



HAL
open science

Comparaison des hypersignaux périventriculaires entre des patients avec une hydrocéphalie et des patients avec une leucopathie microvasculaire à l'aide d'une séquence de diffusion multicompartimentale

Coralie Pelissou

► **To cite this version:**

Coralie Pelissou. Comparaison des hypersignaux périventriculaires entre des patients avec une hydrocéphalie et des patients avec une leucopathie microvasculaire à l'aide d'une séquence de diffusion multicompartimentale. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02990607

HAL Id: dumas-02990607

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02990607v1>

Submitted on 5 Nov 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 105

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE
Spécialité Radiologie

Comparaison des hypersignaux périventriculaires entre des patients avec
une hydrocéphalie et des patients avec une leucopathie microvasculaire
à l'aide d'une séquence de diffusion multicompartimentale

Présentée et soutenue publiquement
le 1er Juillet 2019

Par

Coralie PELISSOU

Née le 10 Avril 1990 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Professeur Denis Ducreux, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur David Adams, PU-PH Président

Mme Le Docteur Farida Benoudiba, PH

M. Le Professeur Fabrice Parker, PU-PH

Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier chaleureusement mon directeur de thèse, le Pr Denis DUCREUX pour sa disponibilité et l'aide précieuse qu'il m'a apportée tout au long de l'élaboration de cette thèse. Je suis ravie d'avoir travaillé en sa compagnie car outre son appui scientifique, il a toujours été là pour me soutenir et me conseiller.

Je tiens à remercier le Pr PARKER et le Pr ADAMS d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et qui me font l'honneur de juger ce travail.

Je remercie également les Dr BENOUDIBA, Dr NASSER, Dr ANCELET, Dr CAPATINA, Dr JEBRI, Dr ISTOC, Dr LAINE, et Dr CHOUKRI, ainsi que toute l'équipe paramédicale de neuroradiologie de Bicêtre qui ne se sont pas plaints de mes harcèlements quasi-quotidiens concernant les diffusions multi-B et qui m'ont aidée à l'inclusion des patients.

Je remercie en particulier le Dr BENOUDIBA qui a su, par sa franchise et son humour, me faire aimer la spécialité d'imagerie ORL ; et le Dr NASSER qui, par ses qualités humaines et pédagogiques, m'a donné goût à ma future spécialité : la neuroradiologie.

Mes remerciements vont ensuite à mes proches :

A mes parents et mes frères, Cyprien et Florian, qui ont cru en moi et qui m'ont soutenue pendant toutes ces années d'études.

A ma belle-famille, qui m'a fait découvrir les délices de la cuisine asiatique et le plaisir des brunchs gargantuesques du dimanche matin.

A mes plus vieilles amies Anna, Adèle et Cécile, qui ont toujours été là dans les bons comme dans les mauvais moments.

A mon amie Elodie, sans qui, je n'aurais peut-être jamais réussi à trouver les amphithéâtres de cours de notre première année de médecine !

A mes amies de médecine, Cassandre, Camille, Louise, Julia, et Mathilde qui ont choisi et partagent la même vie que moi, avec lesquelles on n'aura jamais fini de se poser des questions existentielles.

A Emad, qui m'a fait découvrir et aimer la radiologie ; il m'a aidée dans toutes les étapes de mon internat.

A Loïc, le petit génie, que j'ai suivi pendant 3 stages d'internat et qui a essayé de me faire comprendre (avec un succès relatif !) l'analyse factorielle.

A Grégoire, mon ancien co-interne, mon voisin de palier et mon sauveur de vacation !

A mon conjoint, Thomas, qui partage ma vie et me soutient depuis la deuxième année de médecine, sans qui rien n'aurait de sens aujourd'hui.

