniphiles, sphériques, composés de neurofilaments d'alpha-synucléine, de protéines cristallines et d'ubiquitines. Les neurites de Lewy sont quant à eux, de constitution similaire mais représentés au niveau des dendrites et des axones. Les corps de Lewy sont principalement retrouvés dans le tronc cérébral et différentes aires corticales, alors que les neurites de Lewy sont présents en majorité dans la région hippocampique CA2.

Les corps de Lewy intra-cytoplasmiques sont aussi retrouvés dans d'autres maladies neurodégénératives, telles que la MA, le syndrome de Down et la MPI, et même chez des personnes âgées dépourvues d'atteinte cognitive (83).

2. L'alpha-synucléine

a. Généralités sur l'alpha-synucléine

L'alpha-synucléine est une protéine synaptique, qui a été reconnue comme l'élément principal de l'agrégation intraneuronale des corps de Lewy, des inclusions gliales et des neurites de

Lewy (83). Chaque membre de la famille des synucléines provient d'un gène différent. L' α -synucléine provient du gène SNCA localisé sur le chromosome 4 (4q21-q23) (Figure 12).

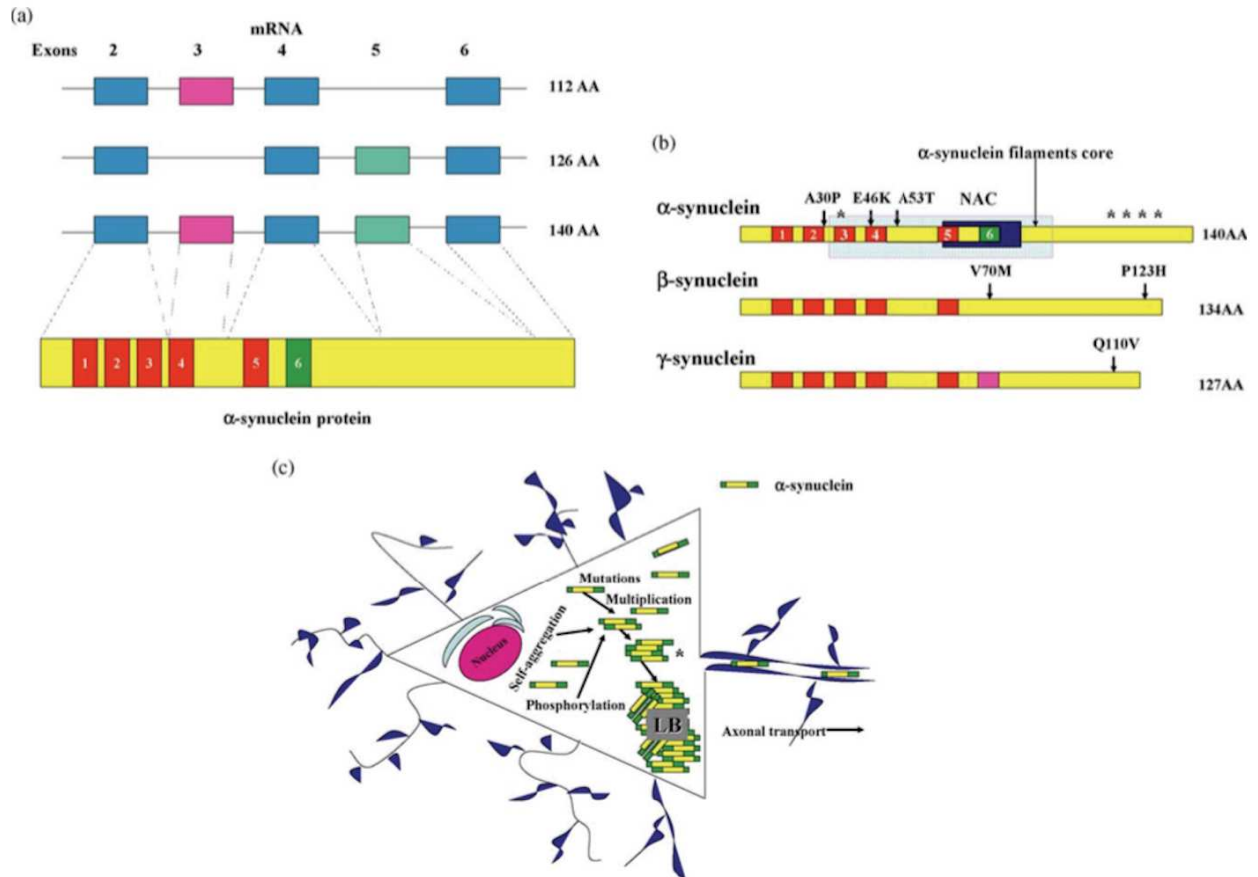


Figure 12 : Synucléines.

- (a) Le chromosome 4q21-q23 du gène SNCA donne trois isoformes d' α -synucléine. Les isoformes de 140 et 112 acides aminés sont présents dans le cerveau fœtal et adulte, alors que l'isoforme de 126 acides aminés est présent seulement dans le tissu fœtal (b) La mutation des synucléines (flèche) et les modifications de sites post-traductionnelles (*) Les répétitions imparfaites des onze acides aminés, contenant un noyau KTKEGV conservé. NAC correspond aux acides aminés 61-95. (c) Agrégation de l' α -synucléine intraneuronale : l' α -synucléine est transportée par l'axone après sa synthèse dans le corps cellulaire jusqu'au domaine terminal présynaptique. Son auto-agrégation, les mutations ainsi que ses modifications post-traductionnelles contribuent à l'agrégation de l' α -synucléine en protofibrilles, conduisant à la formation de fibrilles au sein des corps de Lewy, des corps cellulaires. (83)

L' α -synucléine est une protéine neuronale présynaptique représentée en grande partie dans le système nerveux central, les cellules de Schwann normales, les oligodendrocytes de culture, les plaquettes et le LCR, et de façon moins abondante, dans le pancréas, le cœur

et le muscle squelettique. L'alpha-synucléine est un élément caractéristique de plusieurs maladies neurodégénératives (Figure 13).

Syndromes cliniques caractérisés par des inclusions intracellulaires d'alpha-synucléine	Conditions associées à la pathologie avec alpha-synucléine
Démence à corps de Lewy - Formes familiales et sporadiques - Début précoce - Variante à corps de Lewy de la maladie d'Alzheimer - Multiplication SNCA Atrophie multi-systématisée Maladie de Parkinson - Avec et sans démence - Formes familiales et sporadiques - Duplication de SNCA et multiplication Syndrome dysautonomique pur Troubles du comportement en sommeil paradoxal	Âge Maladie de Gaucher avec parkinsonisme Maladie motoneuronale - Sclérose latérale amyotrophique - Démences parkinsoniennes complexes - Dystrophie musculaire progressive Dystrophie neuronale - Dystrophie neuraxonale infantile - Neurodégénérescence avec accumulation cérébrale de fer de type 1 (NBIA-1...) Taupathies - Maladie d'Alzheimer (formes familiale et sporadique) - Syndrome de Down - Calcification avec dégénérescence neurofibrillaire diffuse - Démence frontotemporale avec SLA - Maladie de Niemann-Pick de type C1 Trouble cérébral traumatique

Figure 13 : Présence de l'alpha-synucléine au sein de différents syndromes cliniques.
Traduction du schéma de Mukaetova et Mc Keith (83)

b. Mécanismes d'agrégation

Plusieurs modèles de l'agrégation de l'alpha-synucléine ont été suggérés (Figure 14) :

- L'auto-agrégation de l'alpha-synucléine
- Les mutations de l'alpha-synucléine et la multiplication du gène SCNA
- Les modifications post-translationnelles de l'alpha-synucléine (83)(84)

Il existe un équilibre dynamique entre les différents états d'agrégation de l'alpha-synucléine. L'oligomérisation de la protéine va dépendre de différents facteurs favorisant, tels que le stress oxydatif, la séquestration des protéines, l'interruption du transport axonal, des mutations du gène SNCA, l'épissage alternatif, les dysfonctions synaptiques, les dysfonctions mitochondriales.

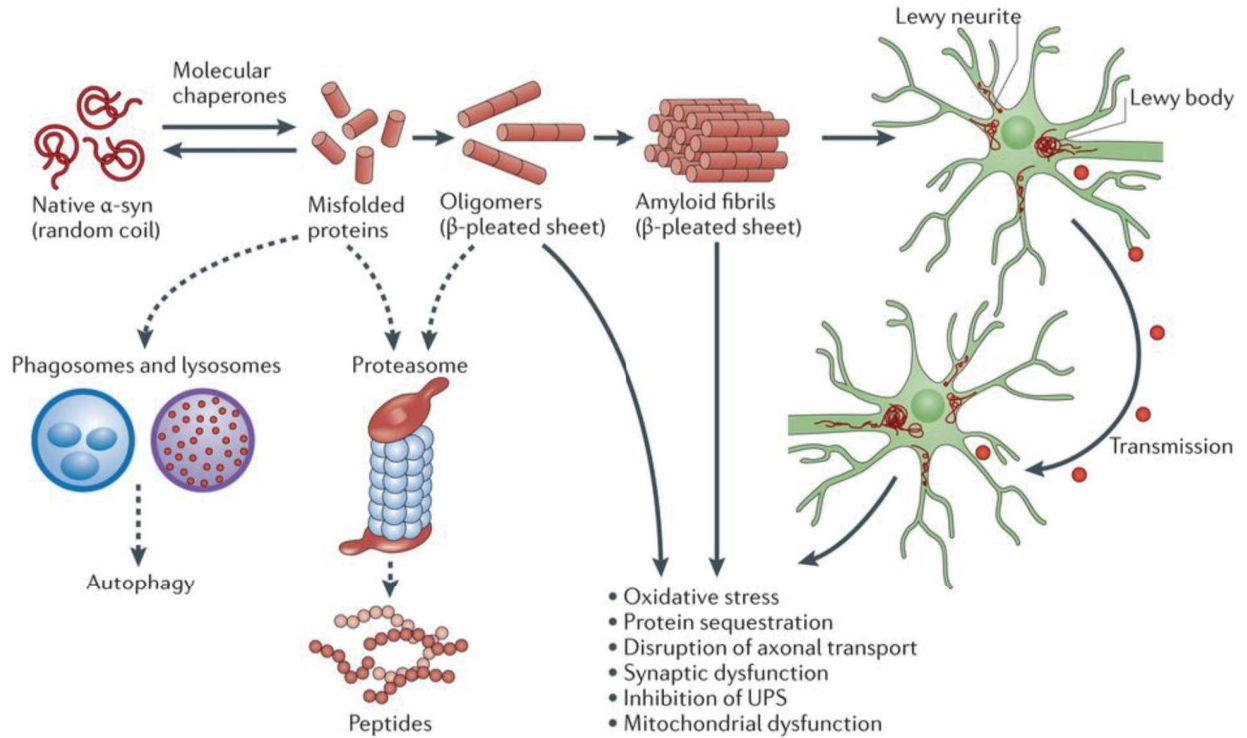


Figure 14 : Facteurs favorisant l'oligomérisation de l' α -synucléine

Dans la MPI, l' α -synucléine phosphorylée est confinée au lobe temporal, alors que dans la MCL, elle est étendue, affectant les lobes frontal, pariétal et occipital. (85)

c. Rôle

Les synucléines sont des protéines solubles thermostables, transportées par l'axone après leur synthèse dans le corps cellulaire. Au cours de la période post-natale, l'expression des synucléines est régulée par l'hippocampe, le cortex et la *substantia nigra*. Elles semblent réguler la taille des vésicules présynaptiques, influençant ainsi la neurotransmission et/ou l'organisation des vésicules synaptiques (83).

Il existe une incertitude quant au rôle exact des inclusions intraneuronales d' α -synucléine. Il est admis qu'elles ont un rôle neurotoxique, mais on retrouve parfois des arguments opposés qui leur confèreraient un rôle neuroprotecteur. Les inclusions

intraneuronales peuvent ainsi séquestrer des espèces toxiques et/ou détourner l' α -synucléine des voies d'assemblage toxiques, abaissant son niveau intraneuronal et prévenant la mort cellulaire.

L' α -synucléine joue un rôle dans la biosynthèse de dopamine. Elle diminue l'activité tyrosine hydroxylase entraînant une diminution de la synthèse de dopamine. L'accumulation de dopamine cytoplasmique dans les neurones dopaminergiques peut favoriser l'accumulation d' α -synucléine protofibrillaire toxique, sous forme de sphères ou d'anneaux. Cela permettrait d'expliquer pourquoi ces neurones sont les plus sensibles à la neurodégénérescence dans le spectre des maladies à corps de Lewy.

Bien que l' α -synucléine soit une protéine synaptique, elle partage des propriétés similaires à la protéine tau, qui est une protéine associée aux microtubules. Ce sont en effet deux protéines thermostables, capables de s'auto-agglomérer, et leurs modifications et mutations post-translationnelles améliorent leurs propriétés fibrillogéniques (83).

3. Neuropathologie

a. Stades de Braak

Braak et al. (86) ont proposé une classification en stades évolutifs de la maladie de Parkinson (Figure 15). Les stades 1 et 2 correspondent à une atteinte pratiquement sélective du bulbe rachidien. Au départ, il existerait des inclusions neuronales au niveau des neurones de projection du noyau dorsal moteur du IX et du X, ainsi qu'au niveau du bulbe et du noyau olfactif. On retrouve parfois des cellules de projection dans la zone réticulée intermédiaire. La pathologie est donc initialement confinée à une petite portion de la substance grise. Le stade 2 est caractérisé par une atteinte plus accentuée du noyau moteur dorsal du IX/X et de la zone réticulée intermédiaire, avec une progression dans

les noyaux caudaux du raphé, du *locus coeruleus* et *subcoeruleus*. Les stades 3 et 4 correspondent à la progression de l'atteinte aux niveaux inférieur et supérieur du tronc cérébral en l'absence de lésions corticales pour le stade 3 ou avec une atteinte initiale du mesocortex temporal antéro-médial pour le stade 4. Le stade 3 compte donc les atteintes de la substance noire, du noyau magnocellulaire, de la portion compacte du noyau pédonculo-pontin, du noyau hypothalamique tubéro-mammaire et du deuxième secteur de la corne d'Ammon. Le stade 4 comprend en plus une atteinte du noyau parabrachial, des noyaux oraux du raphé, des noyaux central et cortical accessoire de l'amygdale, le *claustrum* ventral et d'autres sous-noyaux du thalamus et la partie antéro-médiale du cortex temporo-mésial. Les stades 5 et 6 correspondent à une atteinte sévère cérébrale comprenant le néocortex. On retrouve ainsi une atteinte des cortex préfrontaux, insulaires et cingulaires antérieurs. Au stade 6, l'ensemble du néocortex est touché (86). La classification de Braak ne s'applique pas pour la démence à corps de Lewy. Elle a été établie pour la maladie de Parkinson. La progression rostrocaudale de la MCL n'est donc pas démontrée (86).

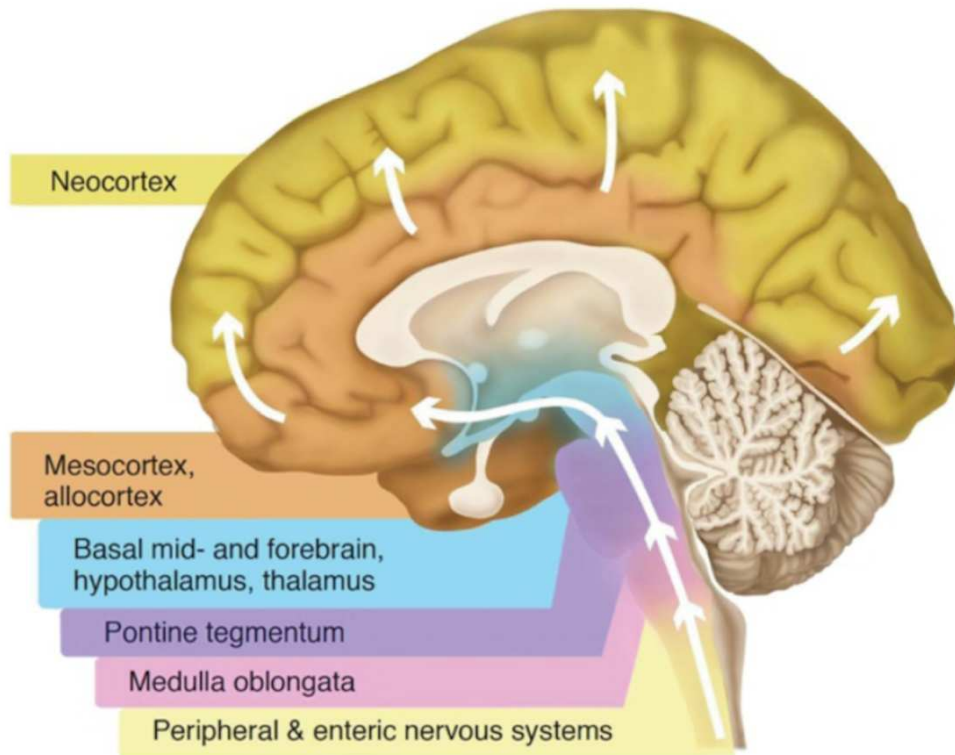


Figure 15 : Progression de la pathologie à corps de Lewy. Schéma de la progression des dépôts des corps de Lewy selon l'hypothèse de Braak et al. (87)

Pour expliquer la propagation des lésions histologiques au sein du SNC, l'hypothèse « prion » a été avancée. Cette dernière suggère que les oligomères d' α -synucléine se déplaceraient de proche en proche, pour recruter l' α -synucléine d'un nouveau neurone et former de nouvelles agrégations d' α -synucléine (88). Le stade 1 de Braak pourrait être expliqué par cette hypothèse. Les corps de Lewy présents au niveau du système nerveux entérique, plusieurs années avant les premiers signes cliniques de MCL, pourraient atteindre le SNC par l'intermédiaire du nerf vague par transport rétrograde (89).

b. Critères du consortium sur la maladie à corps de Lewy

Pour le diagnostic neuropathologique de MCL, McKeith et al. (90) ont proposé une classification prenant à la fois en compte la présence de lésions de type Lewy et de type Alzheimer, l'association des deux pathologies étant fréquente. Les auteurs proposent une

évaluation semi-quantitative au niveau du tronc cérébral, des régions limbiques et du neocortex. La probabilité que le syndrome clinique soit lié à une MCL est d'autant plus forte que les lésions de type Lewy sont importantes et que les lésions de type MA sont faibles. Que ce soit pour les critères du consortium sur la MCL ou pour les critères de Braak, Beach et al. (91) suposent que ces classifications sous-évaluent les maladies à corps de Lewy de moitié.

4. Corrélations histo-cliniques

La MCL, la MPI, la MPI au stade de démence et la dysautonomie pure primitive partagent des caractéristiques physiopathologiques similaires, telles que les corps de Lewy et les inclusions gliales « circulaires » (92). La présence de corps de Lewy, en particulier dans les régions para-hippocampiques, est corrélée au déclin cognitif de la MCL et du variant à corps de Lewy de la MA (93). En revanche, les changements non cognitifs de MCL sont indépendants de la présence de corps de Lewy (94). Différentes études contradictoires n'ont pas permis de définir un lien entre les corps de Lewy et les symptômes non cognitifs de MCL (83). Il existe néanmoins un lien entre la dysautonomie, les TCSP et l'atteinte du tronc cérébral, entre le syndrome parkinsonien et l'atteinte de la substance noire, et entre la dégénérescence et l'atteinte du striatum.

Il n'a cependant pas été clairement établi si les corps de Lewy ou les neurites de Lewy ont plutôt un rôle neuroprotecteur ou neurotoxique. Au cours d'autopsies, on retrouve chez certains individus des pathologies α -synucléines sévères alors qu'ils ne présentaient pas de symptômes cliniques de MCL de leur vivant (95). Selon certains auteurs, la pathologie neurofibrillaire permet de faire la différence entre une MCL avec déclin cognitif ou non.

En plus des inclusions neuronales d' α -synucléine, une autre caractéristique de la MCL est la perte neuronale. Les corps de Lewy peuvent influencer le déclin cognitif de la MCL, soit

de façon indépendante, soit de façon associée à la pathologie neurofibrillaire, aux plaques séniles et/ou à la présence de l'allèle ApoEε4 (83). Il est vraisemblable que d'autres facteurs, tels que les lésions de MA et/ou vasculaires, puissent influencer les caractéristiques cliniques de MCL (83). Il existe donc possiblement une synergie entre synucléopathie et amyloïdopathie.

La MCL est probablement d'origine multifactorielle, comme la MA, mais sa physiopathologie est moins bien comprise. Comme dans la MA, il existe vraisemblablement des facteurs qui peuvent avoir une influence sur l'augmentation ou la diminution de la réserve neuronale. Ceux-ci entrent en compte dans le développement de la maladie (95).

D. Génétique

La plupart des cas de MCL est de forme sporadique. Il existe cependant de rares formes génétiques.

Les mutations des gènes SNCA et LRRK2 sont de transmission autosomique dominante. Elles peuvent se manifester par une maladie de Parkinson idiopathique, une MPI au stade de démence ou une MCL. Cela nous fait supposer qu'il existe une entité génético-pathologique entre ces différentes maladies (75). Les mutations de la glucocérébrosidase sont également surreprésentées parmi les patients MCL. La majorité des patients MCL n'a cependant pas cette mutation. Il n'est pas recommandé de rechercher ces mutations en pratique courante du fait du manque de données (7).

L'allèle ApoEε4 est également plus fréquent parmi les MCL sporadiques en comparaison aux cas contrôles. Cet allèle n'est cependant pas autant représenté que dans la MA, où il

est considéré comme un facteur de risque majeur de développer une MA à début tardif. L'allèle APOEε2, moins fréquent, réduirait quant à lui le risque de développer une MCL.

E. Présentation clinique et critères diagnostiques

1. Stade prodromal

Comme dans toute maladie neurodégénérative, il existe un stade prodromal, pré-démontiel de la MCL. Les phénotypes cliniques étant complexes, la phase prodromale est hétérogène (75). Pour le diagnostic au stade prodromal, on utilise les critères de McKeith associés à la définition DSMV des troubles cognitifs mineurs (96).

Parmi les patients atteints de troubles cognitifs légers, ceux ayant un risque plus élevé de présenter une MCL sont ceux associant un syndrome parkinsonien ou des fluctuations, un ralentissement à l'EEG ou des troubles à la copie des pentagones sur le bilan neuropsychologique. Il existe aussi un risque plus élevé chez les patients avec des troubles du comportement en sommeil paradoxal, une dysautonomie pure idiopathique et des idées délirantes. Les hallucinations visuelles précoces au stade prodromal, sont très spécifiques pour le diagnostic de MCL et sont utilisées pour le diagnostic différentiel entre MCL et MA (75).

Les marqueurs précoces de MCL associent les TCSP, une dysautonomie ou une hyposmie, une anomalie en scintigraphie cardiaque au MIBG, une diminution du transporteur dopaminergique et une biopsie cutanée du système nerveux périphérique autonome retrouvant de l' α -synucléine (87).

2. Caractéristiques des symptômes

a. Atteintes des fonctions supérieures

La caractéristique centrale et nécessaire de la MCL est la présence de troubles cognitifs, classiquement au stade de troubles cognitifs majeurs. Il s'agit d'une atteinte cognitive d'aggravation progressive suffisamment sévère pour compromettre les interactions sociales et les tâches quotidiennes.

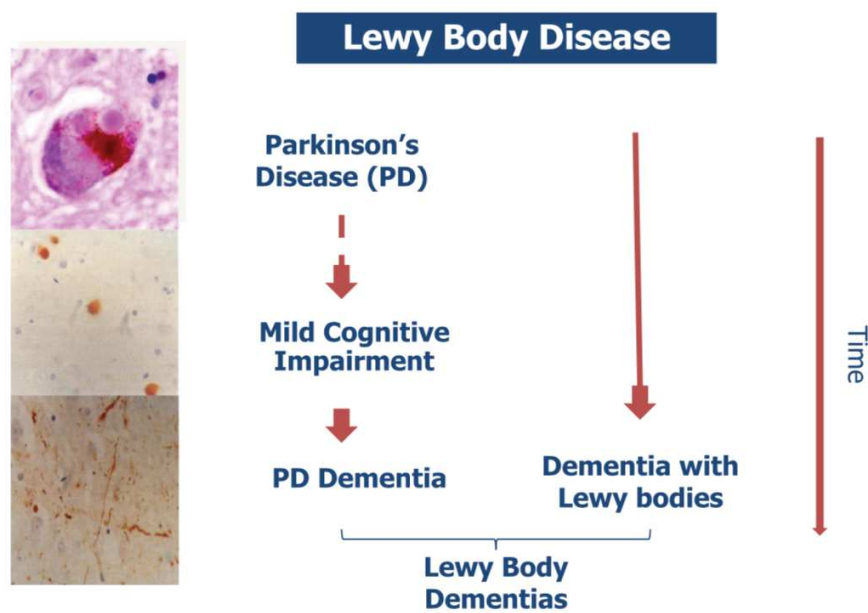


Figure 16 : Nomenclature des maladies à corps de Lewy

La démence de la MPI est diagnostiquée au moment où les troubles cognitifs se développent, au moins un an après le début du syndrome parkinsonien. La MCL est diagnostiquée quand les troubles cognitifs apparaissent, sans syndrome parkinsonien ou moins d'un an après le début du syndrome parkinsonien (87) (Figure 16).