Table des matières

INTRODUCTION.....	5
PREAMBULE : CIRCULATION DU LCR ET MECANISME DE CIRCULATION	7
I HYDROCEPHALIES : DONNEES CLINIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES	9
1. Définition de l'hydrocéphalie	10
2. Les différents types d'hydrocéphalies	10
2.1 L'hydrocéphalie aiguë.....	10
2.2 L'hydrocéphalie chronique ou « à pression normale ».....	10
2.2.1 L'hydrocéphalie chronique secondaire (HCS).....	12
2.2.2 L'hydrocéphalie chronique idiopathique (HCI).....	15
2.2.2.1 Épidémiologie	15
2.2.2.2 Physiopathologie.....	15
2.2.2.3 Test diagnostiques	18
2.2.2.4 Signes IRM.....	19
2.2.2.5 Critères diagnostiques	28
2.2.2.6 Traitement et pronostic.....	29
II MICROANGIOPATHIE CEREBRALE	30
1. Définition.....	30
2. Leucopathie microvasculaire	31
III DIFFUSION MONOCOMPARTIMENTALE ET MULTICOMPARTIMENTALE	34
1. Principe de la diffusion moléculaire	34
2. Diffusion en IRM	35
2.1 Modèle de diffusion monocompartimental	36
2.2 Modèle de diffusion multicompartimental	38
2.2.1 Analyse par fitting de courbe	39
2.2.2 Analyse factorielle	39
IV ÉTUDE : COMPARAISON DES HYPERSIGNAUX PERI-VENTRICULAIRES ENTRE DES PATIENTS AVEC UNE HYDROCEPHALIE ET DES PATIENTS AVEC UNE LEUCOPATHIE MICROVASCULAIRE A L'AIDE D'UNE SEQUENCE DE DIFFUSION MULTICOMPARTIMENTALE.....	43
1. Rationnel de l'étude et hypothèses de travail	43
2. Matériel et Méthodes	44
2.1 Critères de sélection des patients	44
2.1.1 Critères d'inclusion.....	44
2.1.2 Critères d'exclusion.....	45
2.2 Modalités de réalisation de la séquence de diffusion multi b.....	46
2.3 Les régions d'intérêt (ROI)	46
2.4 Traitement des données.....	47
2.5 Critères de jugement principal	48

2.6 Critère de jugement secondaire	48
2.7 Analyse des facteurs de risques cardio-vasculaires (FDRCV).....	48
2.8 Tests statistiques	48
3. Résultats	49
3.1 Description de l'échantillon	49
3.2 Données de l'imagerie	52
3.2.1 Critère de jugement principal	52
3.2.1.1 Analyse des différents compartiments pour chaque groupe.....	52
3.2.1.2 Comparaison entre les différents groupes.....	56
3.2.1.2.1 Hydrocéphalie aiguë versus leucopathie microvasculaire.....	56
3.2.1.2.2 Hydrocéphalie chronique secondaire versus leucopathie microvasculaire.....	56
3.2.1.2.3 Hydrocéphalie chronique idiopathique versus leucopathie microvasculaire.....	60
3.2.1.2.4 Hydrocéphalie chronique versus leucopathie microvasculaire	63
3.2.2. Critère de jugement secondaire.....	64
4. Discussion et limites.....	66
4.1 Discussion	66
4.1.1 Épidémiologie et facteurs de risque cardio-vasculaire	66
4.1.2 Hydrocéphalie aiguë versus leucopathie microvasculaire	66
4.1.3 Hydrocéphalie chronique secondaire versus leucopathie microvasculaire	67
4.1.3.1 Patients avec hydrocéphalie chronique secondaire et compartiment à haute diffusivité	67
4.1.3.2 Patients avec hydrocéphalie chronique secondaire sans compartiment à haute diffusivité	68
4.1.4 Hydrocéphalie chronique idiopathique versus leucopathie microvasculaire	68
4.2 Limites de l'étude :	69
4.2.1 Faiblesse des effectifs	69
4.2.2 Biais d'évaluation	70
4.2.3 Biais de sélection.....	70
4.2.4 Biais de réalisation	70
4.3 Application de l'étude.....	71
 CONCLUSION	 72
 BIBLIOGRAPHIE	 73
 ANNEXE : ABRÉVIATIONS.....	 80

La dynamique normale du Liquide Céphalo-Rachidien (LCR) réside en un équilibre fragile entre sa production et sa résorption. En cas de processus pathologique survenant au cours de l'une de ces étapes, cet équilibre peut être perturbé, à l'origine d'une hydrocéphalie. L'hydrocéphalie peut être aiguë ou chronique. Lorsqu'elle est chronique, elle peut être soit secondaire soit idiopathique.

L'hydrocéphalie chronique idiopathique de l'adulte est par définition de cause encore inconnue. Elle est diagnostiquée chez les patients d'environ 70 ans¹. Son diagnostic est difficile car il n'existe pas de signe clinique ou d'imagerie spécifique. Les troubles de la marche, de la miction et les troubles cognitifs, ainsi que la dilatation ventriculaire et les hypersignaux péri-ventriculaires, qui sont caractéristiques de l'hydrocéphalie chronique idiopathique, sont également fréquemment retrouvés chez les patients âgés. Ces hypersignaux péri-ventriculaires (HSPV) sont d'ailleurs inconstamment retrouvés et semblent dans certains cas diminuer après dérivation faisant suspecter la présence d'un œdème de résorption transépendymaire^{2,3}. Il existe de nombreuses interrogations concernant ces HSPV dans l'hydrocéphalie chronique idiopathique : sont-ils à l'origine ou secondaire à la maladie ? Correspondent-ils à une leucopathie microvasculaire ? A de la résorption transépendymaire ? Aux deux mécanismes associés ? Sont-ils un bon ou mauvais facteur de réponse à la dérivation ?

L'équipe du Professeur Denis Ducreux a élaboré un outil permettant d'étudier la compartimentation de l'eau cérébrale au niveau de zones d'intérêt : l'IRM de diffusion multicompartimentale. Permettant d'obtenir des données sur la répartition des compartiments liquidiens, l'IRM de diffusion multicompartimentale n'a jamais été utilisée dans l'étude des HSPV des hydrocéphalies et des leucopathies microvasculaires.

La première partie de ce travail est consacrée, à travers les données de la littérature, aux connaissances actuelles sur la circulation du LCR, sur l'hydrocéphalie qu'elle soit aiguë, chronique secondaire ou chronique idiopathique, sur la microangiopathie cérébrale et les hypersignaux de la substance blanche d'origine vasculaire présumée, ainsi que sur l'imagerie de diffusion multicompartimentale. Nous présenterons ensuite les résultats d'une étude permettant de comparer la compartimentation liquidienne cérébrale au sein :

- des HSPV de patients avec une hydrocéphalie chronique idiopathique, une hydrocéphalie chronique secondaire, et une hydrocéphalie aiguë.
- des HSPV de la leucopathie microvasculaire.

¹Jaraj, Prevalence of Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus.

²Akiguchi, Shunt-Responsive Parkinsonism and Reversible White Matter Lesions in Patients with Idiopathic NPH.

³Tullberg,, Normal Pressure Hydrocephalus

Préambule : Circulation du LCR et mécanisme de circulation

Circulation normale du LCR à l'échelle macroscopique

Un volume total de 150 ml de LCR est contenu dans la boîte crânienne et le canal rachidien. Ce volume est renouvelé environ 3 à 4 fois par jour. Il est produit en majorité par les plexus choroïdes au sein des ventricules latéraux avec un débit estimé à 0,35ml/min soit environ 500ml/jour. Le LCR passe ensuite au niveau du troisième ventricule par les foramens interventriculaires de Monroe puis rejoint le quatrième ventricule en passant par l'aqueduc du Sylvius. On distingue trois orifices de sortie du LCR du quatrième ventricule : un médian (foramen de Magendie) et deux latéraux (foramens de Luschka). Le LCR rejoint ensuite les espaces sous-arachnoïdiens de la convexité et périmédullaire. Les sites de réabsorption du LCR les plus connus sont :

- Les gaines péri-neurales entourant les nerfs crâniens et spinaux (notamment du nerf olfactif le long de la lame criblée de l'éthmoïde). De là, le LCR est drainé vers les ganglions lymphatiques cervicaux.
- Les vaisseaux lymphatiques de la dure-mère
- Les granulations arachnoïdiennes (appelées également granulations de Pacchioni) qui sont des protrusions de l'arachnoïde au sein des sinus veineux. De là, le LCR rejoint directement la circulation sanguine.