Le profil neurocognitif typique est constitué de l'association de troubles de l'attention, une atteinte des fonctions exécutives et des capacités visuospatiales, ainsi que d'un ralentissement (75). Les tests, permettant de mettre en évidence les atteintes de ces différentes fonctions, sont rapportés dans le tableau ci-dessous (Figure 17).

Outils rapides de dépistage

Montreal Cognitive Assessment (MOCA)
 Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale
 Parkinson's Neuropsychometric Dementia Instrument
 Scales for Outcomes in Parkinson's Disease Cognition

Étude des fonctions visuospatiales

Tests de copie des figures :
 Cube, horloge, pentagones, figures complexes
 Tests de jugement spatial qui ne reposent pas sur des fonctions motrices :
 Batterie de perception spatiale d'objets visuels, test de Benton sur
 l'orientation de la ligne

Étude des fonctions exécutives et de l'attention

Mesure de la mémoire de travail, de l'attention sélective, de la modification de paramètres, de la planification et de la fluence verbale :
 Test de tri des cartes de Wisconsin, NIH EXAMINER, trail making test (TMT), Stroop

Étude de la mémoire

Liste de mots, de figures ou apprentissage associatif avec rappel et reconnaissance retardés :
 Test d'apprentissage verbal de Rey, test d'apprentissage verbal de Californie, test de rappel sélectif libre et indicé, test révisé de mémoire visuospatiale
 La mémoire visuelle peut être altérée du fait de troubles visuoopercéptifs ou de troubles mnésiques

Figure 17 : Tests cognitifs recommandés pour le diagnostic de MCL (75)

b. Fluctuations

Les fluctuations sont caractérisées par une altération de la cognition, de l'attention et de l'éveil. Elles comprennent des variations de comportement, des discours incohérents, des altérations de la conscience, une variabilité dans les troubles attentionnels. L'interrogatoire doit rechercher une somnolence diurne, des moments de léthargie, des épisodes de discours désorganisés, de rupture de contact afin d'obtenir une discrimination plus fiable entre MCL et MA (7). Elles peuvent également être notées au cours de l'évaluation cognitive. Les fluctuations ont une valeur prédictive plus importante dans la MCL si elles surviennent à un stade précoce (7).

c. Hallucinations

Les hallucinations visuelles sont généralement bien construites, caractérisant des personnes, des enfants, des animaux. Elles sont parfois accompagnées d'impressions de passage, de sensations de présence ou d'illusions visuelles. Les patients sont capables de les rapporter. L'adhésion des patients à leurs hallucinations, varie en fonction de leur degré de compréhension et de leurs émotions (7).

d. Syndrome parkinsonien

Le syndrome parkinsonien est présent chez un quart des patients atteints de MCL (97). Dans la MCL, il est défini par la présence d'un seul signe cardinal parmi la bradykinésie (qui correspond à la lenteur d'exécution du mouvement et la diminution de son amplitude ou de sa vitesse), l'hypertonie plastique ou le tremblement de repos. Des précautions particulières doivent être prises afin de ne pas interpréter ces signes comme appartenant au syndrome extrapyramidal alors qu'ils seraient plutôt en lien avec une comorbidité (e.g. arthrose, apraxie).

e. Troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP)

Durant le stade de sommeil paradoxal, il existe une inhibition de l'activité musculaire. Celle-ci entraîne un état d'atonie musculaire presque complet. Les TCSP sont caractérisés par une rupture de cet état d'atonie musculaire, conduisant à un sommeil paradoxal sans atonie, associé à un comportement récurrent de rêves nocturnes. Ces derniers peuvent se manifester par des vocalisations, tels que des cris ou des hurlements, ou par des comportements moteurs, tels que des coups de pied ou des coups de poing. Les TCSP sont généralement évoqués sur le rapport du conjoint et peuvent être documentés par un

enregistrement polysomnographique (98). Avant de conclure à des TCSP d'origine organique, il est nécessaire d'éliminer une origine iatrogène ou l'association d'un SAOS.

3. Critères révisés

Les critères révisés de McKeith et al. (7) définissent deux catégories de maladie à corps de Lewy, la MCL probable et la MCL possible. Une manifestation essentielle pour le diagnostic d'une MCL est un déclin cognitif progressif dont la sévérité entraîne un retentissement sur l'autonomie et les relations sociales ou professionnelles ou encore sur les activités quotidiennes. Une altération mnésique, au premier plan ou persistante, n'est pas nécessairement présente pendant les stades précoces, mais devient habituellement patente avec l'évolution. Des déficits observés aux tests d'attention et des fonctions exécutives, ainsi que l'atteinte des capacités visuospatiales peuvent être au premier plan et apparaître très tôt.

Les signes cardinaux (les trois premiers signes peuvent apparaître très tôt et persister pendant l'évolution) sont définis par la présence de : fluctuations cognitives avec des variations prononcées de l'attention et de la vigilance, des hallucinations visuelles récurrentes typiquement bien détaillées et construites, des TCSP qui peuvent précéder le déclin cognitif, un ou plusieurs signes spontanés du syndrome parkinsonien.

Les symptômes en faveur d'une MCL sont caractérisés par une hypersensibilité aux neuroleptiques, une instabilité posturale, des chutes répétées, des syncopes ou de brèves pertes de connaissances, une dysautonomie sévère (par exemple : constipation, hypotension orthostatique, incontinence urinaire), une hypersomnie, une hyposmie, des hallucinations autres que visuelles, des idées délirantes systématisées, une apathie, une anxiété et une dépression.

Les biomarqueurs indicatifs sont : une anomalie (réduction) de fixation du transporteur de dopamine dans le *striatum* en tomographie d'émission monophotonique (DAT-scan), une anomalie en scintigraphie myocardique (MIBG (Méta-iodo-benzyl-guanidine), une polysomnographie d'un sommeil paradoxal sans atonie.

Les biomarqueurs évocateurs sont : une préservation relative des structures temporales internes à l'IRM ou au scanner cérébral, une diminution de fixation généralisée du traceur de perfusion en TEMP ou TEP avec réduction de l'activité occipitale, des ondes lentes sur l'EEG avec activité pointue transitoire dans les régions temporales.

Le diagnostic de MCL est probable si :

1. Au moins deux signes cardinaux sont présents, avec ou sans la présence de biomarqueur indicatif ou
2. Un seul signe cardinal est présent, mais avec au moins un biomarqueur indicatif

Une MCL probable ne doit pas être diagnostiquée sur la base des seuls biomarqueurs.

Le diagnostic de MCL est possible si :

1. Un seul signe cardinal est présent, sans biomarqueur indicatif ou
2. Un ou plusieurs biomarqueurs indicatifs sont présents, mais il n'y a pas de signe cardinal

Le diagnostic de MCL est moins probable :

1. En présence de toute autre affection physique ou cérébrale, y compris une maladie neurovasculaire, suffisante pour expliquer en partie ou en totalité le tableau clinique. Le diagnostic de MCL ne doit pas pour autant être exclu et peut faire

envisager une des pathologies mixtes ou multiples expliquant le tableau clinique.

Ou

2. Si les symptômes parkinsoniens sont le seul critère cardinal et apparaissent pour la première fois à un stade de démence sévère

La MCL doit être diagnostiquée lorsque la démence survient avant ou en même temps que le syndrome parkinsonien. Le terme de démence parkinsonienne est à utiliser pour décrire une démence qui apparaît lorsque la maladie de Parkinson est bien installée. Dans la pratique, il faut choisir le terme le mieux approprié à la situation clinique et l'usage d'un terme générique tel que « maladie à corps de Lewy diffus » est souvent utile. Pour les études de recherche, quand il est nécessaire de faire la distinction entre la démence parkinsonienne et celle de la MCL, une durée d'un an d'évolution de maladie de Parkinson avant les premiers signes de démence reste un critère recommandé pour définir la démence parkinsonienne.

F. Examens complémentaires

1. Imagerie cérébrale morphologique

Dans le cadre du bilan diagnostique de troubles cognitifs ou de syndrome parkinsonien atypique, l'imagerie cérébrale est un examen de référence. Elle aide pour écarter une cause dite « curable » et facilite le diagnostic différentiel des autres maladies neurodégénératives. Dans la MCL, on considère habituellement qu'il n'y a pas de pattern d'atrophie typique et que le cortex apparaît relativement préservé aux stades débutants, comparativement à la MA. Les études morphométriques montrent cependant l'existence d'une atrophie corticale globale (99). Plus récemment, notre équipe a mis en évidence l'existence d'une atrophie insulaire précoce, présente dès les stades prodromaux (100).

On retrouve aussi une atrophie du lobe temporal médian mais de façon moins marquée que dans la MA. Il existe une perte de l'intégrité de la substance blanche pariéto-occipitale (101).

2. Imagerie cérébrale fonctionnelle

a. SPECT avec transporteur dopaminergique

On retrouve en général une diminution de la fixation du transporteur dopaminergique au niveau des noyaux caudés et des *putamen* (102). Un SPECT normal n'exclut cependant pas un diagnostic de MCL. 3 à 9 % des patients atteints de MCL ont une pathologie corticale et limbique sans pathologie nigrostriatale associée (103). L'imagerie dopaminergique manque particulièrement de sensibilité aux stades débutants (104).

b. SPECT avec transporteur de l'acétylcholine

On retrouve une diminution de l'activité corticale de l'acétylcholinestérase et une augmentation du nombre de récepteurs muscariniques et nicotiques dans le lobe occipital (105).

c. PET avec métabolisme glucidique

On retrouve classiquement un hypométabolisme occipital (99). Cet hypométabolisme est la caractéristique la plus fiable, parmi l'ensemble des techniques d'imagerie et de médecine nucléaire, pour distinguer la MCL de la MA et des contrôles sains (75). Dans les critères de MCL de McKeith et al. (90), cette atteinte faisait partie des signes en faveur d'une MCL.

La réduction du métabolisme occipital n'est cependant pas toujours présente dans les cas de maladie confirmée par l'anatomopathologie (106). Le signe de « l'île cingulaire postérieure », reflétant un métabolisme préservé de la région cingulaire postérieure, présente une sensibilité et une spécificité élevées pour la MCL (107).

3. LCR

Bien que la MPI au stade de déclin cognitif et la MCL appartiennent à la famille des synucléopathies, la recherche d'alpha-synucléine dans le LCR n'a pas été retenue comme un biomarqueur fiable de ces maladies à l'heure actuelle. Dans la MA, la sensibilité et la spécificité de l'étude des biomarqueurs β -amyloïdes dans le LCR ($A\beta$ -40 et 42 ainsi que leur ratio) sont élevées. Dans la MCL, l'étude de biomarqueurs ne permet pas de poser le diagnostic de façon satisfaisante (7) (75), bien qu'une diminution d' $A\beta$ -42 ait été mise en évidence (108).

4. Scintigraphie myocardique au MIBG

La scintigraphie myocardique à la ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) est un biomarqueur utile pour la MCL, du fait de son lien avec la dysautonomie. La ^{123}I -metaiodobenzylguanidine est un marqueur de l'innervation sympathique cardiaque post-ganglionnaire. La captation cardiaque de la MIBG est diminuée de façon marquée dans la MPI, la MCL et dans la dysautonomie pure idiopathique. La diminution de la recapture cardiaque de la MIBG est relativement spécifique - dans le cadre du diagnostic différentiel à la MA - mais peu sensible (109).

G. Prise en charge

Il n'existe pas de traitement étiologique pour la prise en charge de la MCL. La prise en charge s'appuie sur des traitements symptomatiques. Il s'agit d'un véritable enjeu thérapeutique car de nombreux traitements peuvent améliorer certains symptômes, au détriment d'autres symptômes qui se voient alors être aggravés (75). Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (iAChE) ont un effet bénéfique sur les troubles mnésiques et attentionnels dans la MCL (110). Une méta-analyse a montré que l'utilisation de Rivastigmine ou de Donepezil améliorerait les fonctions cognitives des patients, ainsi que leur participation aux activités de la vie quotidienne, voire qu'ils pouvaient ralentir le déclin cognitif, en comparaison à des patients qui ne prennent pas d'iAChE (7)(111)(112). Les médicaments dopaminergiques ont un effet bénéfique sur les symptômes moteurs du syndrome parkinsonien, dans une moindre mesure que dans la MPI. Ils peuvent en revanche entraîner une aggravation des hallucinations visuelles et des manifestations d'ordre psychiatrique. Ils sont donc à manier avec précaution lors des phases de décompensation psycho-comportementales. Les hallucinations visuelles peuvent être prises en charge par Clozapine ou bien Quetiapine fumarate. En revanche, tout autre traitement neuroleptique est contre-indiqué, au risque d'entraîner une aggravation du tableau clinique global (75). Les TCSP peuvent être pris en charge par de faibles doses de Clonazepam ou de Mélatonine (113). Concernant l'atteinte dysautonomique, on utilise préférentiellement des traitements non pharmacologiques tels qu'une alimentation riche en sel, l'utilisation de bas de contention, l'élévation de la tête du lit pendant le sommeil pour favoriser le tonus vasomoteur tout en minimisant l'hypertension du décubitus, et en augmentant l'apport en fluides et en fibres dans l'alimentation pour lutter contre la constipation (75). Les prises en charges non pharmacologiques, comme les thérapies

cognitivo-comportementales, peuvent se révéler efficaces pour les symptômes de nature psychiatrique, tels que la dépression (114).

IV. Objectifs et hypothèses de l'étude

A. Objectifs

1. Objectif principal

L'objectif principal de notre étude est d'identifier les affections qui constituent un diagnostic différentiel ou associé d'HPN, en recueillant les diagnostics retenus au cours du suivi de patients chez lesquels le diagnostic d'HPN avait été initialement évoqué, sur la base de critères diagnostiques cliniques et radiologiques.

2. Objectif secondaire

L'objectif secondaire est de mettre en évidence un profil clinico-radiologique particulier permettant de remettre en question le diagnostic d'HPN avant la pratique de gestes invasifs tels qu'une PL soustractive.

B. Hypothèses

Parmi les différentes maladies pour lesquelles le diagnostic d'HPN est possible à la phase initiale, constituant un diagnostic différentiel ou associé, nous nous attendons à identifier des affections neurodégénératives et des troubles cognitifs vasculaires, en accord avec les données de la littérature. Nous faisons l'hypothèse que la MCL constitue le diagnostic différentiel le plus fréquent, étant donnée l'association fréquente de troubles moteurs et

végétatifs, comprenant les troubles vésico-sphinctériens, et en accord avec notre expérience clinique.

Parmi les caractéristiques clinico-radiologiques d'intérêt pour le diagnostic différentiel d'HPN, nous nous attendons à trouver la présence de fluctuations, d'hallucinations visuelles, de signes dysautonomiques, d'un profil cognitif cortical (e.g. profil d'amnésie hippocampique, troubles visuo-perceptifs, visuo-spatiaux ou visuo-constructifs), d'une atrophie corticale et/ou sous-corticale à prédominance postérieure, en accord avec notre hypothèse principale, qui place la MCL comme premier diagnostic différentiel, ainsi qu'une charge vasculaire importante (score de Fazekas égal à 3).

Matériel et méthode

I. Déroulement de l'étude et modalité de recrutement

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective monocentrique au sein du Centre Mémoire de Ressource et de Recherche (CMRR) (unité de Neuropsychologie en Neurologie et Hôpital de jour Saint-François), du service de Neurologie et du service de neurochirurgie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Strasbourg.

Ce travail porte sur des patients âgés de plus de soixante ans, pour lesquels l'hypothèse d'un diagnostic d'hydrocéphalie à pression normale a été initialement évoquée, sur la présence de critères clinico-radiologiques d'HPN possible, selon les critères de Mori et al. 2012 (3), en l'absence d'atteinte congénitale ou acquise pouvant expliquer la dilatation ventriculaire.

Pour le recrutement des patients, nous avons sollicité les cliniciens, impliqués dans la pathologie du mouvement, de la cognition et en gériatrie, par contact direct ou par mail. La pré-sélection des dossiers a retenu les patients pour lesquels un clinicien a évoqué la possibilité d'un diagnostic d'HPN sur la présentation initiale. Nous avons complété le recrutement en analysant les dossiers des patients répondant au codage G912 (hydrocéphalie à pression normale) via le DIM depuis 2010 dans les services de neurochirurgie principalement.

II. Population étudiée

A. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- Un âge supérieur à soixante ans
- Un diagnostic d'HPN initialement évoqué
- La présence de critères clinico-radiologiques d'HPN possible selon les critères de Mori et al. 2012
- L'absence d'atteinte congénitale ou acquise (e.g. méningite chronique, hémorragie méningée) qui pourrait expliquer la dilatation ventriculaire dans le cadre d'une hydrocéphalie secondaire

B. Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion étaient :

- L'absence de réalisation de ponction lombaire évacuatrice
- Une imagerie cérébrale non disponible
- La présence d'arguments en faveur d'une pathologie générale ou psychiatrique expliquant mieux les symptômes

C. Groupes

Nous avons étudié trois groupes de patients, en fonction de leur évolution clinique :

- Le premier groupe (HPN) est composé de patients pour lesquels le diagnostic d'HPN a été retenu comme probable après obtention d'une bonne réponse aux ponctions lombaires déplétives. L'efficacité d'une PL déplétive était définie par une amélioration clinique objective ou subjective du tableau clinique du patient, immédiatement ou à distance du geste. En cas de réalisation de plusieurs ponctions lombaires déplétives, l'efficacité du geste n'a été retenue qu'en cas d'amélioration clinique après toutes les ponctions lombaires.

- Le deuxième groupe (HPN-) est composé de patients pour lesquels la réponse aux techniques de soustraction de LCR n'était pas satisfaisante. Nous nous sommes intéressés aux diagnostics différentiels portés au cours du suivi. Pour retenir le diagnostic de maladie d'Alzheimer (MA), nous nous sommes appuyés sur les critères de l'IWG-2 de Dubois et al. 2014 (115), pour la maladie à corps de Lewy, sur les critères de McKeith et al. 2017 (7), pour la dégénérescence fronto-temporale, sur les critères de Rascovski et al. 2011 (116), pour la démence vasculaire, sur les critères du NINDS-AIREN de Roman et al. 1993 (117), pour une composante vasculaire expliquant en partie les troubles cognitifs, sur la présence d'un score de Hachinski >4 (indice ischémique modifié Hachinski, un score >4 indiquant une probable démence mixte avec composante vasculaire, un score >6 étant en faveur d'une démence vasculaire, Molsa et al. 1985) (71) associé ou non à un score de Fazekas égal à 3 (118), pour la paralysie supranucléaire progressive (PSP), sur les critères de Höglinger et al. 2017 (119).
- Le troisième groupe (HPN+) est composé de patients pour lesquels il existe une association entre une HPN et une autre affection. On parle dans ce cas de « double pathologie ».

D. Données recueillies

1. Données cliniques

Nous avons recueilli :

- Des données démographiques : la date de naissance, le sexe, l'âge de début des symptômes, le niveau socio-culturel

- Le nombre de facteurs de risque cardiovasculaires définis par un âge supérieur à cinquante ans, le sexe masculin, un tabagisme actif, une HTA, un diabète, une dyslipidémie, un syndrome d'apnées obstructif du sommeil (SAOS), un épisode vasculaire (e.g. accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, infarctus du myocarde)
- Certains antécédents d'intérêt : la consommation éthylique quotidienne, un traumatisme crânien, une méningite, des antécédents neurochirurgicaux (e.g. hémorragie intracérébrale, hématome sous-dural, hernie discale, tumeur cérébrale), des antécédents psychiatriques (e.g. syndrome dépressif, troubles anxieux, psychose chronique), des antécédents rhumatologiques (e.g. arthrose lombaire, ostéoporose, canal lombaire étroit arthropathie inflammatoire), des antécédents urologiques (e.g. hypertrophie bénigne de prostate, cancer de prostate, ptose vésicale), des antécédents familiaux neurologiques (e.g. maladie d'Alzheimer, démence d'étiologie indéterminée, maladie de Parkinson idiopathique)
- Le traitement initial : un traitement urologique (e.g. alpha-bloquant, anticholinergique), un traitement pour lutter contre la constipation, un traitement psychiatrique (e.g. antidépresseur, anxiolytique, hypnotique, thymo-régulateur, neuroleptique), un inhibiteur de l'acétylcholine-estérase
- L'anamnèse au cours de la première et de la dernière consultation : le motif de recours (troubles de la marche, troubles cognitifs, troubles vésico-sphinctériens, troubles psychiatriques et syndrome confusionnel), l'origine de la plainte cognitive (rapportée par le patient ou par les proches), le stade des troubles cognitifs selon la « clinical dementia rating » (CDR) (0 = absence de trouble cognitif ; 0,5 = mild cognitive impairment (MCI) ; 1 = troubles cognitifs légers ; 2 =

troubles cognitifs modérés ; 3 = troubles cognitifs sévères) (120), la présence de troubles de la marche, de chutes, de troubles vésico-sphinctériens (e.g. urgenterie, troubles de la continence, dysurie), d'une constipation, d'hallucinations visuelles (définies par des hallucinations visuelles vraies, des illusions visuelles, des sensations de passages, une impression de présence), d'hallucinations concernant d'autres modalités sensorielles (acoustico-verbales, auditives, olfactives, gustatives), de troubles psycho-comportementaux (dépression, anxiété, irritabilité, apathie, psychorigidité, impulsivité/désinhibition), de fluctuations (cognitives ou de la vigilance ou l'association des deux, définies par l'interrogatoire du patient et des proches, ou constatées à l'examen clinique), de troubles du sommeil (définis par des arguments anamnestiques en faveur de TCSP ou d'une hypersomnie), une dysautonomie (définie par une hypotension orthostatique, ou des écoulements lacrymaux/une rhinorrhée, ou une alternance diarrhée-constipation), de troubles de la déglutition, de céphalées, d'une altération de l'état général (définie par une asthénie ou un amaigrissement ou une anorexie)

- Les IADL (instrumental activities of daily living) (121) sur un score total de 8, au cours de la première et de la dernière consultation
- L'examen clinique : les symptômes cardinaux du syndrome extrapyramidal (akinésie, rigidité plastique, tremblement de repos) selon le score UPDRS-III, une asymétrie du syndrome extrapyramidal, l'évaluation de la marche (lente, à petits pas, diminution du ballant des bras), un syndrome pyramidal, un syndrome cérébelleux, des troubles oculomoteurs, des éléments cliniques orientant vers une polyneuropathie

2. Données du bilan neuropsychologique

Nous avons étudié sur le bilan neuropsychologique :

- La mémoire épisodique verbale avec le RL/RI-16. Un profil d'amnésie hippocampique était retenu en cas de troubles du stockage et/ou de la consolidation, c'est-à-dire en cas de déficit du rappel total obtenu après indice, avec une perte d'information par rapport au rappel immédiat. En cas de doute d'interprétation, les données étaient revues auprès d'un neuropsychologue.
- Les fonctions exécutives avec les tests BREF, TMT-A, TMT-B, code
- Les fonctions instrumentales avec la recherche d'une atteinte des praxies gestuelles, des praxies visuospatiales, visuo-perceptives, visuo-constructrices étudiées par la batterie des praxies de Mahieux. Les troubles du langage ont aussi été recherchés en effectuant des tests de dénomination, de fluence littérale et de fluence sémantique

3. Données radiologiques

Nous avons évalué des données de l'imagerie cérébrale que nous avons comparé entre les différents groupes. Chaque image a été lue en aveugle du diagnostic, conjointement avec un neuroradiologue. Nous avons étudié les résultats de l'imagerie cérébrale morphologiquement en faisant une analyse visuelle qualitative de :

- L'atrophie néocorticale en précisant le lobe le plus atteint
- L'atrophie pariétale caractérisée par un score de Koedam ≥ 2 (122) (Figure 18)
- L'atrophie insulaire caractérisée par un score Baloglu ≥ 2 (123)
- L'atrophie hippocampique caractérisée par un score de Scheltens ≥ 2 (124) (Figure 19)

- La leucopathie de la substance blanche profonde (Figure 20) et périventriculaire (Figure 21) de stade 3 de Fazekas et la présence de lésions vasculaires au sein des noyaux gris centraux
- La présence d'anomalies en séquence de susceptibilité magnétique sur l'IRM