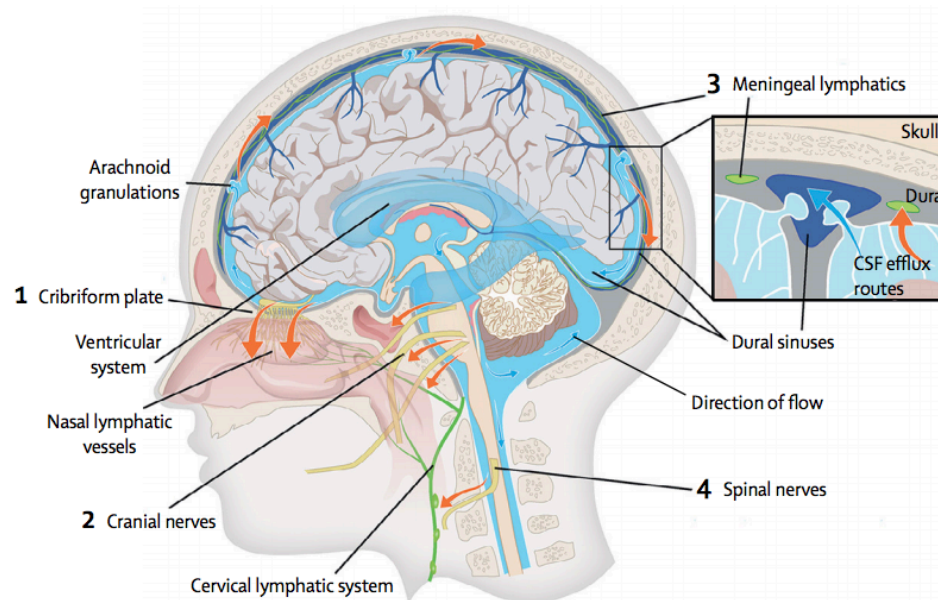


Figure 1 : Circulation du LCR à l'échelle macroscopique.

Source : The Glymphatic Pathway in Neurological Disorders - The Lancet Neurology."⁴

⁴Rasmussen, The Glymphatic Pathway in Neurological Disorders

Circulation normale du LCR à l'échelle microscopique : La voie « glymphatique »

Cette voie microscopique du flux de LCR dans le cerveau a été mise en évidence par la recherche animale, mais un schéma similaire de flux a été montré sur des IRM de patients après injection intrathécale de gadolinium ⁵.

Les vaisseaux sanguins cérébraux sous-arachnoïdiens présentent des zones d'invagination artérielle dans le parenchyme cérébral : les espaces de Virchow-Robin (*Figure 2a*). Dans ces espaces, le LCR s'écoule le long des artères pénétrantes et des capillaires. Les artères sont entourées des pieds des astrocytes (*la glia limitans*) qui possèdent des concentrations élevées d'aquaporines 4 (AQP4). Grâce aux AQP4, le LCR passe à travers l'espace interstitiel (ou extracellulaire) du cerveau, récupère les déchets accumulés lors de l'activité neuronale (notamment les protéines bêta-amyloïdes) et sort le long des espaces péri-veineux profonds (*Figure 2b*).

Du fait de ces similitudes avec le système lymphatique extra-cérébral et du rôle important des AQP4 des cellules gliales, ce système a été baptisé « la voie glymphatique ».

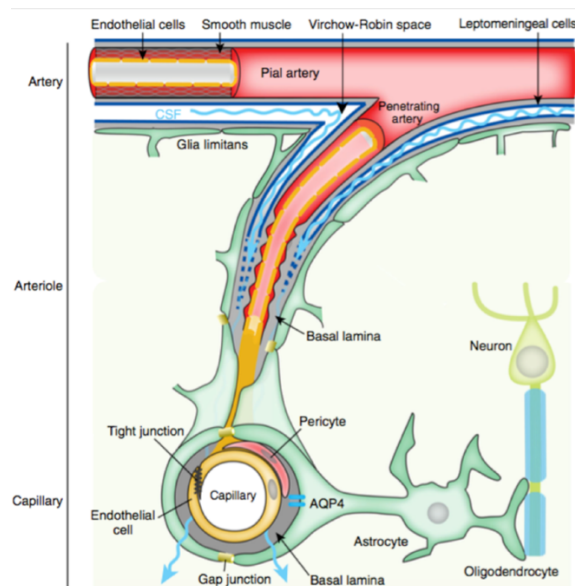


Figure 2a : Les espaces de Virchow et Robin

Source : The glymphatic system – a Beginner's Guide - Neurochemical Research⁶

⁵Ringstad, Glymphatic MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus

⁶Jessen, The Glymphatic System

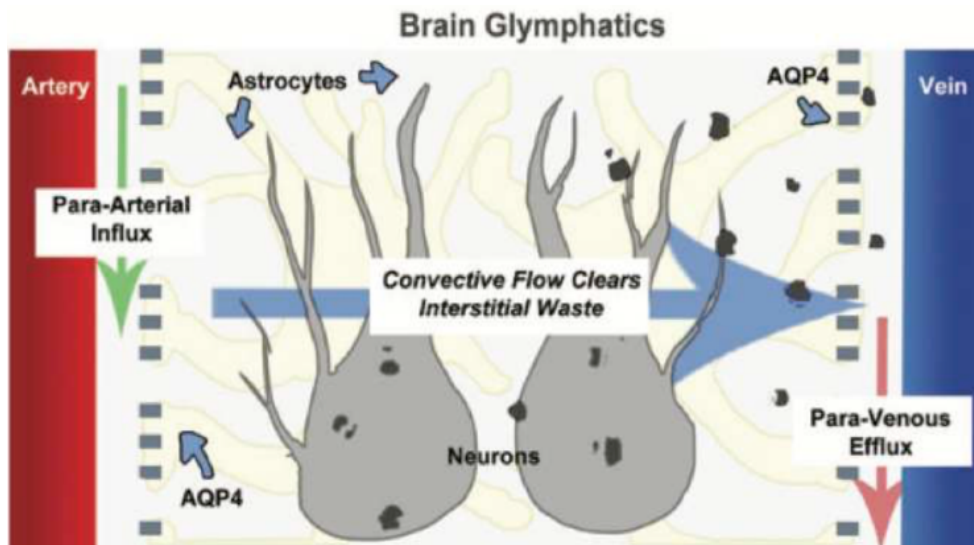


Figure 2b : Circulation du LCR à l'échelle microscopique

Source : Sleep facilitates clearance of metabolites from the brain: glymphatic function in aging and neurodegenerative diseases - Rejuvenation Research⁷

Circulation pulsatile du LCR

La circulation du LCR est pulsatile. En effet, selon la loi de Monroe-Kellie⁸, le système nerveux, sa vascularisation et le LCR sont contenus dans une structure ostéo-durale inextensible : la boîte crânienne. Toute augmentation de volume de l'un des trois compartiments se fait aux dépens des deux autres. Lors de la systole, les compartiments « système nerveux » et « vascularisation cérébrale » augmentent aux dépens du compartiment LCR qui doit alors diminuer. L'augmentation du lit vasculaire artériel va chasser le flux du LCR vers l'aqueduc du Sylvius, le 4^{ème} ventricule et les espaces sous-arachnoïdiens et spinaux : il s'agit du flux systolique crano-caudal.

A l'inverse pendant la diastole, le lit vasculaire diminue, le LCR inverse sa direction et remonte vers le foramen magnum et l'aqueduc de Sylvius d'où un flux diastolique caudo-cranial.

I Hydrocéphalies : données cliniques et épidémiologiques

⁷Mendelsohn et Larrick, Sleep Facilitates Clearance of Metabolites from the Brain.

⁸Mokri, « The Monro-Kellie Hypothesis ».

1. Définition de l'hydrocéphalie

L'hydrocéphalie se caractérise par une distension active des ventricules cérébraux liée à un excès de LCR. On distingue deux types d'hydrocéphalies en fonction du site d'obstruction du LCR :

- si l'obstacle est en amont des foramens du 4^{ème} ventricule, l'hydrocéphalie est dite obstructive ou non communicante
- si l'obstacle est en aval du 4^{ème} ventricule, l'hydrocéphalie est dite communicante.