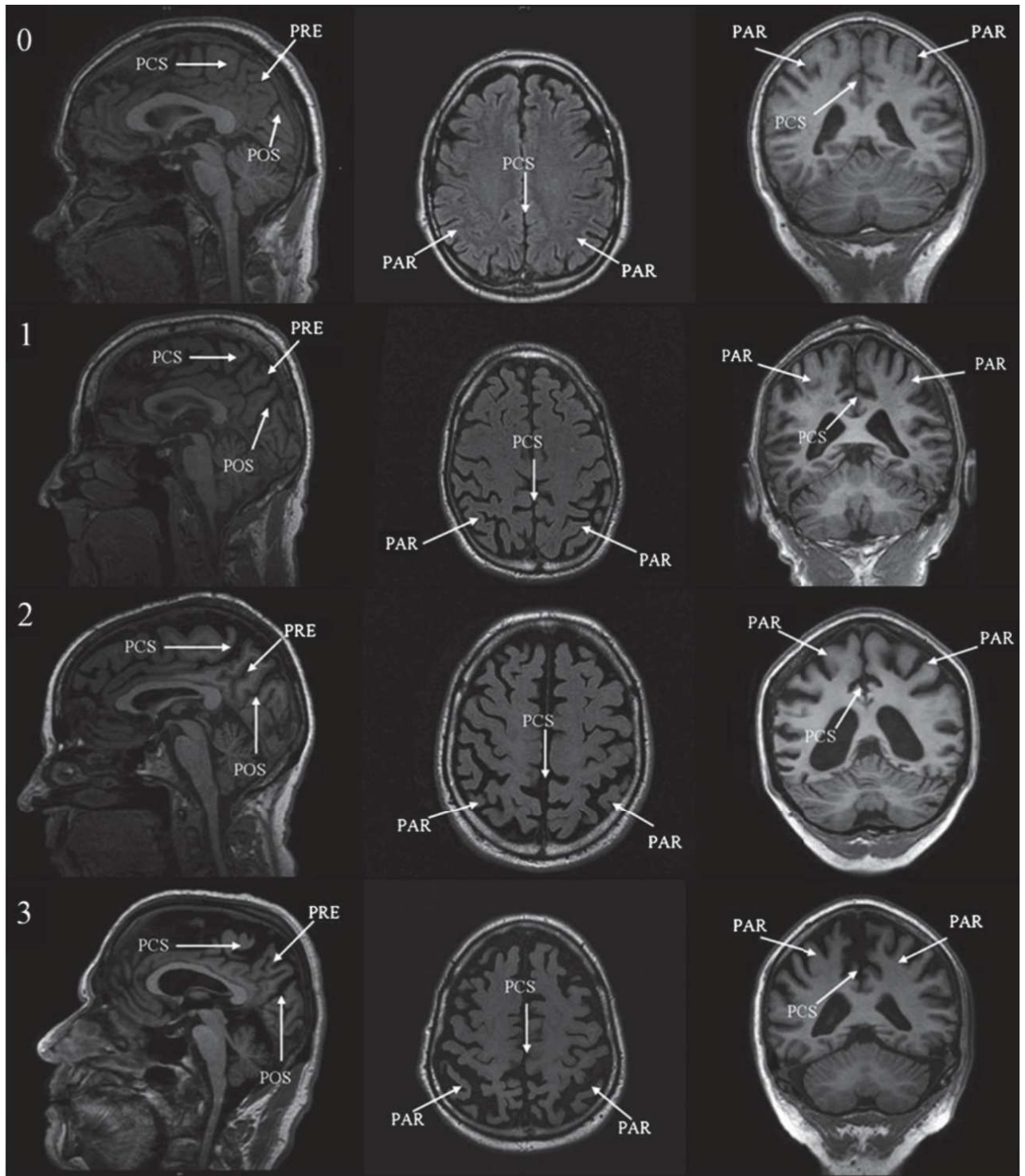


Figure 18 : Échelle de notation visuelle des régions cérébrales postérieures selon Koedam, en coupes sagittale, axiale et coronale. Cette échelle attribue un score de 0 en l'absence d'atrophie, un score de 1 devant une atrophie discrète, un score de 2 devant une atrophie modérée et un score de 3 devant une atrophie sévère. (122)

PCS = sillon cingulaire postérieur, POS = sillon pariéto-occipital, PRE = précunéus, PAR = lobe pariétal

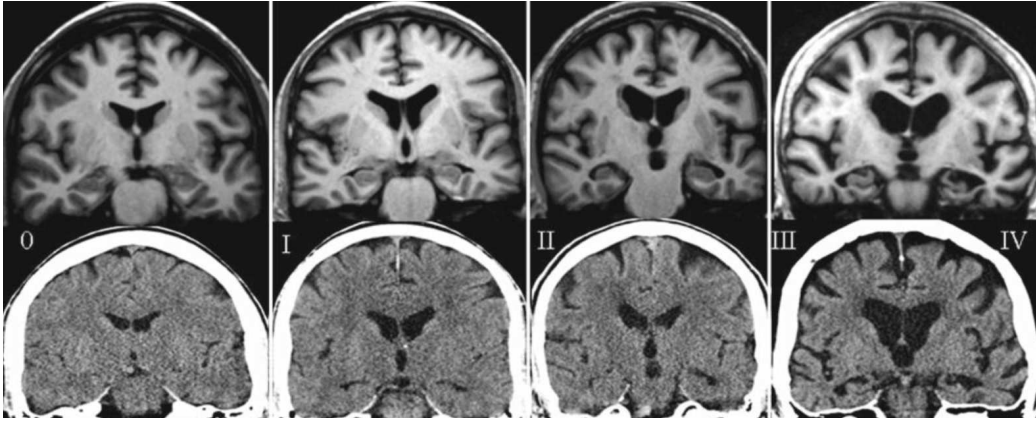


Figure 19 : Échelle de notation visuelle de l'atrophie temporo-médiale selon Scheltens en coupes coronales en IRM et en scanner (125)

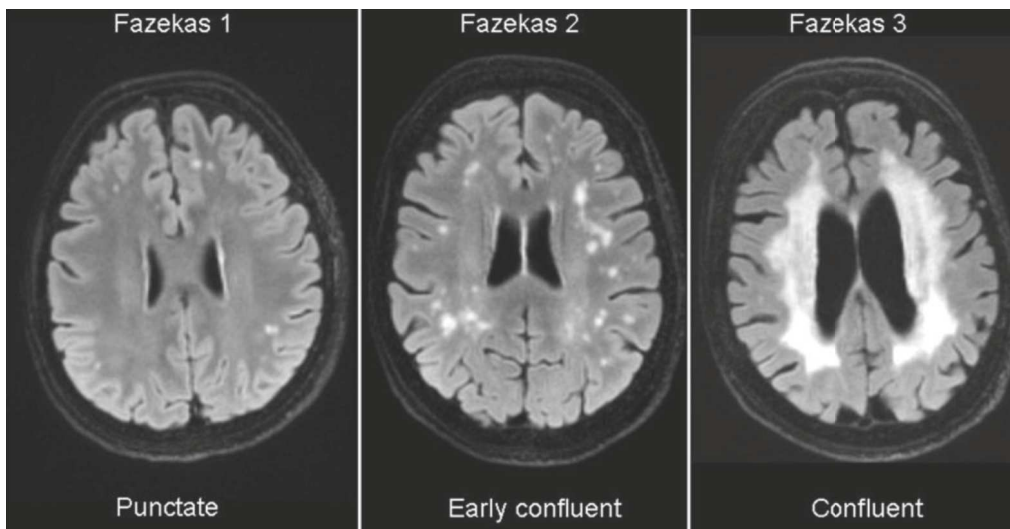


Figure 20 : Modifications au sein de la substance blanche profonde selon le score de Fazekas en IRM (125)

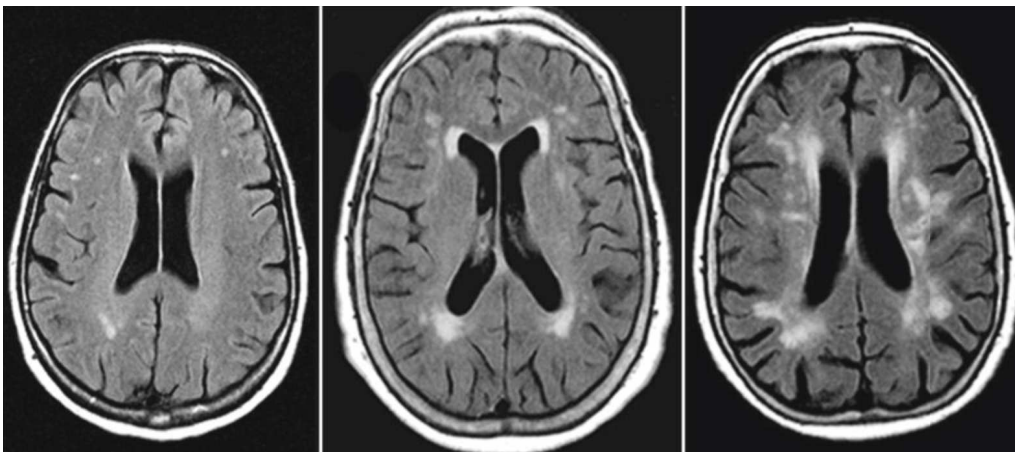


Figure 21 : Modifications au sein de la substance blanche périventriculaire selon le score de Fazekas (125)
Coupes axiales en séquence FLAIR, de gauche à droite : hypersignaux punctiformes (stade I de Fazekas), hypersignaux confluents de façon modérée (stade II de Fazekas), hypersignaux confluents de façon diffuse (stade III de Fazekas).

Et la mesure de :

- En coupe axiale :
 - L'index bi-frontal (rapport de la dilatation des cornes frontales des ventricules latéraux, au niveau du foramen interventriculaire de Monro / la largeur du parenchyme cérébral au même niveau) (Figure 22)
 - L'index d'Evans (3) (rapport de la dilatation des cornes frontales, au niveau du foramen interventriculaire de Monro / la largeur maximale du parenchyme cérébral au même niveau) (Figure 22)
 - L'index du carrefour pariéto-temporal (rapport de la dilatation des cornes temporales des ventricules latéraux, au niveau du foramen interventriculaire de Monro / la largeur du parenchyme cérébral au même niveau) (Figure 22)
 - L'index du carrefour pariéto-occipital (rapport de la dilatation des cornes occipitales des ventricules latéraux / la largeur du parenchyme cérébral au même niveau) (Figure 23)
 - La largeur du troisième ventricule (Figure 23)
 - La largeur du quatrième ventricule (Figure 24)
 - La largeur de la résorption transépendymaire

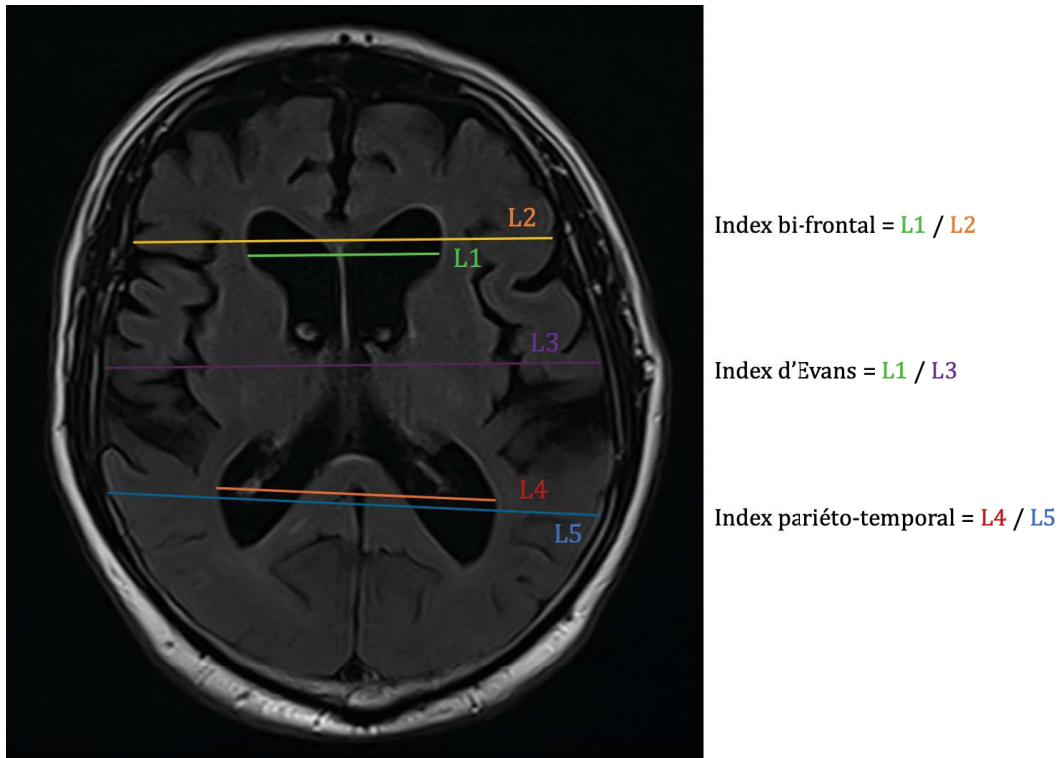


Figure 22 : Méthode d'évaluation des index bi-frontal, d'Evans et du carrefour pariéto-temporal, sur une IRM cérébrale, en coupe axiale, en séquence FLAIR

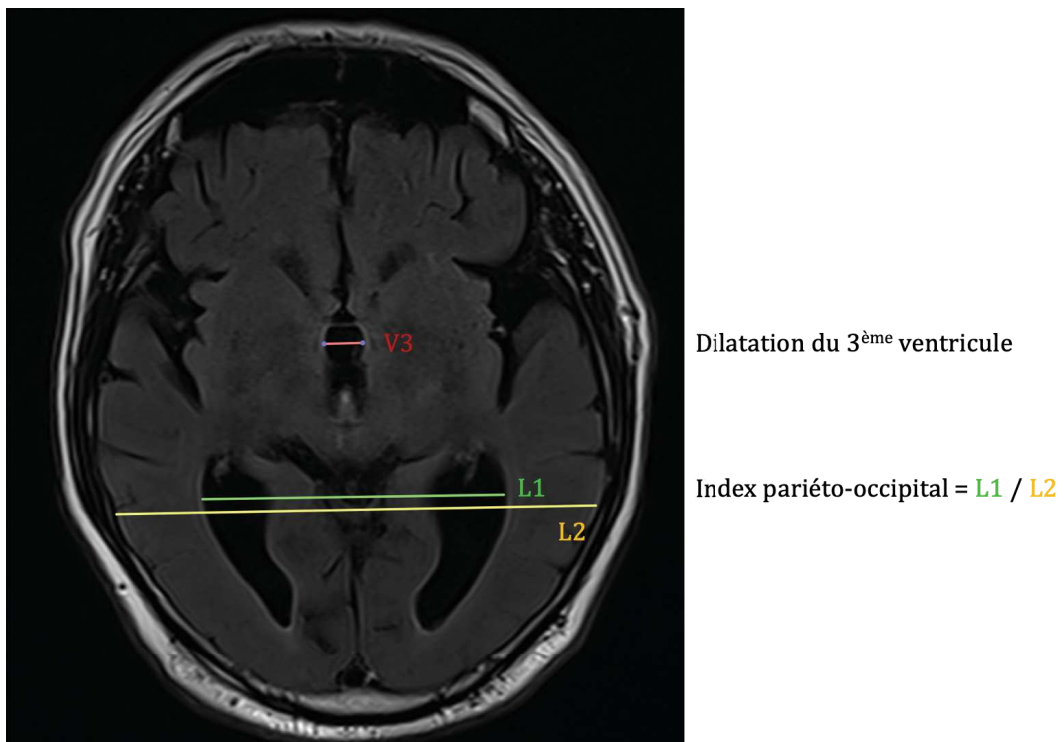
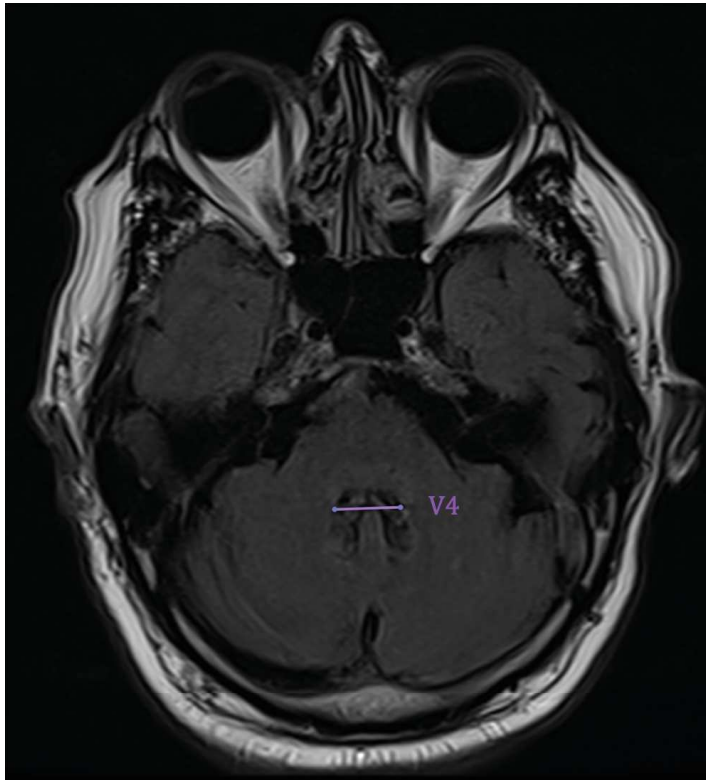


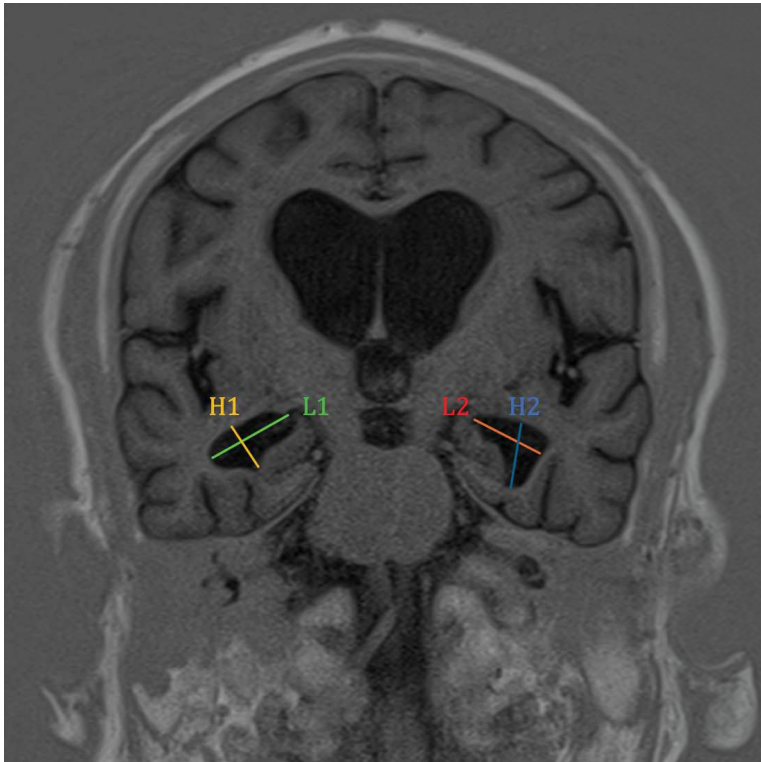
Figure 23 : Méthode d'évaluation de l'index du carrefour pariéto-occipital et de la dilatation du III^{ème} ventricule, sur une IRM cérébrale, en coupe axiale, en séquence FLAIR



Dilatation du 4^{ème} ventricule

Figure 24 : Méthode d'évaluation de la dilatation du IV^{ème} ventricule, sur une IRM cérébrale, en coupe axiale, en séquence FLAIR

- En coupe coronale :
 - La largeur et la hauteur de la dilatation des cornes temporales (Figure 25)
 - La dilatation des cornes frontales sur des coupes passant par la tête des noyaux caudés (Figure 26)
 - L'angulation du corps calleux en regard de la partie postérieure de la tête des noyaux caudés (Figure 27)



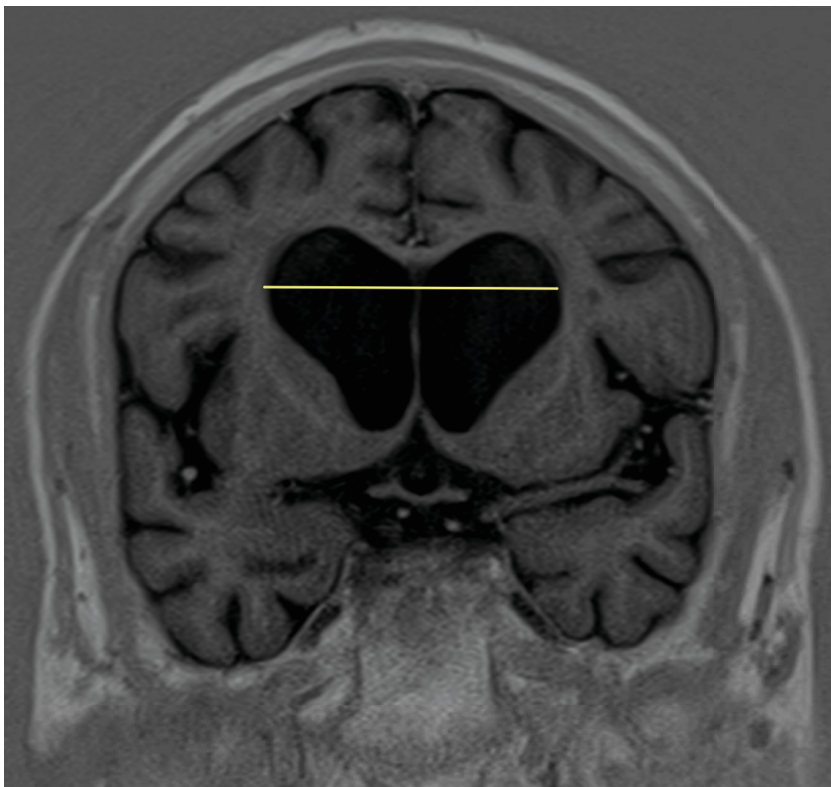
H1 = hauteur de la dilatation de la corne temporale droite

L1 = largeur de la dilatation de la corne temporale droite

H2 = hauteur de la dilatation de la corne temporale gauche

L2 = largeur de la dilatation de la corne temporale gauche

Figure 25 : Méthode d'évaluation de la hauteur et de la largeur de la dilatation des cornes temporales, sur une IRM cérébrale, en coupe coronale, en séquence T1



Dilatation des cornes frontales

Figure 26 : Méthode d'évaluation de la dilatation des cornes frontales, sur une IRM cérébrale, en coupe coronale, en séquence T1, en passant par la tête des noyaux caudés

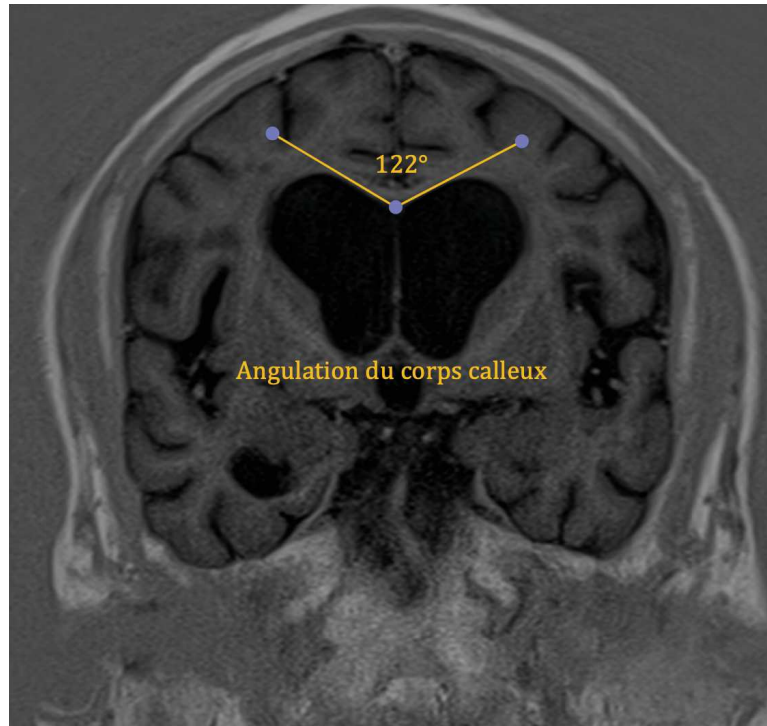


Figure 27 : Méthode d'évaluation de l'angulation du corps calleux sur une IRM cérébrale en coupe coronale, séquence T1, en passant par la partie postérieure de la tête des noyaux caudés

4. Données des examens complémentaires

Nous avons recueilli des données concernant :

- Les biomarqueurs de dégénérescence à la ponction lombaire comprenant : tau, phospho-tau, A β 42 et A β 40 dans une moindre mesure, ainsi que le ratio A β 42/phospho-tau. L'interprétation de ces biomarqueurs a été adaptée aux recommandations actuelles (126)(127)
- Les résultats de l'EEG : des ondes lentes ou des pointes transitoires dans les régions temporales
- Les résultats du DAT-scan : une réduction de fixation du transporteur de dopamine dans le *striatum* était considérée comme pathologique, qu'elle soit asymétrique ou non, selon les normes ajustées à l'âge

- Les résultats de l'oculographie : on considérait comme pathologique toute anomalie orientant vers une PSP, une DCB

III. Conception de l'étude

A. Critère d'évaluation principale

Chez les patients pour lesquels le diagnostic d'HPN a été initialement suspecté par les cliniciens, nous nous sommes basés sur les critères clinico-radiologique possibles de Mori et al. (3). Le diagnostic d'HPN probable a été retenu sur la bonne réponse aux PL soustractives ou à la dérivation ventriculaire (groupe HPN).

Pour le groupe où des diagnostics différentiels ont été retenus (groupe HPN-), nous avons utilisé les critères cliniques validés pour chaque affection :

- Dubois et al., 2014 (115) pour la maladie d'Alzheimer
- McKeith et al., 2017 (7) pour la MCL
- Rascovski et al., 2011 (116) pour la dégénérescence lobaire fronto-temporale
- Roman et al., 1993 (117) pour les troubles cognitifs vasculaires
- Höglinger et al., 2017 (119) pour la paralysie supranucléaire progressive

Les patients répondant à la fois aux critères d'HPN et à un diagnostic différentiel seront analysés séparément (HPN+).