2. Les différents types d'hydrocéphalies

2.1 L'hydrocéphalie aiguë

L'apparition d'un obstacle sur les voies d'écoulement du LCR entraîne une élévation de pression en amont de l'obstacle et une dilatation ventriculaire. Or la pression de perfusion cérébrale (PPC) est égale à la différence entre la pression artérielle moyenne (PAM) et la pression intra crânienne (PIC). Lorsque la PIC augmente, la PPC diminue. L'augmentation de la PIC a pour conséquence de diminuer le débit sanguin cérébral soit globalement soit localement dans les zones où l'autorégulation n'est plus efficace. L'autre conséquence est le déplacement des structures cérébrales des zones de haute pression vers les zones de plus faible pression, ce qui se traduit par des phénomènes d'engagement cérébral avec un risque de décès.

Cliniquement il s'agit d'un tableau brutal d'hypertension intra crânienne avec céphalées aiguës, vomissements, nausées et troubles de la vigilance.

Le traitement est la dérivation externe en urgence puis le traitement de la cause.

2.2 L'hydrocéphalie chronique ou « à pression normale »

La notion d'hydrocéphalie « à pression normale » a été introduite en 1965 par les travaux d'Hakim et Adam⁹. Elle est aujourd'hui contestée car les techniques récentes ont permis d'objectiver des anomalies de pression alors même que la mesure par simple ponction lombaire retrouvait une pression normale¹⁰. Il a donc été proposé de parler d'hydrocéphalie chronique de l'adulte¹¹, plutôt que d'hydrocéphalie à pression normale.

La plupart des hydrocéphalies évoluent vers une situation chronique où la pression du LCR redeviendrait normale ou proche de la normale, le gradient restant suffisant pour entretenir une dilatation ventriculaire. Les mécanismes de compensation alors mis en jeu sont :

- l'augmentation progressive des capacités de résorption du LCR
- la diminution du taux de production du LCR (inférieur à 0.30ml/min)¹² peu documentée

Ces mécanismes tendent à ramener la pression du LCR vers un niveau normal, et le gradient transépendymaire s'atténue et peut même s'annuler. Le tableau est alors celui d'une hydrocéphalie arrêtée avec dilatation ventriculaire persistante, fixée, et asymptomatique.

Dans les cas symptomatiques et qui continuent à s'aggraver, la pression ne redevient normale qu'en apparence, sa valeur moyenne est normale ou basse mais un enregistrement continu montre la présence d'ondes de pression anormale.

Les signes cliniques retrouvés sont :

- les troubles de la marche qui sont présents dans 90 % des cas et qui sont les premiers symptômes à apparaître. Leur prédominance au sein du tableau clinique est un facteur pronostic favorable ; lorsqu'ils sont absents, il est difficile d'affirmer le diagnostic d'hydrocéphalie chronique de l'adulte. Le demi-tour est franchement décomposé. Le polygone de sustentation est élargi. La marche est classiquement lente, précautionneuse, à petits pas. Lorsque la maladie évolue, on observe une rétropulsion à la marche. Bien que le mécanisme physiopathologique soit mal compris, ces troubles pourraient être dus à une compression des fibres du tractus cortico-spinal par la dilatation ventriculaire.
- les troubles sphinctériens qui sont présents dans 70 % des cas, et qui sont en général le deuxième symptôme à apparaître. Il s'agit de mictions impérieuses, puis de fuites d'urines intermittentes, diurnes et nocturnes, évoluant vers l'incontinence. Ils pourraient également

⁹Hakim et Adams, The Special Clinical Problem of Symptomatic Hydrocephalus with Normal Cerebrospinal Fluid Pressure. Observations on Cerebrospinal Fluid Hydrodynamics .

¹⁰Stephensen, Objective B Wave Analysis in 55 Patients with Non-Communicating and Communicating Hydrocephalus.

¹¹Bret Chronic hydrocephalus in adults.

¹²Silverberg Downregulation of Cerebrospinal Fluid Production in Patients with Chronic Hydrocephalus.

être dus à la compression des fibres du tractus cortico-spinal dans un premier temps, majorés dans un second temps par les troubles cognitifs.

- les troubles des fonctions supérieures qui sont présents dans 80 % des cas. Lorsqu'ils dominent le tableau clinique, ils sont un facteur de pronostic défavorable. Ils débutent par une amnésie antérograde et des troubles de la concentration. Le patient a des difficultés à effectuer les actes élaborés, à planifier ou à organiser des tâches quotidiennes multiples. Mais lorsque la maladie évolue, les troubles des fonctions supérieures sont globaux et entraînent un état grabataire jusqu'à la démence sévère. On retrouve classiquement à l'examen neurologique des signes d'une atteinte frontale. Ces troubles pourraient être dus à une compression du cortex frontal contre la boîte crânienne.

On distingue dans cette entité l'hydrocéphalie chronique secondaire et l'hydrocéphalie chronique idiopathique. Le pronostic de ces deux affections est significativement différent : l'amélioration clinique après dérivation est en effet meilleure dans le cas d'une hydrocéphalie chronique secondaire, vraisemblablement parce qu'elle est mieux diagnostiquée¹³.

2.2.1 L'hydrocéphalie chronique secondaire (HCS)

¹³ Braham J, three decades of normal pressure hydrocephalus: are we wiser now ?

L'hydrocéphalie chronique de l'adulte est dite « secondaire » lorsqu'une étiologie peut être identifiée clairement. Les étiologies sont nombreuses, variées, congénitales ou acquises. Les hydrocéphalies chroniques secondaires peuvent être communicantes ou non communicantes.

Parmi les causes d'hydrocéphalies chroniques secondaires communicantes, on retrouve :

- l'obstruction des villosités arachnoïdiennes par augmentation de la viscosité du LCR, comme les hémorragies méningées, et les méningites
- l'hypersécrétion du LCR comme le papillome des plexus choroïdes ou les carcinomes
- l'obstruction veineuse (syndrome cave supérieur)

Parmi les causes d'hydrocéphalies chroniques secondaires non communicantes, on retrouve :

- les tumeurs du névraxe, de ses annexes et de ses enveloppes, ou intrarachidiennes
- les malformations (sténose de l'aqueduc de Sylvius, malformation de Dandy-Walker, malformation de Chiari type II, agénésie et obstruction des foramens interventriculaires etc).

Le traitement est la dérivation interne (dérivation ventriculo-péritonéale DVP ou ventriculo-atriale DVA) ou la ventriculo-cisternostomie.

La DVP consiste à dériver le LCR par un cathéter dont l'extrémité supérieure est placée dans un ventricule latéral et dont l'extrémité distale se termine dans la cavité péritonéale : son trajet est sous-cutané crano-cervico-thoraco-abdominal. La valve est positionnée en rétro-mastoïdien.

La DVA est utilisée en cas de péritoine non compliant (antécédent de péritonite par exemple) ; le cathéter distal se termine dans l'oreillette droite en passant par la veine jugulaire. Elle est plus rarement pratiquée de nos jours en première intention du fait des complications cardio-thoraciques.

La ventriculo-cisternostomie endoscopique est possible si l'obstacle est en aval du 3^{ème} ventricule et si les espaces sous-arachnoïdiens d'aval et les sites de résorption sont fonctionnels. Elle consiste à pratiquer un orifice dans le plancher du 3^{ème} ventricule à l'aide d'un endoscope.

Les principaux risques de ces différentes procédures sont l'hémorragie, le sepsis, l'hypotension intracrânienne en cas d'hyperdrainage, et la malposition du matériel¹⁴.

¹⁴Mongin, Normal pressure hydrocephalus

2.2.2 L'hydrocéphalie chronique idiopathique (HCI)

2.2.2.1 Épidémiologie

La prévalence de l'hydrocéphalie chronique idiopathique est estimée à 21,9 pour 100 000 habitants et son incidence à 5,5 pour 100 000 habitants^{1,15} par an. Ces chiffres sont cependant différents selon les études en raison d'une variabilité des critères diagnostiques utilisés. Bien qu'il soit difficile de trouver des chiffres officiels, la plupart des études s'accordent sur le fait que cette prévalence serait sous-évaluée. Cette sous-estimation s'expliquerait par un diagnostic peu ou mal connu des praticiens, en dehors des neurologues et neurochirurgiens et une difficulté à affirmer le diagnostic du fait de tableaux cliniques très variés.