B. Critère d'évaluation secondaire

Nous avons évalué les données cliniques, du bilan neuropsychologique, de l'imagerie cérébrale, que nous avons comparées entre les différents groupes : (i) HPN, patients pour lesquels le diagnostic d'HPN est retenu, (ii) HPN-, patients pour lesquels un diagnostic

différentiel est retenu, (iii) HPN+, patients pour lesquels l'association d'une HPN à une autre affection est retenue.

IV. Analyse statistique

Nous avons réalisé une analyse comparative de données cliniques, neuropsychologiques et radiologiques des groupes HPN et HPN-.

Une analyse descriptive en termes de pourcentages a permis de décrire la fréquence des différents diagnostics différentiels au sein du groupe HPN-. L'ensemble de ces informations a été intégré dans un tableau Microsoft Excel et analysé en utilisant le calcul des pourcentages, des écarts types, des médianes et moyennes. Les données qualitatives et quantitatives étaient comparées en analyse univariée avec le logiciel « p value ».

Nous avons utilisé :

- Un test paramétrique de Student pour les données quantitatives de distribution normale ou un test non paramétrique de Mann-Whitney pour les données non distribuées normalement
- Un test paramétrique de Khi2 pour les données qualitatives de distribution normale ou un test non paramétrique de Fisher pour les données non distribuées normalement

La significativité du p a été fixée à 0,05, pour un risque alpha à 5%.

La présence d'une double pathologie était trop rare pour inclure le groupe HPN+ dans les analyses statistiques. Ce groupe a fait l'objet d'une analyse descriptive.

V. Éthique

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de la faculté de Médecine de Strasbourg. Dans la mesure où il s'agissait d'une étude non interventionnelle rétrospective, n'impliquant pas de modification de la prise en charge du patient par rapport à la prise en charge usuelle, nous n'avons pas recueilli de consentement écrit des patients.

Résultats

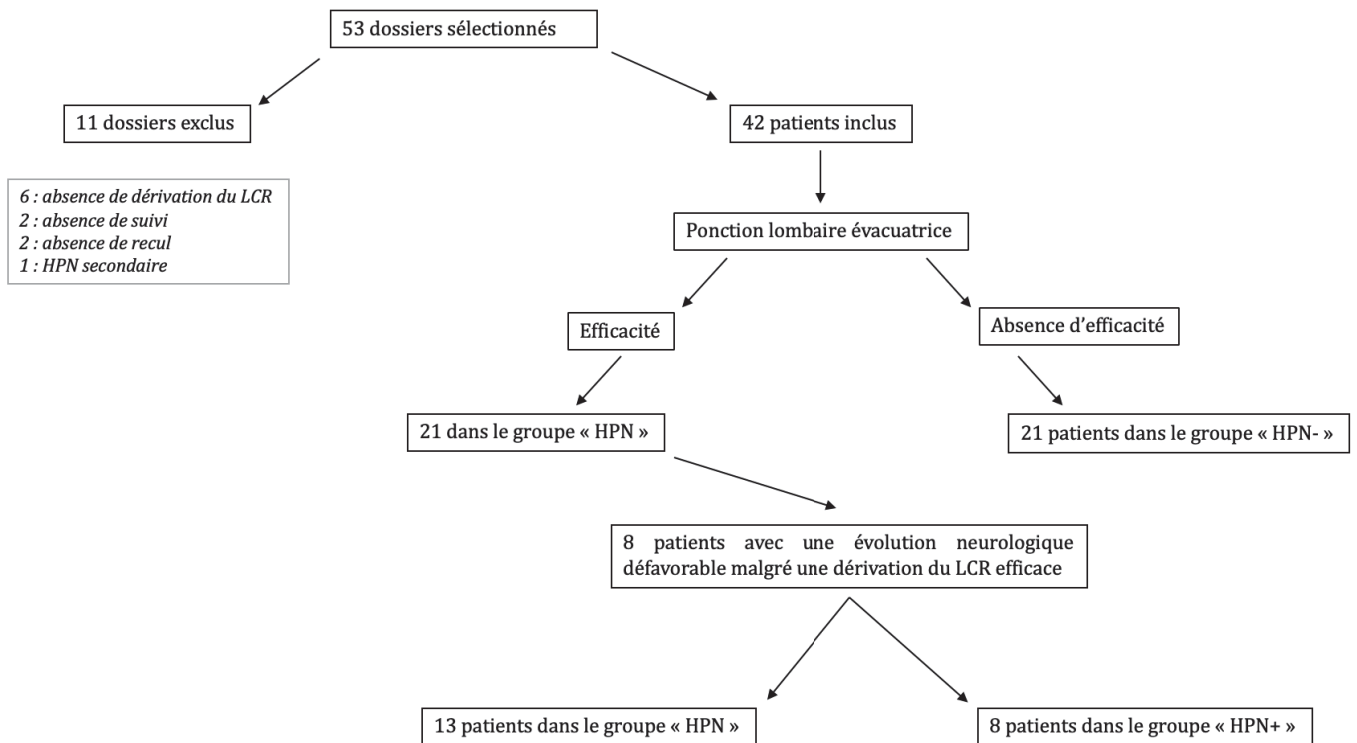


Figure 28 : Organigramme de la répartition des patients

Nous avons initialement sélectionné 53 dossiers après entretien direct ou par mail avec les différents praticiens impliqués dans la pathologie du mouvement, de la cognition et de gériatrie. Onze dossiers ont été exclus à cause de données manquantes :

- Six patients n'ont jamais bénéficié de ponction lombaire ou de geste de dérivation du LCR
- Deux patients n'ont pas bénéficié d'un suivi en consultation spécialisée
- Deux patients étaient au début de leur prise en charge. Nous n'avions pas de recul suffisant pour intégrer leurs données dans l'étude
- Un patient présentait des critères d'HPN secondaire sur sténose de l'aqueduc

Quarante-deux patients ont été inclus dans notre étude. Treize patients, qui répondaient favorablement aux PL soustractives, ont été classés dans le groupe « HPN ». Vingt et un

patients ont été classés dans le groupe « HPN- », quand la réponse n'était pas favorable ou non durable, sur les PL réitérées. Huit patients ont été classés dans le groupe « HPN+ », quand la réponse aux PL soustractives était favorable en début de suivi mais qu'une détérioration était observée par la suite (Figure 28).

Nous décrivons les données de la cohorte globale de patients et comparerons les données du groupe « HPN » au groupe « HPN- ». Nous étudierons en parallèle les données du groupe « HPN+ ».

I. Description de la cohorte globale

A. Données démographiques

Nous avons collecté les données de 42 patients, de septembre 2009 à décembre 2019. On retrouve une prédominance masculine avec 23 hommes (55%) et 19 femmes (45%), soit un sex-ratio d'un homme pour 0,83 femmes.

L'âge moyen au début des symptômes est de 71,9 ans ($\pm 6,63$), allant de 56 à 82 ans. Une différence significative de l'âge moyen au début des symptômes est présente entre les groupes HPN et HPN-, ceux du groupe HPN- étant significativement plus âgés que dans le groupe HPN ($p=0,048$).

On ne retrouve pas de différence significative sur le niveau socio-culturel, qui s'appuie sur le nombre d'années d'études à partir des classes élémentaires, entre les groupes.

Dans le groupe HPN, le MMSE moyen est à 24 au début du suivi. Il est de 24,4 pour le groupe HPN-, sans différence significative. Il est de 21,7 pour le groupe HPN+. Il n'y a pas non plus de différence significative concernant la MoCA entre les groupes, qui n'a été réalisée que sur un faible effectif (Tableau 1).

B. Antécédents et traitements au début de l'histoire clinique

L'ensemble des patients compte en moyenne 3,81 facteurs de risque cardiovasculaires parmi l'ensemble des facteurs de risque innés et acquis. Les patients présentent entre un et sept facteurs de risque. Dix-huit patients (43%) sont tabagiques ou ont eu une consommation tabagique active, vingt-six (62%) présentent une HTA, vingt-quatre (57%) une dyslipidémie, neuf (21%) un diabète et onze (26%) un syndrome d'apnée obstructif du sommeil. Neuf patients (21%) ont présenté un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire. Sept patients (17%) ont rapporté une prise quotidienne d'alcool d'une à trois unités.

Parmi les autres antécédents, on retient que sept patients (17%) ont présenté un traumatisme crânien léger, cinq (12%) des antécédents neurochirurgicaux (hernie discale, hématome sous-dural, macro-adénome hypophysaire) et aucun n'a eu de méningite.

Neuf patients (21%) ont un terrain ou des antécédents psychiatriques, vingt patients (48%) un antécédent rhumatologique (canal lombaire étroit, arthrose, ostéoporose, rupture de la coiffe des rotateurs) et treize patients (31%) un antécédent urologique (hypertrophie bénigne de prostate, cystopexie, ptose vésicale, prostatectomie).

Dix patients (24%) ont rapporté avoir des antécédents familiaux neurologiques.

Huit patients (19%) étaient traités par un traitement urologique (Silodosine, Permixon, Dutastéride, Solifénacine, Doxazosine) et treize (31%) par un traitement psychiatrique (Hydroxyzine, Fluoxétine, Paroxétine, Zolpidem, Alprazolam). Aucun des patients n'avait de traitement laxatif ou d'inhibiteur de l'acétylcholine-estérase (Tableau 2).

Tableau 1 : Données démographiques, niveau socio-culturel et efficacité cognitive globale

	Cohorte globale n = 42 (%)	HPN n = 13 (%)	HPN- n = 21 (%)	<i>P</i> <i>HPN vs HPN-</i>	HPN+ n = 8 (%)	<i>P</i> <i>HPN vs HPN+</i>
Genre						
Femme	19 (45)	8 (62)	11 (52)	0,6	4 (50)	0,67
Homme	23 (55)	5 (38)	10 (48)		4 (50)	
Age						
Moyenne	71,9	69,1	73,6	0,048*	71,8	0,21
Écart type	(6,63)	(±5,90)	(±6,45)		(±7,44)	
Années d'études						
Moyenne	10,9	11,1	11,9	0,51	7,40	0,17
Écart type	(4,97)	(±4,34)	(±5,29)		(±3,91)	
Évaluation cognitive						
MMSE	n = 33 23,8 (4,51)	24,0 (±5,69)	24,4 (±4,46)	0,98	21,7 (±3,20)	0,4
MOCA	n = 6 21,2 (3,76)	22,4 (±2,51)	15,0 (±-)	0,23	- (±-)	/

MMSE = Mini-mental state examination ; MoCA = Montreal cognitive assessment

Tableau 2 : Antécédents, facteurs de risque cardiovasculaires et traitements au début de la prise en charge

	Cohorte globale n = 42 (%)	HPN n = 13 (%)	HPN- n = 21 (%)	<i>P</i> <i>HPN vs HPN-</i>	HPN+ n = 8 (%)	<i>P</i> <i>HPN vs HPN+</i>
Antécédents						
AVC	9 (21)	2 (15)	6 (29)	0,8	1 (12)	1
HTA	26 (62)	7 (54)	12 (57)	0,85	7 (88)	0,17
Dyslipidémie	24 (57)	6 (46)	12 (57)	0,53	6 (75)	0,37
Diabète	9 (21)	3 (23)	3 (14)	0,65	3 (38)	0,63
Tabagisme	18 (43)	5 (38)	9 (43)	0,8	4 (50)	0,67
SAOS	11 (26)	4 (31)	3 (14)	0,39	4 (50)	0,65
Traumatisme crânien	7 (17)	2 (15)	3 (14)	1	2 (25)	0,62
Méningite	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1	0 (0)	1
Neurochirurgicaux	5 (12)	2 (15)	1 (4,8)	0,54	2 (25)	0,62
Psychiatriques	9 (21)	2 (15)	7 (33)	0,43	0 (0)	0,5
Rhumatologiques	20 (48)	6 (46)	9 (43)	0,85	5 (62)	0,66
Urologiques	13 (31)	5 (38)	4 (19)	0,25	4 (50)	0,67
OH	7 (17)	1 (7,7)	5 (24)	0,37	1 (12)	1
Familiaux neurologiques	10 (24)	3 (23)	5 (24)	1	2 (25)	1
Facteurs de risque cardiovasculaires						
Moyenne	3,81	3,62	3,62	0,88	4,62	0,18
Écart type	(1,67)	(±1,80)	(±1,63)		(±1,51)	
Traitements initiaux						
Urologiques	8 (19)	1 (7,7)	3 (14)	1	4 (50)	0,047*
Laxatifs	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1	0 (0)	1
Psychiatriques	13 (31)	2 (15)	8 (38)	0,25	3 (38)	0,33
Inhibiteur de l'AchE	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1	0 (0)	1

AVC = accident vasculaire cérébral ; HTA = hypertension artérielle ; SAOS = syndrome d'apnées obstructif du sommeil ; OH = consommation éthylique ; AchE = acétylcholine-estérase

C. Symptômes et examen clinique

1. Au cours de la première consultation

a. Anamnèse

Lors de la première consultation, il existe une différence significative quant au motif de consultation « troubles de la marche » et « troubles cognitifs » entre les groupes HPN et

HPN- ($p < 0,01$). « Troubles de la marche » est un motif de consultation systématique pour les patients du groupe HPN, alors qu'il s'agit du motif de consultation pour onze patients (52%) du groupe HPN- et cinq patients (62%) du groupe HPN+. Le motif de consultation « troubles cognitifs » est retrouvé chez seulement deux patients (15%) du groupe HPN, alors qu'il concerne treize patients (62%) du groupe HPN- et sept patients (88%) du groupe HPN+ ($p < 0,01$ dans les deux cas).

Aucune différence significative n'est retrouvée pour les motifs de consultation « troubles psychiatriques » et « troubles urinaires ». « Troubles urinaires » est un motif de consultation plus souvent retrouvé dans le groupe HPN+, où il concerne quatre patients (50%), alors qu'il n'est retrouvé que pour deux patients (15%) du groupe HPN et n'est pas représenté dans le groupe HPN-. On note que « les troubles psychiatriques » est un motif de consultation pour un patient (4,8%) du groupe HPN- et un patient (12%) du groupe HPN+ alors qu'il n'est jamais retrouvé pour les patients du groupe HPN.

Au cours de l'anamnèse initiale, les troubles du sommeil sont plus fréquents, de façon significative, dans le groupe HPN- (48% versus 7,7% dans le groupe HPN, $p = 0,02$). Dans ce groupe, cinq patients présentent des arguments pour des TCSP et cinq pour une hypersomnie. Il en est de même pour les fluctuations (62% dans le groupe HPN- versus 7,7% dans le groupe HPN, $p < 0,01$).

Il n'existe pas de différence significative entre les groupes sur les stades de troubles cognitifs selon le score CDR, lors de la première consultation.

Les IADL sont en revanche significativement plus élevées pour le groupe HPN, avec une moyenne de 7,54 ($\pm 0,967$), comparativement au groupe HPN-, pour lequel la moyenne est de 5,70 ($\pm 2,20$) ($p < 0,01$) (Tableau 3).

Tableau 3 : Motif de consultation, anamnèse et IADL au cours de la première consultation

	Cohorte globale n = 42 (%)	HPN n = 13 (%)	HPN- n = 21 (%)	<i>P</i> <i>HPN vs HPN-</i>	HPN+ n = 8 (%)	<i>P</i> <i>HPN vs HPN+</i>
Motif de consultation						
Troubles de la marche	29 (69)	13 (100)	11 (52)	< 0,01**	5 (62)	0,042*
Troubles cognitifs	22 (52)	2 (15)	13 (62)	< 0,01**	7 (88)	< 0,01**
Troubles urinaires	6 (14)	2 (15)	0 (0)	< 0,14	4 (50)	0,15
Troubles psychiatriques	2 (4,8)	0 (0)	1 (4,8)	1	1 (12)	0,38
Anamnèse						
Plainte cognitive personnelle	19 (45)	4 (31)	10 (48)	0,33	5 (62)	0,2
Troubles cognitifs rapportés par l'entourage	20 (48)	3 (23)	13 (62)	0,028*	4 (50)	0,35
Stade : troubles cognitifs	n = 41				n = 7	
Moyenne (Écart-type)	0,878 (0,731)	0,538 (±0,594)	0,905 (±0,625)	0,051	1,43 (±0,976)	0,033*
Troubles de la marche	37 (88)	13 (100)	16 (76)	0,13	8 (100)	/
Chutes	20 (48)	5 (38)	9 (43)	0,8	6 (75)	0,18
TVS	25 (60)	10 (77)	10 (48)	0,092	5 (62)	0,63
Constipation	4 (9,5)	1 (7,7)	3 (14)	1	0 (0)	1
Troubles du sommeil	12 (29)	1 (7,7)	10 (48)	0,024*	1 (12)	1
Fluctuations	17 (40)	1 (7,7)	13 (62)	< 0,01**	3 (38)	0,25
TPC	17 (40)	3 (23)	12 (57)	0,052	2 (25)	1
Hallucinations visuelles	7 (17)	1 (7,7)	5 (24)	0,37	1 (12)	1
Hallucinations autres	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/	0 (0)	/
Dysautonomie	6 (14)	0 (0)	4 (19)	0,14	2 (25)	0,13
Troubles de la déglutition	1 (2,4)	1 (7,7)	0 (0)	0,38	0 (0)	1
AEG	8 (19)	1 (7,7)	4 (19)	0,63	3 (38)	0,25
Céphalées	6 (14)	1 (7,7)	5 (24)	0,37	0 (0)	1
IADL						
Moyenne (écart-type)	6,13 (2,24)	7,54 (±0,967)	5,70 (±2,20)	< 0,01**	4,20 (±2,95)	< 0,01**

TVS = troubles vésico-sphinctériens ; TPC = troubles psycho-comportementaux ; AEG = altération de l'état général ; IADL = instrumental activities of daily living ; Stade : troubles cognitifs = stade des troubles cognitifs selon le score CDR

b. Examen physique

A l'examen physique neurologique lors de la première consultation, seule une asymétrie du syndrome extrapyramidal est significative entre les groupes (57% dans le groupe HPN- vs 17% dans le groupe HPN, $p=0,024$).

Une bradykinésie ou une rigidité extrapyramidale à l'examen physique ont tendance à être plus fréquentes dans le groupe HPN- (81% et 67% respectivement vs 42% et 33% dans le groupe HPN), sans que leurs valeurs ne soient significatives ($p=0,052$ et $p=0,064$) (Tableau 4).

Tableau 4 : Examen physique au cours de la première consultation

	Cohorte globale n = 42 (%)	HPN n = 13 (%)	HPN- n = 21 (%)	<i>P</i> <i>HPN vs HPN-</i>	HPN+ n = 8 (%)	<i>P</i> <i>HPN vs HPN+</i>
Syndrome extrapyramidal						
Bradykinésie	26/40 (65)	5/12 (42)	17 (81)	0,052	4/7 (57)	0,65
Rigidité plastique	21/40 (52)	4/12 (33)	14 (67)	0,064	3/7 (43)	1
Tremblement de repos	2/40 (5)	0/12 (0)	2 (9,5)	0,52	0/7 (0)	1
Asymétrie	16/40 (40)	2/12 (17)	12 (57)	0,024*	2/7 (29)	0,6
Sd extrapyramidal segmentaire	20/40 (50)	4/12 (33)	13 (62)	0,11	3/7 (43)	1
Troubles de la marche						
Lenteur	33 (79)	10 (77)	16 (76)	1	7 (88)	1
Perte du ballant	9 (21)	2 (15)	5 (24)	0,68	2 (25)	0,62
Petits pas	18 (43)	8 (62)	8 (38)	0,18	2 (25)	0,18
Autres éléments neurologiques						
Syndrome pyramidal	8 (20)	4 (33)	2 (9,5)	0,16	2 (29)	1
Syndrome cérébelleux	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1	0 (0)	1
Polyneuropathie	16 (40)	3 (25)	10 (48)	0,28	3 (43)	0,62
Oculomotricité	2/41 (5)	0 (0)	1 (4,8)	1	1/7 (14)	0,37

Sd extrapyramidal segmentaire = syndrome extrapyramidal segmentaire

2. Au cours du suivi

a. Anamnèse

Les patients du groupe HPN- ont été suivis sur une durée significativement plus importante que les patients du groupe HPN (55,4 ($\pm 29,5$) mois vs 31,5 ($\pm 29,5$) mois, $p=0,017$).

Lors de la dernière consultation de suivi, au cours de l'anamnèse, les troubles cognitifs sont plus fréquemment rapportés par l'entourage, de façon significative, pour le groupe HPN- (90% vs 27% dans le groupe HPN, $p<0,001$). Il existe une différence significative sur le stade des troubles cognitifs entre les groupes. La moyenne du groupe HPN- est de 1,88 ($\pm 0,913$) selon l'échelle CDR, alors qu'elle n'est que de 0,73 ($\pm 0,847$) dans le groupe HPN au cours du suivi ($p<0,01$).

A l'inverse, les troubles de la marche sont présents pour l'ensemble des patients au cours du suivi. Les chutes surviennent cependant plus souvent dans le groupe HPN- (90% vs 27% dans le groupe HPN, $p<0,001$). Les troubles du sommeil sont toujours significativement plus fréquents dans le groupe HPN- (90% vs 0% dans le groupe HPN, $p<0,001$), tout comme les fluctuations (100% vs 18% dans le groupe HPN, $p<0,001$), les troubles psycho-comportementaux (90% vs 9,1% dans le groupe HPN, $p<0,001$) et les hallucinations visuelles (57% vs 0% dans le groupe HPN, $p<0,001$). Il existe également une différence plus marquée quant à l'état général des patients entre les différents groupes. L'altération de l'état général est plus fréquente dans le groupe HPN- (33% vs 0% dans le groupe HPN, $p=0,028$).

Les IADL sont plus élevées de façon significative pour le groupe HPN (8,00 de moyenne) par rapport au groupe HPN- (1,65 de moyenne) (Tableau 5).

Tableau 5 : Anamnèse et IADL au cours du suivi

	Cohorte globale n = / (%)	HPN n = 13 (%)	HPN- n = 21 (%)	P HPN vs HPN-	HPN+ n = 8 (%)	P HPN vs HPN+
Intervalle de temps						
Moyenne (mois) Écart-type	46,2 (29,4)	31,5 (±29,5)	55,4 (±29,5)	0,017*	44,2 (±21,5)	0,23
Anamnèse						
Plainte cognitive personnelle	21/40 (52)	4/11 (36)	11 (52)	0,28	6 (75)	0,17
Troubles cognitifs rapportés par l'entourage	28/40 (70)	3/11 (27)	19 (90)	<0,001**	6 (75)	0,07
Stade : troubles cognitifs		n = 11			n = 4	
Moyenne (Écart-type)	1,88 (±0,973)	0,727 (±0,847)	1,88 (±0,973)	<0,01**	2,25 (±0,957)	0,023*
Troubles de la marche	42 (100)	13 (100)	21 (100)	1	8 (100)	1
Chutes	27/40 (68)	3/11 (27)	19 (90)	<0,001**	5 (62)	0,18
TVS	29/39 (74)	8/11 (73)	15/20 (75)	1	6 (75)	1
Constipation	11/39 (28)	1/11 (9,1)	8/20 (40)	0,2	2 (25)	0,55
Troubles du sommeil	23/41 (56)	0/12 (0)	19 (90)	<0,001**	4 (50)	0,014*
Fluctuations	27/40 (68)	2/11 (18)	21 (100)	<0,001**	4 (50)	0,32
TPC	25/40 (62)	1/11 (9,1)	19 (90)	<0,001**	5 (62)	0,041
Hallucinations visuelles	13/40 (32)	0 (0)	12 (57)	<0,001**	1 (12)	0,42
Hallucinations autres	3/39 (7,7)	0/11 (0)	2 (9,5)	0,53	1/7 (14)	0,39
Dysautonomie	6/42 (14)	0 (0)	4 (19)	0,21	2 (25)	0,058
Troubles de la déglutition	6/40 (15)	0/11 (0)	4 (19)	0,25	2 (25)	0,16
AEG	11/39 (28)	0/10 (0)	7 (33)	0,028*	4 (50)	0,023*
Céphalées	3/40 (7,5)	1/11 (9,1)	0 (0)	0,054	2 (25)	0,55
IADL				<0,01**		0,02*
Moyenne (écart-type)	2,46 (2,80)	8,00 (±0)	1,65 (±1,79)		1,00 (±1,41)	

TVS = troubles vésico-sphinctériens ; TPC = troubles psycho-comportementaux ; AEG = altération de l'état général ; stade : troubles cognitifs = stade des troubles cognitifs selon l'échelle CDR ; IADL = instrumental activities of daily living

b. Examen physique

Il existe une différence significative sur la présence d'une bradykinésie (95% dans le groupe HPN- vs 50% dans le groupe HPN, p=0,013) et sur la rigidité extrapyramidale

(86% dans le groupe HPN- vs 38% dans le groupe HPN, $p=0,019$) entre les groupes. Un syndrome extrapyramidal segmentaire est significativement plus souvent retrouvé dans le groupe HPN- (86% vs 44% dans le groupe HPN, $p=0,032$) (Tableau 6).

Tableau 6 : Examen physique au cours du suivi

	Cohorte globale n = 42 (%)	HPN n = 13 (%)	HPN- n = 21 (%)	<i>P</i> <i>HPN vs HPN-</i>	HPN+ n = 8 (%)	<i>P</i> <i>HPN vs HPN+</i>
Syndrome extrapyramidal						
Bradykinésie	28/36 (78)	4/8 (50)	20 (95)	0,013*	4/7 (57)	1
Rigidité extrapyramidale	25/36 (69)	3/8 (38)	18 (86)	0,019*	4/7 (57)	0,62
Tremblement de repos	7/36 (19)	0/8 (0)	6 (29)	0,15	1/7 (14)	0,47
Asymétrie	19/36 (53)	2/8 (25)	14 (67)	0,092	3/7 (43)	0,61
Sd extrapyramidal segmentaire	26/37 (70)	4/9 (44)	18 (86)	0,032*	4/7 (57)	1
Troubles de la marche						
Petits pas	17/33 (52)	6/9 (67)	7/17 (41)	0,53	4/7 (57)	1
Impossibilité de marcher	4/37 (11)	0/9 (0)	4 (19)	0,36	0/7 (0)	/
Autres éléments neurologiques						
Syndrome pyramidal	7/36 (19)	3 /8(38)	2 (9,5)	0,14	2/7 (29)	1
Syndrome cérébelleux	2/36 (5,6)	1/8 (12)	1 (4,8)	0,67	0/7 (0)	1
Polyneuropathie	19/36 (53)	2/8 (25)	12 (57)	0,2	5/7 (71)	0,13
Oculomotricité	5/36 (14)	1/8 (12)	2 (9,5)	0,36	2/7 (29)	0,57

Sd extrapyramidal segmentaire = syndrome extrapyramidal segmentaire

II. Comparaison des données du bilan neuropsychologique

A. Au cours de la première consultation

Aucune différence significative n'est observée sur le bilan neuropsychologique au début du suivi des patients, entre les différents groupes, à la fois sur les fonctions mnésiques mais aussi instrumentales et exécutives (Tableau 7).

Tableau 7 : Bilan neuropsychologique initial

	Cohorte globale n = 42 (%)	HPN n = 13 (%)	HPN- n = 21 (%)	<i>P</i> <i>HPN vs HPN-</i>	HPN+ n = 8 (%)	<i>P</i> <i>HPN vs HPN+</i>
Fonctions mnésiques						
RLRI-16						
Troubles de l'encodage	17/31 (55)	4/7 (57)	9/19 (47)	1	4/5 (80)	0,58
Troubles du stockage	20/29 (69)	4/7 (57)	11/18 (61)	1	4/4 (100)	0,24
Troubles de la récupération	26/29 (90)	6/7 (86)	16/18 (89)	1	4/4 (100)	1
Syndrome hippocampique	9/31 (29)	1 (17)	5 (24)	1	3/4 (75)	0,19
Fonctions instrumentales						
Atteinte postérieure	16/31 (52)	3/6 (50)	9/20 (45)	1	4/5 (80)	0,55
Apraxie gestuelle	11/31 (35)	1/6 (17)	7/20 (35)	0,63	3/5 (60)	0,24
Troubles visuo-constructifs	15/32 (47)	2/7 (29)	10/20 (50)	0,41	3/5 (60)	0,56
Troubles visuo-perceptifs	6/30 (20)	0/20 (0)	4/20 (20)	0,54	2/4 (50)	0,13
Troubles visuo-spatiaux	10/30 (33)	2/6 (33)	6/20 (30)	1	2/4 (50)	1
Troubles du langage	13/29 (45)	2/6 (33)	8/19 (42)	1	3/4 (75)	0,52
Fonctions exécutives						
Trouble dysexécutif	34/35 (97)	7/8 (88)	18/20 (90)	1	4/5 (80)	1
BREF	n = 26					
Moyenne (écart-type)	12,0 (3,91)	12,0 (±5,89)	12,4 (±3,01)	0,96	10,8 (±5,12)	0,52
Code	n = 9					
Moyenne (écart-type)	6,33 (2,92)	4,50 (±0,707)	7,00 (±3,41)	0,5	6,00 (±)	0,67
TMT-A	15/27 (56)	3/6 (50)	10/17 (59)	1	2/4 (50)	1
TMT-B	18/22 (82)	4/5 (80)	11/14 (79)	1	3/3 (100)	1

BREF = batterie rapide d'efficacité frontale ; TMT = Trails making test

B. Au cours du suivi

Comparativement au MMSE initial, on n'observe pas de différence significative sur la perte de points au cours du suivi entre les groupes. On note tout de même une perte de 7,39 (±5,45) points en moyenne dans le groupe HPN-, alors qu'elle n'est que de 4,80 (±7,82) dans le groupe HPN (p=0,2).

De façon significative, on retrouve que l'atteinte postérieure est présente pour la majorité des patients du groupe HPN- (67%), alors qu'elle n'est pas retrouvée chez les patients du groupe HPN ($p=0,033$). Il en est de même pour les troubles visuo-spatiaux qui sont retrouvés chez 67% des patients du groupe HPN- contre aucun du groupe HPN ($p=0,033$). En revanche, il n'existe pas de différence significative concernant les fonctions mnésiques ou exécutives entre les groupes (Tableau 8).

Tableau 8 : Bilan neuropsychologique au cours du suivi

	Cohorte globale n = 42 (%)	HPN n = 13 (%)	HPN- n = 21 (%)	<i>P</i> <i>HPN vs HPN-</i>	HPN+ n = 8 (%)	<i>P</i> <i>HPN vs HPN+</i>
Évaluation cognitive						
MMSE	n = 30 17,9 (6,75)	22,8 (±7,53)	17,1 (±6,59)	0,094	16,2 (±5,71)	0,12
Différence entre MMSE initial et suivi	n = 27 6,48 (5,71)	n = 5 4,80 (±7,82)	n = 18 7,39 (±5,45)	0,2	n = 4 4,50 (±4,20)	0,61
Fonctions mnésiques						
RLRI-16						
Troubles de l'encodage	10/16 (63)	1/4 (25)	6/9 (67)	0,27	3/3 (100)	0,14
Troubles du stockage	9/15 (60)	1/4 (25)	6/9 (67)	0,27	2/2 (100)	0,4
Troubles de la récupération	11/12 (92)	4/4 (100)	7/8 (88)	1	/	/
Syndrome hippocampique	10/25 (40)	1/5 (20)	6/16 (38)	0,62	3/4 (75)	0,21
Fonctions instrumentales						
Atteinte postérieure	13/24 (54)	0/5 (0)	10/15 (67)	0,033*	3/4 (75)	0,048*
Apraxie gestuelle	11/23 (48)	0/4 (0)	8/15 (53)	0,1	3/4 (75)	0,14
Troubles visuo-constructifs	10/24 (42)	0/4 (0)	7/16 (44)	0,25	3/4 (75)	0,14
Troubles visuo-perceptifs	11/25 (44)	0/4 (0)	9/18 (50)	0,11	2/3 (67)	0,14
Troubles visuo-spatiaux	12/22 (55)	0/4 (0)	10/15 (67)	0,033*	2/3 (67)	0,14
Troubles du langage	13/29 (45)	2/6 (33)	8/19 (42)	0,063	2/2 (100)	0,4
Fonctions exécutives						
Trouble dysexécutif	32/32 (100)	7/7 (100)	20/20 (100)	1	5/5 (100)	1
BREF	n = 18 10,7 (4,06)	8,00 (±)	10,6 (±3,71)	0,38	11,5 (±5,92)	0,8
Code	n = 6 6,00 (2,58)	- (±)	6,00 (±2,83)	/	6,00 (±)	/
TMT-A	11/17 (65)	3/5 (60)	6/10 (60)	1	2/2 (100)	1
TMT-B	12/13 (92)	3 (100)	8/9 (89)	1	1/1 (100)	1

BREF = batterie rapide d'efficacité frontale ; TMT = Trails making test

III. Comparaison des données des examens paracliniques

A. Données de l'imagerie morphologique

Sur l'évaluation globale, en comparant les lobes les plus atteints, une atrophie néocorticale à prédominance pariétale est présente uniquement chez certains patients du groupe HPN-, sans qu'il n'apparaisse de différence significative entre les groupes. C'est dans le groupe HPN, qu'il existe une atrophie néocorticale à prédominance temporale significativement plus fréquente que dans le groupe HPN- (92 vs 48%, $p = 0,011$).

La région pariétale apparaît significativement plus atrophiée, en considérant un score de Koedam ≥ 2 , dans le groupe HPN- (71% vs 31% dans le groupe HPN, $p = 0,02$). Les autres régions, insulaire et hippocampique, n'apparaissent pas significativement plus atrophiées dans un groupe que dans l'autre (i.e. stade d'atrophie hippocampique selon Scheltens, stades d'atrophie insulaire selon Baloglu) (Tableau 9).

Tableau 9 : Atrophie corticale sur l'imagerie cérébrale, à l'aide d'une évaluation qualitative globale visant à déterminer la prédominance lobaire (partie supérieure) et à l'aide d'une évaluation quantitative (partie inférieure)

	Cohorte globale n = 42 (%)	HPN n = 13 (%)	HPN- n = 21 (%)	<i>P</i> <i>HPN vs HPN-</i>	HPN+ n = 8 (%)	<i>P</i> <i>HPN vs HPN+</i>
Atrophie néocorticale (prédominance lobaire)						
Frontale	8 (19)	1 (7,7)	7 (33)	0,12	0 (0)	1
Pariétale	4 (9,5)	0 (0)	4 (19)	0,14	0 (0)	/
Temporale	30 (71)	12 (92)	10 (48)	0,011*	8 (100)	1
Évaluation quantitative de l'atrophie						
Atrophie hippocampique	41 (98)	13 (100)	20 (95)	1	8 (100)	1
Atrophie insulaire	40 (95)	12 (92)	20 (95)	1	8 (100)	1
Atrophie pariétale	23 (55)	4 (31)	15 (71)	0,02*	4 (50)	0,65

Il n'existe pas de différence significative entre les groupes HPN et HPN- concernant les lésions vasculaires, que ce soit pour la présence de lésions vasculaires au sein des noyaux gris centraux ou la présence d'une leucopathie de stade III de Fazekas au sein de la substance blanche périventriculaire, de la substance profonde à l'IRM cérébrale, ou au scanner. Le score moyen de Fazekas n'est pas significativement plus élevé dans un groupe que dans l'autre ($p=0,62$) (Tableau 10).

Tableau 10 : Leucopathie et lésions vasculaires sur l'imagerie cérébrale

	Cohorte globale n = 42 (%)	HPN n = 13 (%)	HPN- n = 21 (%)	<i>P</i> <i>HPN vs HPN-</i>	HPN+ n = 8 (%)	<i>P</i> <i>HPN vs HPN+</i>
En IRM						
Stade III de Fazekas						
Substance blanche périventriculaire	2/27 (7,4)	0/10 (0)	2/13 (15)	0,49	0/4 (0)	1
Substance blanche profonde	0/27 (0)	0/10 (0)	0/13 (0)	1	0/4 (0)	1
Au scanner						
Stade III de Fazekas	6/14 (43)	0/3 (0)	5/8 (62)	0,18	1/3 (33)	1
Score de Fazekas Moyenne (écart-type)	1,68 (1,06)	1,67 ($\pm 0,985$)	1,81 ($\pm 1,12$)	0,62	1,38 ($\pm 1,06$)	0,54
Lésion vasculaire des Noyaux gris centraux	5 (12)	2 (15)	2 (10)	1	1 (12)	1

L'angulation du corps calleux, en coupes coronales, est significativement moins importante pour le groupe HPN que pour le groupe HPN- ($p<0,01$) (Tableau 11). Un angle

inférieur à 104° est en faveur d'une HPN, avec une sensibilité de 77% et une spécificité de 85% (Figure 29).

La dilatation du quatrième ventricule, en coupes axiales, est plus importante, de façon significative, pour le groupe HPN que pour le groupe HPN- ($p < 0,01$) (Tableau 11). Une dilatation supérieure à 17 mm est en faveur d'une HPN, avec une sensibilité de 92% et une spécificité de 62% (Figure 30).

Tableau 11 : Données radiologiques quantitatives

	Cohorte globale n = 42 (%)	HPN n = 13 (%)	HPN- n = 21 (%)	<i>P</i> <i>HPN vs HPN-</i>	HPN+ n = 8 (%)	<i>P</i> <i>HPN vs HPN+</i>
Index						
Evans (Écart-type)	0,372 (0,0542)	0,388 (±0,0678)	0,365 (±0,0502)	0,39	0,364 (±0,0378)	0,61
Bi-frontal (Écart-type)	0,428 (0,0567)	0,435 (±0,0660)	0,427 (±0,0569)	0,86	0,420 (±0,0441)	0,72
Pariéto-occipital (Écart-type)	0,633 (0,0522)	0,638 (±0,0438)	0,642 (±0,0495)	0,85	0,603 (±0,0658)	0,24
Pariéto-temporal (Écart-type)	0,544 (0,0741)	0,562 (±0,0661)	0,549 (±0,0668)	0,99	0,503 (±0,0968)	0,23
Dilatation ventriculaire						
Dilatation de V3	14,5 (3,60)	15,1 (±3,88)	14,6 (±3,76)	0,65	13,5 (±2,78)	0,4
Dilatation de V4	17,7 (3,40)	19,7 (±3,12)	16,9 (±3,00)	<0,01**	16,6 (±3,85)	0,15
Coupes coronales						
Angle du corps calleux	113 (21,1)	97,0 (±19,4)	118 (±17,6)	<0,01**	129 (±15,3)	<0,01**
Dilatation coronale des cornes frontales	53,4 (8,64)	56,5 (±9,01)	52,9 (±8,46)	0,34	48,0 (±6,36)	0,058
Cornes temporales						
Hauteur à droite	12,7 (4,01)	11,8 (±3,98)	13,2 (±4,48)	0,47	12,7 (±2,16)	0,63
Hauteur à gauche	11,4 (3,54)	10,5 (±3,31)	12,1 (±3,86)	0,24	11,3 (±2,94)	0,27
Longueur à droite	20,8 (3,93)	21,5 (±5,16)	20,6 (±3,18)	0,97	20,0 (±3,58)	0,51
Longueur à gauche	20,4 (3,83)	20,4 (±3,28)	21,1 (±3,44)	0,51	18,2 (±5,71)	0,45

V3 = III^{ème} ventricule ; V4 = IV^{ème} ventricule

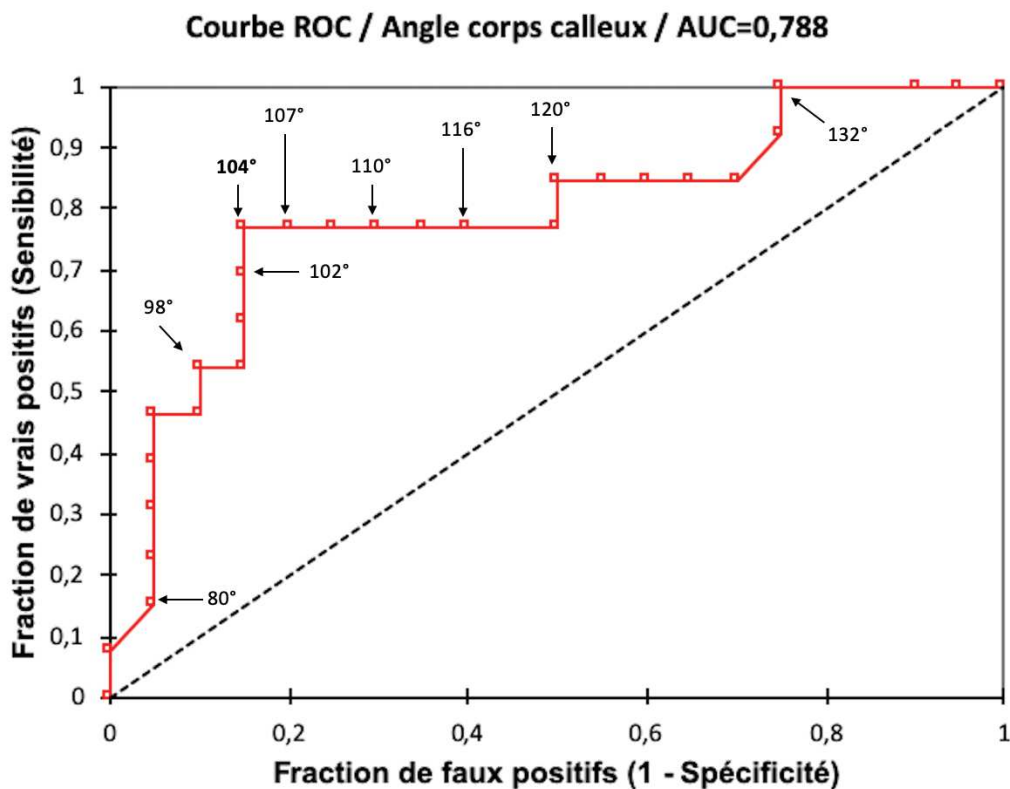


Figure 29 : Courbe de ROC de l'angle du corps calleux pour le groupe HPN vs HPN-

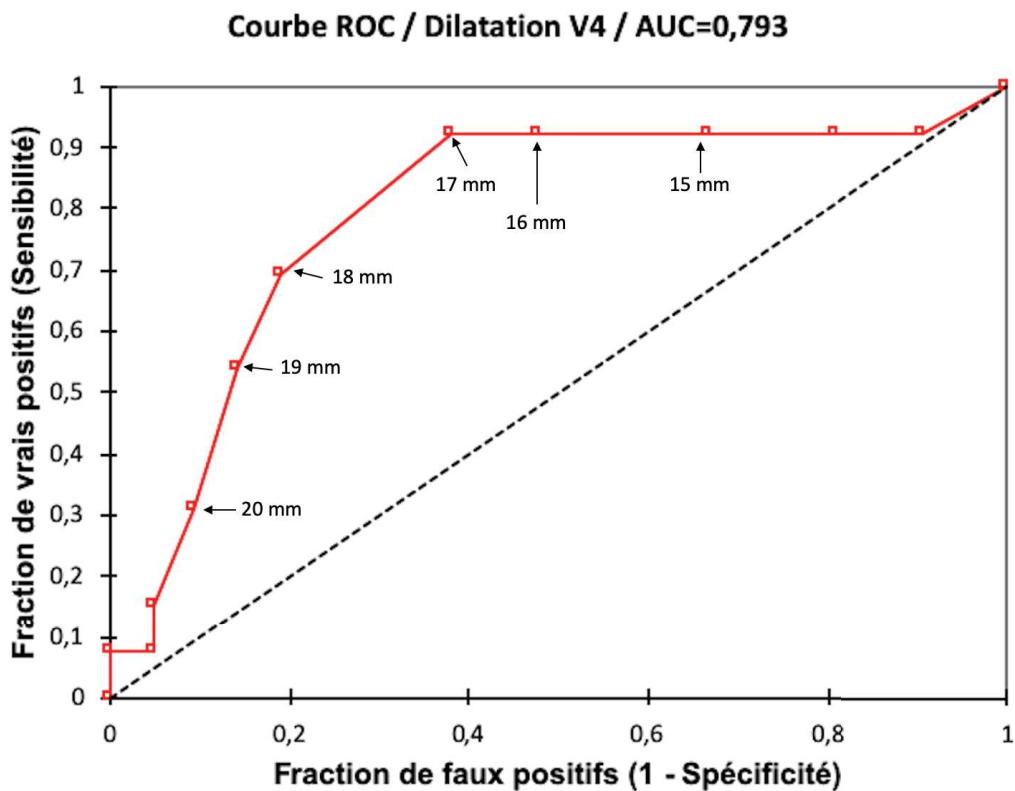


Figure 30 : Courbe de ROC de la dilatation du IV^{ème} ventricule pour le groupe HPN vs HPN-
V4 = IV^{ème} ventricule

B. Données de l'imagerie fonctionnelle

On ne retrouve pas de différence significative sur les résultats des différents examens complémentaires (DAT-scan, EEG et oculographie) entre les groupes (Tableau 12). Les anomalies mises en évidence à l'oculographie n'étaient pas caractéristiques d'affections, telles qu'une PSP ou une DCB.

Tableau 12 : Résultats des examens complémentaires

	Cohorte globale n = 42 (%)	HPN n = 13 (%)	HPN- n = 21 (%)	<i>P</i> <i>HPN vs HPN-</i>	HPN+ n = 8 (%)	<i>P</i> <i>HPN vs HPN+</i>
Dénervation DAT-scan	4/13 (31)	1/4 (25)	1/6 (17)	1	2/3 (67)	0,49
Ralentissement EEG	15/24 (62)	2/3 (67)	11/19 (58)	1	2/2 (100)	1
Oculographie anormale	3/7 (43)	0/1 (0)	2/5 (40)	1	1/1 (100)	1

C. Données du LCR

Phospho-tau est plus élevée de façon significative dans le groupe HPN- en comparaison au groupe HPN. A l'inverse, le rapport A β 42/phospho-tau est plus bas dans le groupe HPN-. Aucun des patients, parmi les vingt-huit pour lesquels l'évaluation des biomarqueurs de dégénérescence a été effectuée, ne présente un profil orientant vers une amyloïdopathie. Le ratio A β 42/A β 40 n'a pas pu être analysé, la recherche d'A β 40 étant été faite trop rarement.

A β 42 est diminuée chez 76% des patients du groupe HPN- et chez 100% des patients du groupe HPN, selon les nouvelles recommandations concernant les normes des biomarqueurs (Tableau 13).

Tableau 13 : Profil des biomarqueurs du LCR

	Cohorte globale n = 42 (%)	HPN n = 13 (%)	HPN- n = 21 (%)	P HPN vs HPN-	HPN+ n = 8 (%)	P HPN vs HPN+
Profil des biomarqueurs						
Tau en ng/L Moyenne (Écart-type)	n = 23 217 (93,7)	174 (±37,0)	230 (±103)	0,49	181 (±56,7)	0,86
Phospho-tau en ng/L Moyenne (Écart-type)	n = 23 34,8 (15,6)	16,7 (±2,08)	37,4 (±15,9)	0,044*	35,8 (±11,8)	0,057
Aβ-40 en ng/L Moyenne (Écart-type)	n = 5 8086 (3799)	5656 (±1030)	11730 (±3367)	0,2	- (±-)	/
Aβ-42 en ng/L Moyenne (Écart-type)	n = 24 679 (224)	674 (±174)	673 (±227)	0,86	712 (±292)	0,86
Aβ-42/phospho-tau Moyenne (Écart-type)	n = 22 22,7 (10,9)	40,3 (±11,5)	20,4 (±9,14)	0,024*	20,5 (±7,05)	0,057
Profil en faveur d'une MA	0/28 (0)	0/4 (0)	0/19 (0)	1	0/5 (0)	1
Diminution d'Aβ-42	23/29 (79)	3/3 (100)	16 (76)	1	4/5 (80)	1
Diminution du rapport Aβ-42/phospho-tau	1/29 (3,4%)	0/3 (0)	1 (4,8)	1	0/5 (0)	1
Augmentation de Tau	0/29 (0)	0/3 (0)	0 (0)	1	0/5 (0)	1
Augmentation de P-Tau	2/29 (6,9%)	0/3 (0)	2 (9,5)	1	0/5 (0)	1
Nb biomarqueur anormal Moyenne (Écart-type)	n = 29 0,897 (0,489)	n = 3 1,00 (±0)	n = 21 0,905 (±0,539)	0,77	n = 5 0,800 (±0,447)	/

MA = maladie d'Alzheimer

IV. Résumé des caractéristiques cliniques, biologiques et radiographiques

Au décours de la dernière consultation et en fonction de l'évolution des patients durant la période de suivi, nous avons regroupé l'ensemble des éléments cliniques, biologiques,

neuropsychologiques et radiologiques de chaque patient pour les confronter au diagnostic retenu, conformément aux critères en vigueur.

A. Arguments pour une HPN

Parmi les quarante-deux patients adressés initialement pour une suspicion d'HPN possible, vingt-et-un (50%) présentent les critères d'HPN probable à l'issue du suivi (Tableau 14). Parmi ces vingt-et-un, treize (62%) ont une HPN isolée et huit (38%) ont une HPN associée à une autre maladie neurodégénérative (groupe HPN+).

Treize patients, avec les critères d'HPN probable, ont bénéficié de la mise en place d'une valve de dérivation ventriculaire. Trois d'entre eux (23%) ne présentent pas d'amélioration malgré une réponse satisfaisante après ponctions lombaires évacuatrices.

Celle-ci est expliquée par :

- La survenue de complications post-opératoires avec hématomas sous-duraux pour l'un
- Des troubles déjà trop sévères pour un autre
- La présence de comorbidités associées à l'HPN pour le dernier, ne permettant pas une correction du tableau clinique malgré la dérivation (Tableau 14)

Tableau 14 : Résumé des éléments cliniques et des examens complémentaires en faveur d'une HPN

	Cohorte globale n = 42 (%)	HPN n = 13 (%)	HPN- n = 21 (%)	P HPN vs HPN-	HPN+ n = 8 (%)	P HPN vs HPN+
Arguments pour une HPN						
Triade de Hakim				0,45		0,34
2/3 signes cliniques	11 (26)	5 (38)	5 (24)		1 (12)	
3/3 signes cliniques	31 (74)	8 (62)	16 (76)		7 (88)	
Troubles de la marche	42 (100)	13 (100)	21 (100)	1	8 (100)	1
Troubles cognitifs	39 (93)	11 (85)	21 (100)	0,14	7 (88)	1
TVS	34 (81)	10 (77)	16 (76)	1	8 (100)	0,26
Efficacité des PL	21 (50)	13 (100)	0 (0)	<0,001**	8 (100)	
Efficacité de la dérivation	10/13 (77)	7/9 (78)	/	/	3/4 (75)	1

TVS = troubles vésico-sphinctériens

B. Arguments pour une MCL

Sur les quarante-deux patients, vingt-cinq (60%) présentent les critères de MCL probable à l'issue du suivi (Tableau 15). Parmi ces vingt-cinq patients, on a retenu le diagnostic de MCL isolée pour douze d'entre eux, l'association d'une MCL à une composante vasculaire pour neuf d'entre eux et l'association d'une MCL à une HPN pour quatre d'entre eux (groupe HPN+) (Tableaux 15 et 16).

Tableau 15 : Résumé des éléments cliniques et des examens complémentaires en faveur d'une MCL

	Cohorte globale n = 42 (%)	HPN n = 13 (%)	HPN- n = 21 (%)	<i>P</i> <i>HPN vs HPN-</i>	HPN+ n = 8 (%)	<i>P</i> <i>HPN vs HPN+</i>
Degré de certitude MCL				<0,001**		<0,01**
Nul	11 (26)	7 (54)	0 (0)		4 (50)	
Possible	6 (14)	6 (46)	0 (0)		0 (0)	
Probable	25 (60)	0 (0)	21 (100)		4 (50)	
Troubles cognitifs	39 (93)	11 (85)	21 (100)	0,14	7 (88)	1
Fluctuations	27/40 (68)	2/11 (18)	21 (100)	<0,001**	4 (50)	0,32
Hallucinations visuelles	13/40 (32)	0/11 (0)	12 (57)	<0,01**	1 (12)	0,42
Troubles du sommeil	20/41 (49)	0/12 (0)	18 (86)	<0,001**	2 (25)	0,15
Syndrome parkinsonien	37 (88)	11 (85)	21 (100)	0,14	5 (62)	0,33

MCL = maladie à corps de Lewy ; syndrome parkinsonien = syndrome extrapyramidal cinétique et/ou statique

C. Arguments pour une composante vasculaire des troubles cognitifs

Aucun patient ne remplissait les critères de démence vasculaire du NINDS-AIREN. Une composante vasculaire à la démence a été retenue pour onze patients (26%) de la cohorte globale, sur la présence d'un score Fazekas à 3 ou d'un score de Hachinski >4, dont cinq avaient un score de Hachinski >6. Cette composante vasculaire s'associait systématiquement à une maladie à corps de Lewy probable (neuf patients dans le groupe HPN- et deux patients dans le groupe HPN+). En revanche, une origine vasculaire isolée n'a jamais été retenue pour expliquer l'ensemble du tableau clinique. Le score de Fazekas est significativement plus élevé dans le groupe HPN- que dans le groupe HPN ($p < 0,001$), et les patients du groupe HPN- ont tendance à avoir un score Hachinski plus élevé, sans que cela n'apparaisse statistiquement significatif par rapport au groupe HPN (Tableau 16).

Tableau 16 : Résumé des éléments cliniques et des examens complémentaires en faveur d'une composante vasculaire à la démence

	Cohorte globale n = 42 (%)	HPN n = 13 (%)	HPN- n = 21 (%)	<i>P</i> <i>HPN vs HPN-</i>	HPN+ n = 8 (%)	<i>P</i> <i>HPN vs HPN+</i>
Arguments pour composante vasculaire	11 (26)	0 (0)	9 (43)	< 0,01**	2 (25)	0,13
Score de Hachinski Moyenne (Écart-type)	2,86 (1,44)	2,08 (±1,50)	3,10 (±1,37)	0,066	3,50 (±1,07)	0,038*
Score de Fazekas Moyenne (Écart-type)	1,68 (1,06)	1,67 (±0,985)	1,81 (±1,12)	0,62	1,38 (±1,06)	0,54
Hachinski > 4	5 (12)	0 (0)	4 (19)	0,14	1 (12)	0,38
Fazekas = 3 (Scanner ou IRM)	8 (19)	0 (0)	7 (33)	0,029*	1 (12)	0,38

D. Arguments pour une MA

Chez l'ensemble des patients pour lesquels nous avons pu obtenir des biomarqueurs de dégénérescence dans le LCR, aucun ne présentait d'élément en faveur d'une amyloïdopathie. Notons que le diagnostic de MA a été retenu pour un patient du groupe HPN+ sur la base d'arguments cliniques au cours de l'évolution, sans qu'il n'ait pu bénéficier d'une analyse des biomarqueurs du LCR (Tableau 17).

Tableau 17 : Résumé des éléments cliniques et des examens complémentaires en faveur d'une MA

	Cohorte globale n = 42 (%)	HPN n = 13 (%)	HPN- n = 21 (%)	<i>P</i> <i>HPN vs HPN-</i>	HPN+ n = 8 (%)	<i>P</i> <i>HPN vs HPN+</i>
Arguments pour une MA						
Atrophie hippocampique	41 (98)	13 (100)	20 (95)	1	8 (100)	1
Profil des biomarqueurs	0/28 (0)	0/4 (0)	0/19 (0)	1	0/4 (0)	1
Syndrôme hippocampique	11/32 (34)	2/9 (22)	6/16 (38)	0,66	3/7 (43)	0,6

MA = maladie d'Alzheimer

E. Arguments pour une démence mixte

Les différentes combinaisons de maladies mixtes retenues au cours du suivi au sein de cette cohorte (Tableau 18) étaient l'association d'une HPN à une MCL pour deux patients (4,8%), d'une HPN à une MCL et une composante vasculaire pour deux patients (4,8%), d'une HPN à une MA chez un patient (2,5%), d'une MCL à une atteinte vasculaire pour neuf patients (21%), d'une HPN à des troubles post-traumatiques chez un patient (2,4%) et d'une HPN à une autre maladie neurodégénérative indéterminée pour deux patients (4,8%).

L'HPN associée à la MA a été retenue chez un patient pour lequel la recherche des biomarqueurs de dégénérescence sur le LCR n'avait pas été réalisée. Il répondait efficacement à la dérivation ventriculaire mais a présenté une aggravation cognitive secondaire. L'évolution de son profil cognitif est en faveur d'une amnésie hippocampique de type MA.

Les deux patients chez lesquels une autre atteinte neurodégénérative associée à une HPN est suspectée, présentaient en effet des critères d'HPN probable, sans que ce diagnostic ne permette d'expliquer l'ensemble de leur tableau clinique et des résultats aux examens complémentaires. L'un avait en effet un DAT-scan pathologique et l'autre des anomalies à l'oculographie faisant évoquer une PSP, sans qu'un diagnostic n'ait été définitivement

retenu à ce stade du suivi. Ces deux patients ont bénéficié d'une dérivation ventriculo-péritonéale. Celle-ci n'a été efficace que chez un des deux patients et de façon limitée dans le temps (Tableau 18).

Tableau 18 : Différents types de démences mixtes retrouvés dans notre étude

	Cohorte globale n = 42 (%)	HPN n = 13 (%)	HPN- n = 21 (%)	HPN+ n = 8 (%)
Démence mixte				
Aucune	25 (60)	13 (100)	12 (57)	0 (0)
HPN + MCL	2 (4,8)	0 (0)	0 (0)	2 (25)
HPN + MCL + vasculaire	2 (4,8)	0 (0)	0 (0)	2 (25)
HPN + MA	1 (2,4)	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)
MCL + vasculaire	9 (21)	0 (0)	9 (43)	0 (0)
HPN + troubles post-traumatiques	1 (2,4)	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)
HPN + autre	2 (4,8)	0 (0)	0 (0)	2 (25)

Discussion

Le diagnostic d'hydrocéphalie à pression normale est un diagnostic difficile du fait de l'absence de caractéristiques spécifiques cliniques, radiologiques ou biologiques. Plusieurs diagnostics différentiels ou comorbidités, neurodégénératives (e.g. MCL, PSP, MA) ou vasculaires, peuvent être évoqués devant un tableau clinico-radiologique initial d'HPN.

L'objectif de notre étude était d'étudier les diagnostics différentiels d'HPN, et d'identifier des caractéristiques cliniques et radiologiques qui pourraient aider au diagnostic différentiel avant d'effectuer des procédures invasives, telles que des ponctions lombaires évacuatrices ou des dérivations du LCR. La MCL apparaît comme le principal diagnostic différentiel de l'HPN, puisque tous les patients du groupe HPN- répondaient aux critères de MCL probable, associée à une composante vasculaire pour neuf d'entre eux. Parmi les caractéristiques cliniques qui doivent faire évoquer un diagnostic différentiel tel que la MCL, les signes extrapyramidaux (i.e. bradykinésie, rigidité), *a fortiori* s'ils sont asymétriques, les fluctuations, les signes de TCSP, les troubles psycho-comportementaux, en particulier les hallucinations visuelles, et les troubles visuo-spatiaux, apparaissent significativement plus fréquents dans le groupe HPN- que dans le groupe HPN. Il en est de même pour certaines caractéristiques radiologiques, telles qu'un angle du corps calleux plus obtus ou une moindre dilatation du quatrième ventricule. Après avoir discuté des principaux diagnostics différentiels d'HPN, des caractéristiques cliniques et radiologiques qui doivent inciter à les évoquer, nous aborderons les comorbidités liées à l'HPN.

I. Diagnostic différentiel d'HPN

A. Diagnostics différentiels

1. MCL : premier diagnostic différentiel

Dans notre étude, la MCL est retrouvée comme étant le principal diagnostic différentiel de l'HPN. Sur les quarante-deux patients adressés en consultation pour une suspicion d'HPN possible, vingt-cinq patients (60%) présentent les critères de MCL probable à l'issue du suivi. Au sein du groupe HPN-, l'ensemble des patients (21/21) remplit les critères de MCL probable, associée à une composante vasculaire pour neuf d'entre eux. Ce résultat confirme notre hypothèse initiale, même au-delà, puisqu'aucun autre diagnostic différentiel neurodégénératif n'a été mis en évidence. Si le diagnostic de maladie à corps de Lewy apparait à une fréquence variable dans les études cliniques qui se sont intéressées aux diagnostics différentiels d'HPN (1), celui-ci ressort bien dans les rares études neuropathologiques (67)(68)(69) ou encore parmi les comorbidités d'HPN (1). La fréquence de la MCL est généralement sous-évaluée dans les études cliniques, du fait d'un manque de sensibilité des critères classiques (76)(77). De plus, les cliniciens ne retiennent bien souvent ce diagnostic que sur la présence d'hallucinations visuelles et de fluctuations marquées allant jusqu'à la confusion, sans chercher des fluctuations plus subtiles. Aussi, la confirmation du diagnostic repose-t-elle souvent sur la positivité de l'imagerie dopaminergique qui manque pourtant de sensibilité aux stades débutants (104). Dans notre étude, le diagnostic de MCL n'a été retenu que sur la base de critères probables afin de ne pas surévaluer ce diagnostic, sans se baser sur le Dat-scan, qui n'a été prescrit qu'à certains patients en début de suivi, quand les signes extrapyramidaux étaient douteux. Nous attendions la MCL comme diagnostic différentiel fréquent de l'HPN puisque ces deux affections partagent de nombreux points communs, tant sur le plan

clinique que radiologique, qui sont liés à leur atteinte sous-corticale commune. Ces affections sont caractérisées par des troubles de la marche et de l'équilibre, évoquant un syndrome extrapyramidal (marche à petit pas, lenteur) (2)(9). On retrouve aussi des troubles vésico-sphinctériens, expliqués par la composante dysautonomique dans la MCL et par une hyperactivité du muscle détrusor dans l'HPN (2)(9). La MCL et l'HPN se caractérisent toutes deux par un profil neuropsychologique sous-cortico-frontal, associant une atteinte dysexécutive et un ralentissement (11)(12). Dans la MCL, cette dernière peut être associée à l'atrophie sous-corticale (128) et liée en particulier à la perte dopaminergique nigrostriatale, causée par l'atteinte du circuit striatal-préfrontal dorso-latéral (129)(130). Certaines études montrent en effet que l'atrophie du *putamen* est corrélée à des troubles de l'attention et du langage (131), les atteintes thalamiques à des troubles attentionnels et à une dysfonction frontale (132). Dans notre étude, il n'existe pas de différence significative entre le groupe HPN- et HPN sur le bilan neuropsychologique initial évaluant les fonctions mnésiques, instrumentales et exécutives. Enfin, bien qu'une atrophie sous-corticale soit rarement décrite dans la littérature (133)(134), les études sur la MCL s'intéressant plus généralement à l'atrophie corticale, notre équipe a récemment pu mettre en évidence une dilatation ventriculaire plus marquée dans cette affection comparativement au vieillissement normal et à la maladie d'Alzheimer (135). Nous faisons ainsi l'hypothèse qu'il existe un variant de MCL caractérisé par une atrophie sous-corticale plus importante, possiblement responsable de troubles de la marche, de troubles sphinctériens et d'un syndrome sous-cortico-frontal plus marqué. Un lien a en effet été retenu entre l'atrophie striatale et le ralentissement de la vitesse de traitement de l'information (129), d'une part, et la vitesse de marche (136) d'autre part.

Avant de discuter davantage des caractéristiques du diagnostic différentiel entre HPN et MCL, nous nous intéresserons aux autres diagnostics différentiels qui sont mis en avant dans la littérature : démence vasculaire, PSP et maladie d'Alzheimer.

2. Démence vasculaire

Dans notre étude, aucun patient n'avait les critères de démence vasculaire. En revanche, onze patients avaient une composante vasculaire associée à une autre maladie neurodégénérative. Neuf d'entre eux associaient MCL et composante vasculaire et les deux autres associaient MCL, HPN et composante vasculaire. La démence vasculaire n'est pas seulement considérée comme une comorbidité majeure de l'HPN, mais aussi comme son diagnostic différentiel le plus fréquent d'après certaines études (4)(58)(66). En effet, les troubles cognitifs d'origine vasculaires présentent volontiers un profil sous-cortical, en lien avec des atteintes de la substance blanche profonde et périventriculaire. Ils sont associés à des troubles moteurs, notamment un syndrome parkinsonien vasculaire, prédominant aux membres inférieurs, et éventuellement urinaires (137). Il n'y a cependant pas de consensus quant à la classification clinique et les critères diagnostiques de démence vasculaire. Il existe aussi des controverses quant à la nature exacte de la relation entre les lésions cérébrovasculaires et le déclin cognitif (61). Une première difficulté est liée à l'hétérogénéité des tableaux clinico-radiologiques au sein de ce groupe. On peut en effet rencontrer : des démences vasculaires corticales (en lien avec des infarctus cérébraux multiples), des démences vasculaires sous-corticales (en lien avec une maladie des petites artères), des démences en lien avec des infarctus cérébraux de localisation stratégique, des démences hémorragiques telles que l'angiopathie amyloïde, des CADASIL (artériopathie cérébrale dominante avec infarctus sous-corticaux et leucoencéphalopathie), mais surtout des démences « mixtes » associant une composante

vasculaire et neurodégénérative. Si l'existence de troubles cognitifs mineurs d'origine vasculaire est en effet fréquente et le lien avec la charge de lésions de la substance blanche bien établi (62), la survenue de troubles cognitifs majeurs associés à des lésions vasculaires est rare (63)(64). Il s'agit le plus souvent d'une pathologie mixte avec une composante neurodégénérative (54)(65). La survenue d'une démence d'origine vasculaire pure est beaucoup plus rare et doit être justifiée par une charge vasculaire majeure ou des séquelles d'AVC dans des régions stratégiques (61)(138)(139). En l'absence de critères diagnostiques consensuels, les praticiens ont bien souvent tendance à surestimer la fréquence de la démence vasculaire (61)(64), retenant ce diagnostic devant la seule présence d'une charge vasculaire, qui est pourtant banale avec le vieillissement normal. Il faut d'ailleurs souligner que dans certaines études, aucun critère diagnostique n'est utilisé pour classer les patients ayant un diagnostic différentiel d'HPN en démence vasculaire (4), que les données d'imagerie ne sont pas disponibles (58), ou encore que le diagnostic de démence vasculaire repose sur la présence d'une séquelle d'AVC (58). Dans notre étude, nous avons retenu l'existence d'une composante vasculaire significative chez onze patients sur la présence d'une charge vasculaire importante (Fazekas à 3 (118)) ou sur un score Hachinski significatif (>4 (140)), ce qui est communément utilisé dans les essais thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer pour écarter les patients ayant des troubles cognitifs mixtes (e.g. Gantenerumab (141)). Une composante vasculaire ainsi définie était présente chez près de la moitié des patients du groupe HPN-, toujours associée à une MCL. Cinq patients avaient un score Hachinski >6 mais aucun ne remplissait les critères de démence vasculaire du NINDS-AIREN, qui impliquent la présence de signes neurologiques focaux et un début brutal. Nos résultats indiquent donc qu'une atteinte mixte MCL et vasculaire peut tout particulièrement mimer

la présentation d'une HPN, mais cela est rarement le cas pour une démence vasculaire à part entière.

3. Paralyse supranucléaire progressive

Parmi les affections à l'origine d'un syndrome parkinsonien, la PSP apparait comme un diagnostic différentiel dans de rares études cliniques (4)(26) et neuropathologiques (67)(68)(69) qui se sont intéressées aux diagnostics différentiel d'HPN. Cette affection reste peu fréquente mais se caractérise en effet typiquement par un profil cognitif sous-cortico-frontal et des troubles de la marche. Il est vraisemblable que ce diagnostic n'ait pas été trouvé dans notre cohorte parce qu'elle est majoritairement issue d'une population de consultation mémoire et non de pathologies du mouvement. Dans ce cadre, c'est la survenue de chutes précoces et de troubles oculomoteurs qui doit faire suspecter un tel diagnostic différentiel (67).

4. Maladie d'Alzheimer

La MA est également décrite comme un diagnostic différentiel d'HPN dans la littérature (4), quoiqu'elle apparaisse plus souvent dans les études comme une comorbidité (57)(142)(143)(144). Sa définition dans les études cliniques n'est pas toujours bien détaillée.

La présentation d'une MA typique diffère de l'HPN par l'existence d'un profil cognitif cortical et non sous-cortico-frontal (5)(72), et par l'absence de troubles de la marche ou sphinctériens précoces. Dans la MA, ce sont l'atrophie hippocampique et amygdalienne qui sont corrélées à une dysfonction cognitive (128), et de façon plus générale, l'atrophie corticale et non sous-corticale. Outre le bilan neuropsychologique (5)(72), les études

s'intéressent à l'évaluation des biomarqueurs de dégénérescence dans le LCR (145), pour faire la différence entre ces deux maladies. il existe habituellement une diminution d'A β 42 associée à une élévation de tau et P-tau (146), alors que l'ensemble de ces marqueurs est diminué dans l'HPN, où l'on trouve typiquement une diminution d'A β 42. Bien que les biomarqueurs constituent un outil intéressant du diagnostic positif de MA et qu'ils aient été intégrés dans les critères diagnostiques récents, ils ne sont pas toujours utilisés dans les études, qui ne s'appuient pas sur ces critères diagnostiques (4). Dans notre étude, l'évaluation du profil des biomarqueurs du LCR, disponible pour la majorité des patients du groupe HPN-, n'a jamais été en faveur d'une maladie d'Alzheimer. Cependant, parmi les patients HPN- 38% avaient un syndrome d'amnésie hippocampique sur le bilan neuropsychologique de suivi et 84% avaient une atrophie hippocampique, ce qui aurait pu faire évoquer une maladie d'Alzheimer si ce diagnostic n'avait pas été écarté par l'analyse des biomarqueurs du LCR. Un tel profil reste compatible avec le diagnostic de MCL, qui peut se caractériser par une atteinte limbique (147)(148) et être associé un profil d'amnésie hippocampique (96), mimant ainsi la présentation d'une maladie d'Alzheimer. Il est probable que le diagnostic de maladie d'Alzheimer soit posé par excès dans les études qui n'incluent pas une analyse des biomarqueurs du LCR. Pour ce qui est des études qui mettent en évidence une MA sur des arguments histologiques, il s'agirait alors plutôt d'une comorbidité ou d'une pathologie pré-symptomatique que d'un diagnostic différentiel.

B. Caractéristiques cliniques devant faire suspecter un diagnostic différentiel

1. Signes fonctionnels et physiques

Devant la difficulté diagnostique, à des phases précoces de maladie, une anamnèse et un examen physique exhaustifs demeurent justifiés chez les patients adressés pour une suspicion d'HPN possible. Nos résultats indiquent plusieurs caractéristiques qui diffèrent significativement entre les groupes HPN- et HPN, sur lesquels il est utile de porter une attention particulière. Il s'agit tout d'abord du motif de consultation, qui porte plus fréquemment sur la cognition dans le groupe HPN- (62% vs 15% dans groupe HPN, $p < 0,01$) alors qu'il porte plus volontiers sur la marche dans le groupe HPN (100% vs 50% dans groupe HPN-, $p < 0,01$). La plainte cognitive est plus fréquemment rapportée par l'entourage, avec un stade cognitif plus avancé dans le groupe HPN- que HPN ($p < 0,01$), du fait d'un retentissement fonctionnel plus important dans le quotidien (IADL, $p < 0,01$), bien que les scores MMSE ne diffèrent pas significativement entre les deux groupes à l'examen initial. En cours de suivi, la conversion vers des troubles cognitifs majeurs atteint 75% des patients du groupe HPN-, alors que ce n'est le cas pour aucun patient du groupe HPN, comme en atteste également l'évolution des IADL (différence de 6,35 entre les groupes, $p < 0,01$). Cela souligne encore l'intérêt pronostique du diagnostic différentiel entre une affection comme la MCL et l'HPN, avec cependant la réserve que la durée de suivi était moins longue dans le groupe HPN, ce qui a pu faire sous-évaluer l'évolutivité des troubles. La présence d'un syndrome extrapyramidal asymétrique et de chutes est également plus fréquente dans le groupe HPN- ($p < 0,001$), sont également plus fréquents dans le groupe HPN-, les troubles du sommeil sous la forme d'une agitation nocturne évocatrice d'un TCSP ou d'hypersomnie ($p = 0,02$) et les fluctuations cognitives ou de la vigilance ($p < 0,01$ sur l'anamnèse initiale, $p < 0,001$ en cours de suivi). Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature (26). La présence d'hallucinations visuelles ($p = 0,37$ sur examen

initial et $p < 0,001$ en cours de suivi) ou d'autres phénomènes psychotiques (phénomènes de passage, impressions de présence) orientent également vers le diagnostic de MCL (67). Devant des tels symptômes, le diagnostic de MCL doit être évoqué comme diagnostic différentiel, ou éventuellement associé à une HPN. Les fluctuations doivent être recherchées à l'interrogatoire, éventuellement à l'aide d'échelles de fluctuations (149)(150), mais peuvent aussi être caractérisées au cours de bilans neuropsychologiques répétés (151) ou encore, d'un ralentissement mis en évidence sur un EEG (152). Outre ces symptômes qui constituent les critères diagnostiques de MCL, il faut aussi souligner que la présence de troubles oculomoteurs et de chutes doit faire évoquer la possibilité d'une PSP (26).

2. Profil cognitif

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative sur le bilan neuropsychologique initial de notre cohorte. Au cours du suivi, on retrouve en revanche plus fréquemment une « atteinte postérieure » associée à des troubles neuro-visuels, et en particulier visuo-spatiaux ($p < 0,033$) chez les patients HPN-. Ce résultat est concordant avec les données de la littérature, qui décrivent un profil cortical postérieur dans la MCL (75). Certaines études décrivent un profil similaire dans l'HPN (25), mais leur effectif demeure faible pour confirmer cette hypothèse. Il pourrait aussi s'agir de patients avec une atteinte mixte neurodégénérative associant HPN et MCL, non documentée au moment de l'étude.

Les résultats du bilan neuropsychologique de suivi sont concordants avec les données de la littérature quant à l'atteinte postérieure, et plus particulièrement visuospatiale dans la MCL (75)(151). La répétition du bilan neuropsychologique à quelques mois du bilan initial pourrait ainsi permettre de nous orienter vers un diagnostic différentiel d'HPN.

C. Caractéristiques radiologiques devant faire suspecter un diagnostic différentiel

1. Dilatation ventriculaire ou atrophie cortico-sous-corticale

Après les signes cliniques intéressants pour le diagnostic différentiel d'HPN, nous nous sommes intéressés aux caractéristiques radiologiques. Nos résultats indiquent l'existence d'une différence significative au niveau de la dilatation du quatrième ventricule dans le plan axial, entre les groupes ($p < 0,01$). Les patients du groupe HPN ont une dilatation plus marquée que dans le groupe HPN-. Cela s'intègre dans le cadre d'une dilatation tétra-ventriculaire. Ce résultat est cohérent avec le diagnostic final d'HPN probable, retenu pour l'ensemble des patients de ce groupe. En considérant un seuil à 17mm, la sensibilité est de 92% et la spécificité de 62%, c'est à dire qu'en dessous, il est peu probable qu'un patient ait réellement une hydrocéphalie. Peu d'études ont étudié cette mesure au sein de la littérature.

En revanche, il n'existe pas de différence significative entre les différents index de dilatation ventriculaire, mesurés à l'étage supra-tentorial (i.e. index bi-frontal, reflet de la dilatation des cornes frontales des ventricules latéraux ; l'index pariéto-occipital, reflet de la dilatation des cornes occipitales des ventricules latéraux ; et la dilatation du troisième ventricule). Contrairement à notre hypothèse de travail et à l'évaluation qualitative, nous n'avons pas pu mettre en évidence de prépondérance postérieure de la dilatation ventriculaire dans le groupe HPN- par rapport au groupe HPN.

La présence d'une dilatation ventriculaire sus-tentorielle ne permet pas le diagnostic différentiel puisqu'elle est même une des caractéristiques qui incite le clinicien à évoquer la possibilité d'une HPN devant des signes cliniques évocateurs. Nous nous intéresserons cependant ici à sa signification dans le groupe HPN-. Cet aspect de dilatation ventriculaire à l'étage sus-tentorial sans dilatation du quatrième ventricule, correspond

vraisemblablement à une atrophie sous-corticale dans le groupe HPN-. Ce résultat est cohérent avec des données récentes de l'équipe (135), où la MCL se caractérise par une dilatation ventriculaire plus marquée qu'au cours du vieillissement normal et de la MA, en contrôlant la sévérité de la maladie. Cela est plus particulièrement le cas, du fait de la préservation relative du cortex dans la MCL par rapport à la MA. Une étude complémentaire devrait permettre de déterminer si cet aspect de dilatation ventriculaire est lié à une atrophie des noyaux gris centraux, une perte de substance blanche, ou les deux. Précédemment, Watson et al. (134) avaient mis en évidence l'existence d'une atrophie des structures sous-corticales, telles que le thalamus, le noyau caudé ou le *putamen*, plus marquée dans la MCL que dans la MA, comparativement aux sujets sains. Ce n'était cependant pas le cas en comparant directement la MCL à la MA. Dans une étude plus ancienne, l'existence d'une atrophie du *putamen* avait déjà été mise en évidence chez des patients atteints de MCL par rapport à des sujets sains âgés, mais aussi par rapport à des patients atteints de MA lorsque ce volume était normalisé au volume intracrânien (133). Les atrophies thalamique et striatale apparaissent cohérentes avec les données de la neuropathologie, puisque ces structures sont vulnérables à la synucléopathie (86)(153)(154). Les rares études qui se sont intéressées à la substance blanche indiquent des résultats contradictoires. Une étude ne met pas en évidence de perte de volume de substance blanche dans la MCL par rapport au vieillissement normal (155). Une autre étude montre au contraire l'existence d'une perte de densité de la substance blanche dans la MCL, particulièrement dans les régions postérieures, en comparaison à la démence parkinsonienne (156). Enfin, les lésions vasculaires périventriculaires peuvent également contribuer à l'atrophie sous-corticale (157). Nos données sur la dilatation ventriculaire évoquent la possibilité d'un variant particulier de MCL, avec une présentation

radiologique proche d'une HPN, lié à une atrophie cortico-sous-corticale marquée dès la phase précoce de la maladie, possiblement favorisée par une composante vasculaire.

2. Atrophie corticale

Dans l'HPN, une atrophie corticale en regard du lobe temporal apparaît plus fréquente que dans le groupe HPN- ($p < 0,01$). L'atrophie temporale externe est en effet retrouvée chez 92% des patients du groupe HPN, comparativement aux autres lobes. Cette atrophie pourrait être expliquée par une dilatation plus marquée des cornes temporales ventriculaires, par rapport aux autres composants ventriculaires, entraînant une atrophie corticale en regard, par un phénomène de dénervation (29)(10). A l'inverse, l'atrophie pariétale est plus fréquente dans le groupe HPN- que dans le groupe HPN ($p = 0,02$). Une atrophie corticale plus marquée au niveau pariétal pourrait donc évoquer un diagnostic différentiel neurodégénératif d'HPN.

3. Angle du corps calleux

L'angle du corps calleux est plus aigu en regard de la partie postérieure de la tête des noyaux caudés dans le groupe HPN, comparativement au groupe HPN- ($p < 0,01$). Ce résultat est comparable aux données de la littérature (33). Dans notre étude, une angulation inférieure à 104° est en faveur d'une HPN avec une sensibilité de 77% et une spécificité de 85%, c'est à dire que le diagnostic d'HPN peut être évoqué de façon fiable devant un angle plus aigu. Une angulation de plus de 104° est évocatrice d'un diagnostic différentiel, sans toutefois écarter complètement l'hypothèse d'une HPN. Dans l'étude de Ishii et al. (33), la spécificité et la sensibilité de cette mesure apparaît meilleure, mais il

faut souligner que les auteurs ont déterminé les performances diagnostiques en comparaison à la MA et non par rapport à la MCL.

II. HPN pure et HPN s'intégrant dans une pathologie mixte

A. Pathologies mixtes

Une pathologie mixte, associant l'HPN à une autre affection, est retrouvée chez 19% des patients de notre étude.

1. HPN et MCL

L'association HPN et MCL est retrouvée chez 50% des patients du groupe HPN+, soit 9,5% de l'effectif total. Il s'agit de l'association la plus fréquente de notre cohorte. Ce résultat ne concorde pas avec les données de la littérature, où la MA apparaît comme comorbidité neurodégénérative plus fréquente (58)(132)(133)(134). Une étude s'est intéressée à la MCL comme comorbidité de l'HPN (59). Parmi une cohorte de cent vingt-sept patients atteints d'HPN, les auteurs ont proposé à vingt-et-un patients suspects d'avoir une MCL associée, de passer une scintigraphie myocardique au MIBG. Sept patients ont ainsi eu un résultat positif, suggérant l'association d'une MCL (ou d'une autre synucléopathie), mais ces auteurs n'ont malheureusement pas relevé les caractéristiques cliniques qui constituent les critères diagnostiques de MCL. D'autres auteurs ont décrit la proximité clinique de ces deux atteintes, en suggérant que l'HPN ne devait pas être exclue sur le simple fait qu'il existe des arguments en faveur d'une maladie neurodégénérative, telle que la MCL (1)(152).

2. HPN et troubles vasculaires

Les troubles cognitifs d'origine vasculaire, en association avec une HPN, ne sont retrouvés que dans 25% des cas (deux patients), dans notre étude. Il s'agit en outre de patients associant HPN et MCL en plus de leur atteinte neurovasculaire. On ne retrouve, par ailleurs, pas de différence significative quant aux facteurs de risque cardiovasculaires entre le groupe HPN et le groupe HPN+.

Dans la littérature, la démence vasculaire est fréquemment rapportée comme comorbidité de l'HPN (58). Cependant, comme cela a déjà été discuté (cf § I.A.2.), en l'absence de critères consensuels de démence vasculaire, il est difficile d'affirmer son diagnostic avec certitude. Les facteurs de risque cardiovasculaires sont des facteurs de risque d'HPN (17) et des modifications physiologiques vasculaires sont décrites dans l'HPN (3). Bien que la majorité des patients de notre étude présente des comorbidités vasculaires, aucun des patients du groupe HPN+ ne remplit les critères de démence vasculaire du NINDS-AIREN ou n'a un score Hachinski >6 (71).

3. HPN et MA

Dans notre étude, le diagnostic de MA a été retenu en association avec une HPN, uniquement chez un seul patient. Il s'agit d'un patient pour lequel la recherche des biomarqueurs de dégénérescence sur le LCR n'avait pas été réalisée. Il répondait efficacement à la dérivation ventriculaire mais a présenté une aggravation cognitive secondaire marquée, dont le profil cognitif était en faveur d'une MA. La limite de ce résultat provient en partie du fait que la recherche des biomarqueurs de dégénérescence n'a pas pu être effectuée chez la totalité des patients des groupes HPN et HPN+, mais aussi devant l'absence d'étude histologique. Dans la littérature, la comorbidité avec une MA est souvent retenue sur la base de données neuropathologiques (58)(132)(133)(134). Sur

des biopsies cérébrales réalisées lors de la mise en place d'une dérivation ventriculaire, certaines études retrouvent 50 à 75% des patients présentant des lésions histologiques de MA (1)(132). D'autres auteurs concluent même que la MA est une comorbidité fréquente dans un contexte d'HPN (143). La MA pourrait en effet favoriser l'HPN par un moindre fonctionnement des plexus choroïdes. A l'inverse, la clairance amyloïde pourrait être réduite dans l'HPN et favoriser une amyloïdopathie (17)(61). L'amyloïdopathie mise en évidence sur des biopsies ou dans le cadre d'études post-mortem peut correspondre à un stade préclinique de MA. Elle n'en fait cependant pas une maladie symptomatique (159).

Le déclin cognitif apparaît souvent à un délai tardif du début de la prise en charge. Dans notre étude, la durée moyenne de suivi est significativement moins importante dans le groupe HPN que dans le groupe HPN- (31,5 mois vs 55,4 mois, $p=0,017$). Elle est de 44,2 mois dans le groupe HPN+. L'absence de recul suffisant pour les patients du groupe HPN a donc pu minimiser une telle association.

B. L'HPN pure existe-t-elle ?

L'HPN est un diagnostic dépourvu de caractéristiques cliniques, radiologiques ou neuropathologiques spécifiques. L'absence de critères valides pour déterminer l'intérêt d'une valve de dérivation du LCR, ainsi que l'efficacité à long terme, rendent sa prise en charge d'autant plus difficile. Certains auteurs proposent de reconsidérer cette entité. Selon Espay et al., l'HPN est une présentation particulière de certaines maladies neurodégénératives, telles que la MA, la MCL et la PSP, plutôt qu'une maladie neurodégénérative à part entière (1). Les études de suivi à long terme de l'HPN décrivent une évolution progressive vers une démence. Ces mêmes études en ont conclu que l'HPN était un facteur de risque de maladie neurodégénérative (26)(160). D'autres auteurs suggèrent que l'hydrocéphalie serait une caractéristique de certains « sous-types » de maladies neurodégénératives (67).

Les mécanismes physiopathologiques conduisant à altérer la dynamique du LCR dans un temps concomitant au mécanisme de dégénérescence devraient encore être étudiés.

1. Liens avec la neuropathologie

Les études neuropathologiques ne retrouvent pas d'éléments caractéristiques d'HPN, comparativement à certaines maladies neurodégénératives. L'examen macroscopique révèle une dilatation des ventricules latéraux et du troisième ventricule. Les leptoméninges peuvent présenter un épaississement fibreux. En microscopie, on retrouve des espaces dilatés au sein du canal épendymaire, de la gliose dans la région périventriculaire et des lésions ischémiques dans la matière blanche profonde (161). On peut aussi mettre en évidence des amas neurofibrillaires, des plaques séniles. Ces éléments sont cependant peu spécifiques. Leur présence pourrait faire évoquer un diagnostic différentiel, tel que la MA, une démence vasculaire, une MCL, ou l'association à

une comorbidité. Ils pourraient aussi évoquer des changements dégénératifs du cerveau au-delà de la substance blanche, en lien avec la durée prolongée de la dilatation ventriculaire (45).

Devant l'absence d'éléments caractéristiques, la définition neuropathologique de l'HPN pure reposerait principalement sur l'exclusion des caractéristiques histologiques des autres maladies neurodégénératives pour confirmer ou non le diagnostic (1), sous réserve qu'elle puisse également être associée à de telles comorbidités.

Pour l'ensemble des maladies neurodégénératives, il existe souvent une catégorie de certitude diagnostique dite « définie ». Elle ne s'applique qu'aux cas confirmés sur le plan neuropathologique. Dans le cadre de l'HPN, devant l'absence de critères neuropathologiques bien établis, il n'y a pas de telle catégorie « HPN définie ».

III. Limites de notre étude

Notre étude présente plusieurs limites. Son caractère monocentrique entraîne une limitation du nombre de patients inclus et un biais de sélection. La majorité des patients du groupe HPN- a en outre été vue en consultation mémoire au CMRR. Elle n'a donc pas été recrutée sur un motif prépondérant de troubles de la marche, si bien qu'aucun patient atteint de PSP n'a été inclus dans le groupe HPN-. A l'inverse, les patients du groupe HPN sont issus du service de neurochirurgie, et certaines questions d'anamnèse ont pu échapper à la collecte de données (e.g. fluctuations, hallucinations, agitation nocturne). Le recueil a été effectué de manière rétrospective entraînant à la fois des biais d'interprétation mais aussi des données manquantes. Le recul limité pour le groupe HPN sur l'évolution clinique des patients peut aussi créer des biais pour l'interprétation des résultats, notamment en sous-évaluant les comorbidités potentiellement associées, telles

que la MA. De plus, les diagnostics reposent sur la clinique et n'ont pas été confirmés par un examen neuropathologique. L'utilisation systématique de biomarqueurs pour le diagnostic de MCL, tels que Dat-scan, scintigraphie au MIBG, polysomnographie, auraient également permis de renforcer nos résultats. Puisqu'il s'agissait d'une étude rétrospective, les patients n'ont eu que les investigations dont ils bénéficient habituellement dans un suivi standard. Dans ce cadre, le Dat-scan était généralement réservé aux patients suspects de MCL avec un syndrome extrapyramidal douteux ou potentiellement iatrogène. On peut aussi s'interroger sur la possibilité que certains patients aient une dilatation ventriculaire d'origine congénitale. Enfin, il est possible que certains patients qui n'ont pas eu d'amélioration après PL soustractives, avaient bien une HPN, mais que la prise en charge soit intervenue trop tardivement, avec des lésions déjà irréversibles. Aussi, aurait-il peut-être fallu proposer des tests de dérivations quand les PL soustractives ne se sont pas montrées efficaces.

Conclusion

Dans cette étude rétrospective (8), l'objectif principal était d'identifier les affections constituant un diagnostic différentiel d'hydrocéphalie à pression normale (HPN) ou pouvant être associées à une HPN. L'objectif secondaire était de mettre en évidence des caractéristiques diagnostiques cliniques et radiologiques qui devraient inciter le clinicien à questionner le diagnostic d'HPN, avant d'effectuer des procédures invasives telles que des ponctions lombaires soustractives ou la mise en place de valves de dérivation du liquide céphalo-rachidien.

Nos résultats sont originaux et indiquent que la maladie à corps de Lewy constitue le principal diagnostic différentiel de l'HPN. L'intégralité des patients du groupe HPN- (21/21) présente en effet des critères de MCL probable. Pour neuf d'entre eux, la MCL est associée à une composante vasculaire. Une démence vasculaire isolée n'est cependant jamais retenue comme diagnostic différentiel d'HPN, contrairement à ce qui était attendu. C'est également le cas de la maladie d'Alzheimer, sachant que nos résultats s'appuient sur le profil des biomarqueurs du LCR, disponible pour la majorité des patients, et qui n'est jamais revenu en faveur d'une amyloïdopathie.

Nos résultats suggèrent que la présence d'un syndrome parkinsonien asymétrique, de fluctuations cognitives ou de la vigilance, de troubles du comportement en sommeil paradoxal, d'hallucinations visuelles ou d'une atteinte postérieure avec atteinte visuospatiale au bilan neuropsychologique, doit faire évoquer un diagnostic différentiel

d'HPN, tel qu'une MCL. Sur l'imagerie cérébrale, la présence d'un angle obtus du corps calleux ou d'une dilatation du quatrième ventricule, doit inciter à remettre en question le diagnostic d'HPN.

Concernant les pathologies mixtes, notre étude met également en évidence une association plus fréquente de l'HPN avec la MCL, comparativement à la maladie d'Alzheimer ou à la démence vasculaire.

Notre étude montre donc que la MCL doit être considérée comme le principal diagnostic différentiel d'HPN, ou encore, qu'elle peut y être associée. La MCL se caractérise en effet par une atrophie sous-corticale disproportionnée par rapport à la MA et pourrait se traduire par un sous-type particulier de MCL, mimant une HPN, quand l'atteinte sous-corticale est particulièrement marquée. L'intérêt de ce travail en pratique clinique est de permettre l'identification précoce de diagnostics différentiels d'HPN, sur la base de données cliniques et radiologiques, avant la réalisation de gestes invasifs.

Notre étude est limitée par un relativement faible effectif de patients, une durée de suivi courte et l'absence de confirmation neuropathologique. Une étude prolongée permettrait d'étudier le devenir clinique des patients HPN et d'évaluer l'apparition d'arguments pour des comorbidités. Les perspectives pour ce projet consistent à augmenter la taille de l'effectif, à allonger la durée de suivi et à comparer des patients atteints de MCL, avec et sans profil radiologique d'atrophie sous-corticale, à des stades cognitifs similaires. L'étude pourrait également être complétée par une étude d'imagerie volumétrique afin de déterminer si c'est l'atrophie de la substance grise, blanche ou des deux, qui est à l'origine de l'apparente dilatation ventriculaire. Les perspectives de recherche seraient de conforter nos résultats par une étude neuropathologique dans ce

sous-type de MCL, et d'établir des corrélations radio-neuropathologiques afin d'en comprendre la physiopathologie.

VU
Strasbourg, le 6.2.2020
Le président du Jury de Thèse

Professeur Christine TRANCHANT



VU et approuvé
Strasbourg, le 12 FEV 2020
Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg
Professeur Jean SIBILIA



Annexes

Annexe 1 : Avis du Comité d'éthique

COMITE D'ETHIQUE

des Facultés de Médecine, d'Odontologie,
de Pharmacie, des Ecoles d'Infirmières, de
Kinésithérapie, de Maïeutique et des Hôpitaux

Strasbourg, le 28.10.2019

Nos réf : FC/dossier 2019-53

Dr Durand et Pr Philippi
HUS

Jean SIBILIA
Doyen

Chers collègues

Affaire suivie par
Anne-Marie KASPROWICZ
NHC
Tél. : (33) 03 69 55 08 79
Anne-marie.medina@chru-
strasbourg.fr

Nous vous remercions d'avoir soumis au Comité d'Ethique votre étude intitulée «**L'hydrocéphalie à pression normale et ses diagnostics différentiels : étude clinico-radiologique** ».

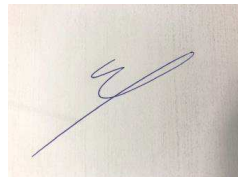
Après en avoir largement débattu, le comité d'éthique donne un avis favorable à votre projet.

En vous remerciant et en restant à votre disposition, bien cordialement.

Horaires d'ouverture :

- du lundi au vendredi
de 08h00 à 12h00
de 13h00 à 16h00

Pr François Clauss



Faculté de médecine
Secrétariat Général
4, rue Kirschleger
F-67085 Strasbourg Cedex
Tél : (33) 03 68 85 34 98
Fax : (33) 03 68 85 34 24
www-unistra.fr
medecine@adm-ulp.u-strasbg.fr

Références

1. Espay AJ, Da Prat GA, Dwivedi AK, Rodriguez-Porcel F, Vaughan JE, Rosso M, et al. Deconstructing normal pressure hydrocephalus: Ventriculomegaly as early sign of neurodegeneration: Deconstructing Normal Pressure Hydrocephalus. *Annals of Neurology*. oct 2017;82(4):503-13.
2. Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal-fluid pressure. A treatable syndrome. *N Engl J Med*. 15 juill 1965;273:117-26.
3. 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.
4. Allali G, Laidet M, Armand S, Momjian S, Marques B, Saj A, et al. A combined cognitive and gait quantification to identify normal pressure hydrocephalus from its mimics: The Geneva's protocol. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. sept 2017;160:5-11.
5. Picascia M. A review of cognitive impairment and differential diagnosis in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Functional Neurology* 2015;30(4):217-228.
6. Jeppsson A, Wikkelsö C, Blennow K, Zetterberg H, Constantinescu R, Remes AM, et al. CSF biomarkers distinguish idiopathic normal pressure hydrocephalus from its mimics. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry* 2019;0:1-7.
7. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor J-P, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 4 juill 2017;89(1):88-100.
8. Durand H, et al. Dementia with Lewy bodies: a differential diagnosis of normal pressure hydrocephalus. *AAIC 2020 Poster* 42066.
9. Martín-Láez R, Valle-San Román N, Rodríguez-Rodríguez EM, Marco-de Lucas E, Berciano Blanco JA, Vázquez-Barquero A. Current concepts on the pathophysiology of idiopathic chronic adult hydrocephalus: Are we facing another neurodegenerative disease? *Neurología (English Edition)*. sept 2018;33(7):449-58.
10. Mongin M, Hommet C, Mondon K. Hydrocéphalie à pression normale : mise au point et aspects pratiques. *La Revue de Médecine Interne*. déc 2015;36(12):825-33.
11. Bret P, Ricci A-C, Guyotat J, Chazal J, Lemaire J-J. Hydrocéphalie chronique de l'adulte (hydrocéphalie à pression normale). *EMC - Neurologie*. janv 2004;1(1):1-11.
12. Picascia M, Pozzi NG, Todisco M, Minafra B, Sinforiani E, Zangaglia R, et al. Cognitive disorders in normal pressure hydrocephalus with initial parkinsonism in comparison with *de novo* Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*. janv 2019;26(1):74-9.

13. Marmarou A, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005;57:S2-1-S2-3.
14. Mongin M, et al. Hydrocéphalie à pression normale : mise au point et aspects pratiques. *La revue de médecine interne* 2015;825-833.
15. Marmarou A, et al. Diagnosis and Management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a prospective study in 151 patients. *Journal of Neurosurgery* 2005;102:987-997.
16. Martín-Láez R, Caballero-Arzapalo H, López-Menéndez LÁ, Arango-Lasprilla JC, Vázquez-Barquero A. Epidemiology of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Systematic Review of the Literature. *World Neurosurgery*. déc 2015;84(6):2002-9.
17. Bräutigam K, Vakis A, Tsitsipanis C. Pathogenesis of idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A review of knowledge. *Journal of Clinical Neuroscience*. mars 2019;61:10-3.
18. Huovinen J, Kastinen S, Komulainen S, Oinas M, Avellan C, Frantzen J, et al. Familial idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of the Neurological Sciences*. sept 2016;368:11-8.
19. Keong NCH, Pena A, Price SJ, Czosnyka M, Czosnyka Z, Pickard JD. Imaging normal pressure hydrocephalus: theories, techniques, and challenges. *Neurosurgical Focus*. sept 2016;41(3):E11.
20. Nakayama T, Ouchi Y, Yoshikawa E, Sugihara G, Torizuka T, Tanaka K. Striatal D2 Receptor Availability After Shunting in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Journal of Nuclear Medicine*. 1 déc 2007;48(12):1981-6.
21. Tullberg M, Hultin L, Ekholm S, Mansson J-E, Fredman P, Wikkelso C. White matter changes in normal pressure hydrocephalus and Binswanger disease: specificity, predictive value and correlations to axonal degeneration and demyelination. *Acta Neurologica Scandinavica*. juin 2002;105(6):417-26.
22. Stolze H. Comparative analysis of the gait disorder of normal pressure hydrocephalus and Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 mars 2001;70(3):289-97.
23. Stolze H, Kuhtz-Buschbeck JP, 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*. sept 2000;111(9):1678-86.
24. Bugalho P, Alves L. Normal-pressure hydrocephalus: White matter lesions correlate negatively with gait improvement after lumbar puncture. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. nov 2007;109(9):774-8.
25. Saito M, Nishio Y, Kanno S, Uchiyama M, Hayashi A, Takagi M, et al. Cognitive Profile of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 15 juill 2011;1(1):202-11.

26. Malm J, Graff-Radford NR, Ishikawa M, Kristensen B, Leinonen V, Mori E, et al. Influence of comorbidities in idiopathic normal pressure hydrocephalus — research and clinical care. A report of the ISHCSF task force on comorbidities in INPH. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2013;10(1):22.
27. Campos-Juanatey F, Gutiérrez-Baños JL, Portillo-Martín JA, Zubillaga-Guerrero S. Assessment of the urodynamic diagnosis in patients with urinary incontinence associated with normal pressure hydrocephalus. *Neurourology and Urodynamics*. 2015;34(5):465-8.
28. Larsson A, Wikkelsö C, Bilting M, Stephensen H. Clinical parameters in 74 consecutive patients shunt operated for normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurologica Scandinavica*. déc 1991;84(6):475-82.
29. Holodny AI, Waxman R, George AE, Rusinek H, Kalnin AJ. MR Differential Diagnosis of Normal-Pressure Hydrocephalus and Alzheimer Disease: Significance of Perihippocampal Fissures. 1998;19:813-819.
30. Ng SES, Low AMS, Tang KK, Chan YH, Kwok RK. Value of quantitative MRI biomarkers (Evans' index, aqueductal flow rate, and apparent diffusion coefficient) in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. oct 2009;30(4):708-15.
31. The study of INPH on neurological improvement (SINPHONI), 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* déc 2010;7:18.
32. Kitagaki H, Mori E, Ishii K, Yamaji S, Hirono N, Imamura T. CSF Spaces in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Morphology and Volumetry. 1998;19:1277-1284.
33. 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*. nov 2008;18(11):2678-83.
34. Cagnin A, et al. A simplified callosal angle measure best differentiates idiopathic-normal pressure hydrocephalus from neurodegenerative dementia. *Journal of Alzheimer's Disease* 2015;46:1033-1038.
35. 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*. 25 oct 2006;24(8):568-72.
36. Algin O, Hakyemez B, Taskapilioglu O, Ocakoglu G, Bekar A, Parlak M. Morphologic Features and Flow Void Phenomenon in Normal Pressure Hydrocephalus and Other Dementias. *Academic Radiology*. nov 2009;16(11):1373-80.
37. Sasaki H, Ishii K, Kono AK, Miyamoto N, Fukuda T, Shimada K, et al. Cerebral perfusion pattern of idiopathic normal pressure hydrocephalus studied by SPECT and statistical brain mapping. *Annals of Nuclear Medicine*. janv 2007;21(1):39-45.

38. Larsson A, Ärlig Å., Bergh A-C, Bilting M, Jacobsson L, Stephensen H, et al. Quantitative SPECT cisternography in normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurologica Scandinavica*. 29 janv 2009;90(3):190-6.
39. Kang K, Hwang SK, Lee H-W. Shunt-Responsive Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Patient with Delayed Improvement after Tap Test. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2013;54(5):437.
40. Ågren-Wilsson A, Lekman A, Sjöberg W, Rosengren L, Blennow K, Bergenheim AT, et al. CSF biomarkers in the evaluation of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurologica Scandinavica*. nov 2007;116(5):333-9.
41. Ray B, Reyes PF, Lahiri DK. Biochemical studies in Normal Pressure Hydrocephalus (NPH) patients: Change in CSF levels of amyloid precursor protein (APP), amyloid-beta (A β) peptide and phospho-tau. *J Psychiatr Res* avr 2011;45(4).
42. Serot J-M, Peltier J, Fichten A, Ledeme N, Bourgeois A-M, Jouanny P, et al. Reduced CSF turnover and decreased ventricular A β 42 levels are related. *BMC Neurosci*. 13 mai 2011;12:42.
43. Kapaki EN, Paraskevas GP, Tzerakis NG, Sfagos C, Seretis A, Kararizou E, et al. Cerebrospinal fluid tau, phospho-tau₁₈₁ and τ -amyloid₁₂₄₂ in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a discrimination from Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*. févr 2007;14(2):168-73.
44. Krauss JK, Droste DW, Bohus M, Regel JP, Scheremet R, Riemann D, et al. The relation of intracranial pressure B-waves to different sleep stages in patients with suspected normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica*. sept 1995;136(3-4):195-203.
45. Del Bigio MR, Cardoso ER, Halliday WC. Neuropathological Changes in Chronic Adult Hydrocephalus: Cortical Biopsies and Autopsy Findings. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*. mai 1997;24(2):121-6.
46. Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N, Black PMcL. The Value of Supplemental Prognostic Tests for the Preoperative Assessment of Idiopathic Normal-pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery*. 1 sept 2005;57(suppl_3):S2-17-S2-28.
47. Verny M, Berrut G. Diagnosis of normal pressure hydrocephalus in elderly patients: a review. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. déc 2012;10(4):415-25.
48. Bret P, et al. Hydrocéphalie chronique de l'adulte (hydrocéphalie à pression normale). *Encyclopédie médico-chirurgicale* 2002;17-154-B-10.
49. Stothers L, Thom D, Calhoun E. Urologic diseases in america project: Urinary incontinence in males-Demographics and economic burden. *Journal of Urology*. avr 2005;173(4):1302-8.
50. Amarenco G, Kerdraon J. Vessies neurologiques. *EMC - Neurologie*. janv 2006;3(3):1-22.

51. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. Alzheimer Disease in the US Population: Prevalence Estimates Using the 2000 Census. *Archives of Neurology*. 1 août 2003;60(8):1119.
52. McKeith I, et al. Dementia with Lewy bodies. *Dialogues Clinical Neurosciences*. 2004;6:333-341
53. Matej R, Tesar A, Rusina R. Alzheimer's disease and other neurodegenerative dementias in comorbidity: A clinical and neuropathological overview. *Clinical Biochemistry* août 2019
54. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*. 11 déc 2007;69(24):2197-204.
55. Kovacs GG, et al. Non-Alzheimer Neurodegenerative pathologies and their combinations are more frequent than commonly believed in the elderly brain: a community-based autopsy series. *Acta Neuropathology* 2013;126:365-384.
56. Rahimi J, Kovacs GG. Prevalence of mixed pathologies in the aging brain. *Alzheimer's Research & Therapy* déc 2014;6:82.
57. Golomb J. Alzheimer's disease comorbidity in normal pressure hydrocephalus: prevalence and shunt response. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 juin 2000;68(6):778-81.
58. Bech-azeddine R, et al. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: evaluation and findings in a multidisciplinary memory clinic. *European Journal of Neurology* 2001;8:601-611.
59. Odagiri H, Baba T, Nishio Y, Iizuka O, Narita W, Matsuda M, et al. Clinical characteristics of idiopathic normal pressure hydrocephalus with Lewy body diseases. *Journal of the Neurological Sciences*. déc 2015;359(1-2):309-11.
60. Kondziella D, Sonnewald U, Tullberg M, Wikkelso C. Brain metabolism in adult chronic hydrocephalus. *Journal of Neurochemistry*. 2008;106(4):1515-24.
61. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *The Lancet*. oct 2015;386(10004):1698-706.
62. Brickman AM, Sneed JR, Provenzano FA, Garcon E, Johnert L, Muraskin J, et al. Quantitative approaches for assessment of white matter hyperintensities in elderly populations. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. août 2011;193(2):101-6.
63. van der Flier WM, Skoog I, Schneider JA, Pantoni L, Mok V, Chen CLH, et al. Vascular cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers*. juin 2018;4(1):18003.
64. Wolters FJ, Ikram MA. Epidemiology of Vascular Dementia: Nosology in a Time of Epiomics. *ATVB*. août 2019;39(8):1542-9.
65. Boyle PA, Yu L, Wilson RS, Leurgans SE, Schneider JA, Bennett DA. Person-

specific contribution of neuropathologies to cognitive loss in old age: Neuropathologies and Cognition. *Annals of Neurology*. janv 2018;83(1):74-83.

66. Boon AJW, Tans JTJ, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer HAL, et al. Dutch Normal-Pressure Hydrocephalus Study: the role of cerebrovascular disease. *Journal of Neurosurgery*. févr 1999;90(2):221-6.

67. Starr BW, Hagen MC, Espay AJ. Hydrocephalic Parkinsonism: lessons from normal pressure hydrocephalus mimics. *Journal of Clinical Movement Disorders*. 2014;1(1):2.

68. Magdalinou NK, Ling H, Smith JDS, Schott JM, Watkins LD, Lees AJ. Normal pressure hydrocephalus or progressive supranuclear palsy? A clinicopathological case series. *Journal of Neurology*. avr 2013;260(4):1009-13.

69. Curran T, Lang AE. Parkinsonian syndromes associated with hydrocephalus: Case reports, a review of the literature, and pathophysiological hypotheses. *Movement Disorders*. 1994;9(5):508-20.

70. Gorelick PB, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: A statement for healthcar professional from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 2011;42(9):2672-2713.

71. Molsa PK, Paljarvi L, Rinne JO, Rinne UK, Sako E. Validity of clinical diagnosis in dementia: a prospective clinicopathological study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 nov 1985;48(11):1085-90.

72. Sindorio C, Abbritti RV, Raffa G, Priola SM, Germanò A, Visocchi M, et al. Neuropsychological Assessment in the Differential Diagnosis of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. An Important Tool for the Maintenance and Restoration of Neuronal and Neuropsychological Functions. In: Visocchi M, Mehdorn HM, Katayama Y, von Wild KRH, éditeurs. *Trends in Reconstructive Neurosurgery*. Cham: Springer International Publishing; 2017

73. Nassar BR, Lippa CF. Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Gerontol Geriatr Med* 20 avr 2016;2:1-6.

74. Schirinzi T, Sancesario GM, Ialongo C, Imbriani P, Madeo G, Toniolo S, et al. A Clinical and Biochemical Analysis in the Differential Diagnosis of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Frontiers in Neurology* 23 avr 2015;6:86.

75. Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. Lewy body dementias. *The Lancet*. oct 2015;386(10004):1683-97.

76. Bonanni L, Thomas A, Onofrj M, McKeith IG. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 9 mai 2006;66(9):1455-1455.

77. Nelson PT, Jicha GA, Kryscio RJ, Abner EL, Schmitt FA, Cooper G, et al. Low sensitivity in clinical diagnoses of dementia with Lewy bodies. *Journal of Neurology*. mars 2010;257(3):359-66.

78. American psychiatric association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM V). Atteinte neurocognitive majeure.
79. American psychiatric association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM V). Atteinte neurocognitive mineure.
80. Graff-Radford J, Aakre J, Savica R, Boeve B, Kremers WK, Ferman TJ, et al. Duration and Pathologic Correlates of Lewy Body Disease. *JAMA Neurol.* 1 mars 2017;74(3):310-5.
81. Hogan DB, Fiest KM, Roberts JI, Maxwell CJ, Dykeman J, Pringsheim T, et al. The Prevalence and Incidence of Dementia with Lewy Bodies: a Systematic Review. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques.* avr 2016;43(S1):S83-95.
82. Boot BP, Orr CF. Risk factors for dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2013;81:833-840.
83. Mukaetova-Ladinska EB, McKeith IG. Pathophysiology of synuclein aggregation in Lewy body disease. *Mechanisms of Ageing and Development.* févr 2006;127(2):188-202.
84. Fujiwara H, Hasegawa M, Dohmae N, Kawashima A, Masliah E, Goldberg MS, et al. α -Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions. *Nat Cell Biol.* févr 2002;4(2):160-4.
85. Saito Y, Kawashima A, Ruberu NN, Fujiwara H, Koyama S, Sawabe M, et al. Accumulation of Phosphorylated α -Synuclein in Aging Human Brain. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003;62:11.
86. Braak H, Tredici KD, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging.* mars 2003;24(2):197-211.
87. Donaghy PC, McKeith IG. The clinical characteristics of dementia with Lewy bodies and a consideration of prodromal diagnosis. *Alzheimer's Research & Therapy.* 2014;6(4):46.
88. George S, Rey NL, Reichenbach N, Steiner JA, Brundin P. α -Synuclein: The Long Distance Runner. *Brain Pathol.* mai 2013;23(3):350-7.
89. Goedert M, Masuda-Suzukake M, Falcon B. Like prions: the propagation of aggregated tau and α -synuclein in neurodegeneration. *Brain.* févr 2017;140(2):266-78.
90. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. *Neurology.* 27 déc 2005;65(12):1863-72.
91. Beach TG, et al. Unified Staging System for Lewy Body Disorders: Correlation with Nigrostriatal Degeneration, Cognitive Impairment and Motor Dysfunction. *Acta Neuropathology* 2009;117(6):613-634.

92. Hishikawa N, Hashizume Y, Yoshida M, Sobue G. Clinical and neuropathological correlates of Lewy body disease. *Acta Neuropathol.* avr 2003;105(4):341-50.
93. Harding AJ, Stimson E, Henderson JM, Halliday GM. Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson's disease. *Brain.* nov 2002;125(11):2431-45.
94. Gómez-Tortosa E, Irizarry MC, Gómez-Isla T, Hyman BT. Clinical and Neuropathological Correlates of Dementia with Lewy Bodies. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2000.
95. Parkkinen L, Pirttilä T, Alafuzoff I. Applicability of current staging/categorization of α -synuclein pathology and their clinical relevance. *Acta Neuropathologica.* avr 2008;115(4):399-407.
96. Kemp J, Philippi N, Philipps C, Botzung A, Blanc F. Cognitive profile in prodromal disease (dementia) with Lewy bodies. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Viellissement.* déc 2017;15(4):434-42.
97. Auning E, Rongve A, Fladby T, Booij J, Hortobágyi T, Siepel FJ, et al. Early and Presenting Symptoms of Dementia with Lewy Bodies. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.* 2011;32(3):202-8.
98. Barone DA, Henchcliffe C. Rapid eye movement sleep behavior disorder and the link to alpha-synucleinopathies. *Clinical Neurophysiology.* août 2018;129(8):1551-64.
99. Filippi M, Agosta F, Barkhof F, Dubois B, Fox NC, Frisoni GB, et al. EFNS task force: the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia. *European Journal of Neurology.* 2012;19(12):1487-501.
100. Blanc F, Colloby SJ, Philippi N, de Pétigny X, Jung B, Demuyneck C, et al. Cortical Thickness in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease: A Comparison of Prodromal and Dementia Stages. He Y, éditeur. *PLOS ONE.* 10 juin 2015;10(6):e0127396.
101. Nedelska Z, Schwarz CG, Boeve BF, Lowe V, Reid RI, Przybelski SA, et al. White matter integrity in dementia with Lewy bodies: A Voxel-Based Analysis of Diffusion Tensor Imaging. *Neurobiol Aging.* juin 2015;36(6):2010-7.
102. Walker Z, Jaros E, Walker RWH, Lee L, Costa DC, Livingston G, et al. Dementia with Lewy bodies: a comparison of clinical diagnosis, FP-CIT single photon emission computed tomography imaging and autopsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1 nov 2007;78(11):1176-81.
103. McCleery J, Morgan S, Bradley KM, Noel-Storr AH, Ansorge O, Hyde C. Dopamine transporter imaging for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;(1).
104. Thomas AJ, Donaghy P, Roberts G, Colloby SJ, Barnett NA, Petrides G, et al. Diagnostic accuracy of dopaminergic imaging in prodromal dementia with Lewy bodies. *Psychological Medicine.* févr 2019;49(3):396-402.

105. Taylor J-P, O'Brien J. Neuroimaging of Dementia with Lewy Bodies. *Neuroimaging Clinics of North America*. 1 févr 2012;22(1):67-81.
106. Cordery RJ, Tyrrell PJ, Lantos PL, Rossor MN. Dementia With Lewy Bodies Studied With Positron Emission Tomography. *Arch Neurol*. 1 mars 2001;58(3):505-8.
107. Graff-Radford J, Murray ME, Lowe VJ, Boeve BF, Ferman TJ, Przybelski SA, et al. Dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 26 août 2014;83(9):801-9.
108. Bousiges O, Bombois S, Schraen S, Wallon D, Quillard MM, Gabelle A, et al. Cerebrospinal fluid Alzheimer biomarkers can be useful for discriminating dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease at the prodromal stage. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. mai 2018;89(5):467-75.
109. Tateno F, Sakakibara R, Kishi M, Ogawa E, Terada H, Ogata T, et al. Sensitivity and specificity of metaiodobenzylguanidine (MIBG) myocardial accumulation in the diagnosis of Lewy body diseases in a movement disorder clinic. *Parkinsonism & Related Disorders*. juin 2011;17(5):395-7.
110. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease - Rolinski, M - 2012 Cochrane Library
111. Stinton C, McKeith I, Taylor J-P, Lafortune L, Mioshi E, Mak E, et al. Pharmacological Management of Lewy Body Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*. août 2015;172(8):731-42.
112. Wang H-F, Yu J-T, Tang S-W, Jiang T, Tan C-C, Meng X-F, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 févr 2015;86(2):135-43.
113. McCarter SJ, Boswell CL, St Louis EK, Dueffert LG, Slocumb N, Boeve BF, et al. Treatment Outcomes in REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep Med*. mars 2013;14(3):237-42.
114. Dobkin RD, Menza M, Allen LA, Gara MA, Mark MH, Tiu J, et al. Cognitive Behavior Therapy for Depression in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. oct 2011;168(10):1066-74.
115. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*. juin 2014;13(6):614-29.
116. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. sept 2011;134(9):2456-77.
117. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies: Report of the NINDS-AIREN

International Workshop. *Neurology*. 1 févr 1993;43(2):250-250.

118. Fazekas F, Chawluk J, Alavi A, Hurtig H, Zimmerman R. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *American Journal of Roentgenology*. août 1987;149(2):351-6.

119. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria: MDS Clinical Diagnostic Criteria for PSP. *Movement Disorders*. juin 2017;32(6):853-64.

120. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*. 1 nov 1993;43(11):2412-2412.

121. Lawton MP, Brody EM. Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. :8.

122. Koedam ELGE, Lehmann M, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YAL, Fox N, et al. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *European Radiology*. déc 2011;21(12):2618-25.

123. Baloglu S. et al. Poster.

124. Ridha BH, Barnes J, van de Pol LA, Schott JM, Boyes RG, Siddique MM, et al. Application of Automated Medial Temporal Lobe Atrophy Scale to Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*. 1 juin 2007;64(6):849.

125. Barkhof F, Fox NC, Bastos-Leite AJ, Scheltens P. *Neuroimaging in Dementia*. :299.

126. Forlenza OV, Radanovic M, Talib LL, Aprahamian I, Diniz BS, Zetterberg H, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease: Diagnostic accuracy and prediction of dementia. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. déc 2015;1(4):455-63.

127. Lehmann S, Dumurgier J, Schraen S, Wallon D, Blanc F, Magnin E, et al. A diagnostic scale for Alzheimer's disease based on cerebrospinal fluid biomarker profiles. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2014;6(3):38.

128. Yoo HS, Lee EC, Chung SJ, Lee YH, Lee SG, Yun M, et al. Effects of Alzheimer's Disease and Lewy Body Disease on Subcortical Atrophy. *European Journal of Neurology*

129. Botzung A, Philippi N, Noblet V, Loureiro de Sousa P, Blanc F. Pay attention to the basal ganglia: a volumetric study in early dementia with Lewy bodies. *Alzheimer's Research & Therapy* déc 2019;11(1).

130. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. déc 2010;9(12):1200-13.

131. Mak E, Bergsland N, Dwyer MG, Zivadinov R, Kandiah N. Subcortical Atrophy Is Associated with Cognitive Impairment in Mild Parkinson Disease: A Combined Investigation

- of Volumetric Changes, Cortical Thickness, and Vertex-Based Shape Analysis. *American Journal of Neuroradiology*. déc 2014;35(12):2257-64.
132. Chung SJ, Shin J-H, Cho KH, Lee Y, Sohn YH, Seong J-K, et al. Subcortical shape analysis of progressive mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2017;32(10):1447-56.
133. Cousins DA, et al. Atrophy of the putamen in dementia with Lewy bodies but not Alzheimer's disease: an MRI study. *Neurology* 2003;61(9):1191-5.
134. Watson R, Colloby SJ, Blamire AM, O'Brien JT. Subcortical volume changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. A comparison with healthy aging. *Int Psychogeriatr*. avr 2016;28(4):529-36.
135. Philippi N, et al. En préparation.
136. Sainsily et al. Soumis.
137. Mostile G, Nicoletti A, Zappia M. Vascular Parkinsonism: Still Looking for a Diagnosis. *Frontiers in Neurology* 15 juin 2018;9.
138. Jellinger KA, Attems J. Is there pure vascular dementia in old age? *Journal of the Neurological Sciences*. déc 2010;299(1-2):150-4.
139. Thal DR, Grinberg LT, Attems J. Vascular dementia: Different forms of vessel disorders contribute to the development of dementia in the elderly brain. *Experimental Gerontology*. nov 2012;47(11):816-24.
140. Moroney JT, Bagiella E, Hachinski VC, Mölsá PK, Gustafson L, Brun A, et al. Misclassification of Dementia Subtype Using the Hachinski Ischemic Score: Results of a Meta-Analysis of Patients with Pathologically Verified Dementias. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1997;826(1):490-2.
141. Ostrowitzki S, Lasser RA, Dorflinger E, Scheltens P, Barkhof F, et al. A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy* déc 2017;9(1).
142. Savolainen S, Paljärvi L, Vapalahti M. Prevalence of Alzheimer's Disease in Patients Investigated for Presumed Normal Pressure Hydrocephalus: A Clinical and Neuropathological Study. *Acta Neurochirurgica*. 19 août 1999;141(8):849-53.
143. Cabral D, Beach TG, Vedders L, Sue LI, Jacobson S, Myers K, et al. Frequency of Alzheimer's disease pathology at autopsy in patients with clinical normal pressure hydrocephalus. *Alzheimer's & Dementia*. sept 2011;7(5):509-13.
144. Koivisto AM, Kurki MI, Alafuzoff I, Sutela A, Rummukainen J, Savolainen S, et al. High Risk of Dementia in Ventricular Enlargement with Normal Pressure Hydrocephalus Related Symptoms. *JAD*. 10 mai 2016;52(2):497-507.
145. Chen Z, Liu C, Zhang J, Relkin N, Xing Y, Li Y. Cerebrospinal fluid A β 42, t-tau, and

- p-tau levels in the differential diagnosis of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *Fluids and Barriers of the CNS* déc 2017;14(1).
146. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*. oct 2003;2(10):605-13.
147. Fujishiro H, Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, Graff-Radford NR, Uitti RJ, et al. Validation of the Neuropathologic Criteria of the Third Consortium for Dementia With Lewy Bodies for Prospectively Diagnosed Cases: *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. juill 2008;67(7):649-56.
148. Adamowicz DH, Roy S, Salmon DP, Galasko DR, Hansen LA, Masliah E, et al. Hippocampal α -Synuclein in Dementia with Lewy Bodies Contributes to Memory Impairment and Is Consistent with Spread of Pathology. *The Journal of Neuroscience*. 15 févr 2017;37(7):1675-84.
149. Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, Ivnik RJ, Petersen RC, Knopman D, et al. DLB fluctuations: Specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology*. 27 janv 2004;62(2):181-7.
150. Walker MP, Ayre GA, Perry EK, Wesnes K, McKeith IG, Tovee M, et al. Quantification and Characterisation of Fluctuating Cognition in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2000;11(6):327-35.
151. Schneider JA, Arvanitakis Z, Yu L, Boyle PA, Leurgans SE, Bennett DA. Cognitive impairment, decline and fluctuations in older community-dwelling subjects with Lewy bodies. *Brain*. 1 oct 2012;135(10):3005-14.
152. Aarsland D. Cognitive impairment in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism & Related Disorders*. janv 2016;22:S144-8.
153. Tsuboi Y, Uchikado H, Dickson DW. Neuropathology of Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies with reference to striatal pathology. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2007;13:S221-4.
154. the Arizona Parkinson's Disease Consortium, Beach TG, Adler CH, Lue L, Sue LI, Bachalakuri J, et al. Unified staging system for Lewy body disorders: correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment and motor dysfunction. *Acta Neuropathologica*. juin 2009;117(6):613-34.
155. Takahashi R, Ishii K, Miyamoto N, Yoshikawa T, Shimada K, Ohkawa S, et al. Measurement of Gray and White Matter Atrophy in Dementia with Lewy Bodies Using Diffeomorphic Anatomic Registration through Exponentiated Lie Algebra: A Comparison with Conventional Voxel-Based Morphometry. *American Journal of Neuroradiology*. nov 2010;31(10):1873-8.
156. Lee JE, Park B, Song SK, Sohn YH, Park H-J, Lee PH. A comparison of gray and white matter density in patients with Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies using voxel-based morphometry. *Movement Disorders*. 2010;25(1):28-34.

157. Barber R, Gholkar A, Scheltens P, Ballard C, McKeith IG, O'Brien JT. MRI volumetric correlates of white matter lesions in dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. oct 2000;15(10):911-6.
158. Alisky J. Normal pressure hydrocephalus co-existing with a second dementia disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. mars 2008;301.
159. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. mai 2011;7(3):280-92.
160. Koivisto AM, Alafuzoff I, Savolainen S, Sutela A, Rummukainen J, Kurki M, et al. Poor Cognitive Outcome in Shunt-Responsive Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: *Neurosurgery*. janv 2013;72(1):1-8.
161. Love S. Neuropathological investigation of dementia: a guide for neurologists. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 déc 2005;76(suppl_5):v8-14.

Résumé

Background: The diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus (NPH) is challenging and remains overestimated because of the absence of specific clinical, imaging or biological features. It relies on association of classical triad of symptoms (gait disturbance, cognition impairment, urinary symptoms) associated to a ventricular enlargement. Several differential diagnoses should be considered with an initial presentation suggestive of NPH, such as dementia with Lewy bodies (DLB), Alzheimer disease (AD) and vascular dementia (VD). The aim of this study was to identify NPH differential diagnosis as well as highlighting clinical and radiological features that could help questioning this diagnosis, before performing invasive procedures.

Material and method: In this monocentric retrospective study, we included 42 patients fulfilling the criteria of possible NPH on initial presentation. At the end of the follow-up, we classified the sample into patients with probable NPH (NPH group ; n = 13), differential diagnosis of NPH (NPH- group ; n = 21) and dual pathology with criteria of probable NPH (NPH+ ; n = 8), depending on their outcome after cerebrospinal fluid (CSF) drainage. For DLB we used Mc Keith criteria (7), for AD Dubois criteria including CSF biomarker profile (115), for VD, the diagnosis was based on Hachinskii score (71) and Fazekas scores. We collected clinical data, including results of cognitive assessment, as well as results of CSF biomarkers, EEG, functional and morphological neuroimaging. Ventricular enlargement profile was analyzed using different visual measures on MRI.

Results: The main differential diagnosis of NPH was DLB (21/21), all patient fulfilling the criteria for probable DLB, associated to vascular dementia in nine cases. None of the patient had a CSF profile suggestive of AD. Regarding clinical features, asymmetric parkinsonism, fluctuations, agitation during sleep, visual hallucinations and visuospatial impairment were significantly more frequent in NPH- patients, compared to NPH patients ($p=0.033$). The callosal angle was significantly more acute ($<104^\circ$; $p < 0.01$) and fourth ventricular dilatation greater (>17 mm; $p < 0.01$) in NPH patients than in NPH- patients, while there was no significant difference in the dilatation of lateral ventricles and third ventricle.

Conclusion: DLB appeared as the main differential diagnosis of NPH. Our results indicate that the absence of acute callosal angle or fourth ventricular dilatation should lead to consider a differential diagnosis of NPH. Additionally, the existence of asymmetric parkinsonism, fluctuations, agitation during sleep, visual hallucinations or visuospatial impairment, should lead to consider DLB as the differential diagnosis of NPH. Overall, we suggest the existence of a subtype of DLB associated to a marked subcortical atrophy, which mimics HPN on clinical and radiological presentation.

Rubrique de classement : Neurologie

Mots-clés : normal pressure hydrocephalus, dementia with lewy bodies, neuroimaging

Président : Pr Christine TRANCHANT

Asseseurs : Dr Seyyid BALOGLU ; Pr Frédéric BLANC ; Dr Nathalie PHILIPPI ; Pr François PROUST

Adresse de l'auteur : Service de Neurologie, CHU de Hautepierre, 1 avenue Molière, 67098 Strasbourg

Université

de Strasbourg



Faculté
de médecine

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.

- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : DURAND

Prénom : Hélène

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

Signature originale :

A Strasbourg, le 27/03/2020

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.