La moyenne d'âge d'apparition de la maladie est d'environ 70 ans, avec une prédominance masculine. Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et la consultation spécialisée est de 16 mois.

2.2.2.2 Physiopathologie

Depuis sa description par Hakim et Adams, il existe une controverse considérable sur l'existence de cette entité car il n'y a pas de constatations neuropathologiques spécifiques qui permettent la confirmation post mortem de l'HCI.

En effet, l'examen neuropathologique^{16,17} retrouve :

- une inflammation des villosités arachnoïdiennes, un épaissement et une fibrose des leptoméninges en particulier de l'arachnoïde
- des lésions vasculaires à type de micro-infarctus, d'artériosclérose, d'hémorragie et de leucopathie microvasculaire
- une accumulation de substances neurotoxiques (notamment de protéine bêta-amyloïde) que l'on retrouve également dans la maladie d'Alzheimer¹⁸
- une altération de l'épithélium épendymaire entourant les ventricules
- une gliose subépendymaire

¹Jaraj, Prevalence of Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus.

¹⁵Brean, Prevalence of Probable Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus in a Norwegian Population

¹⁶Del Bigio, Neuropathological Changes Caused by Hydrocephalus

¹⁷Leinonen, Post-Mortem Findings in 10 Patients with Presumed Normal-Pressure Hydrocephalus and Review of the Literature.

¹⁸Silverberg, Alzheimer's Disease, Normal-Pressure Hydrocephalus, and Senescent Changes in CSF Circulatory Physiology

Sa pathogénie résulte certainement de multiples mécanismes associés et de nombreuses hypothèses physiopathologiques ont été proposées :

- **des troubles de réabsorption du LCR** par les villosités arachnoïdiennes ce qui constitue l'hypothèse historique. De nombreuses études ont en effet montré une bonne corrélation entre la réduction de la réabsorption du LCR et l'amélioration clinique après dérivation¹⁹. De plus, l'autopsie des patients avec une hydrocéphalie chronique idiopathique retrouve un épaissement des villosités arachnoïdiennes dans plus de 50 % des cas^{20,21}.

- **des troubles de circulation du LCR**²². Les pulsations du LCR sont physiologiques et résultent principalement de la fonction cardiaque et de la respiration (qui augmentent ces pulsations) et de la compliance cérébrale (qui les diminue). Une hyperpulsatilité du LCR entraînerait un déséquilibre de la balance production/résorption du LCR. Une des conséquences serait la résorption transépendymaire du LCR entraînant un œdème péri-ventriculaire. L'œdème aurait pour conséquences :

- une augmentation du volume intracrânien et donc une diminution de la compliance.
- une ischémie locale, responsable d'une accumulation de macromolécules toxiques et de remaniements structurels qui diminueraient à leur tour la compliance cérébrale avec en conséquence une poursuite du cercle vicieux.

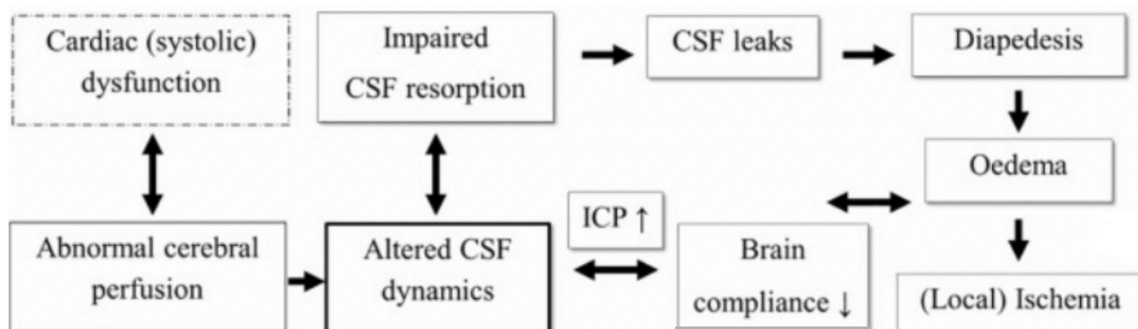


Figure 3 : Le cercle vicieux de l'hydrocéphalie chronique idiopathique

Source: Pathogenesis of idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A review of knowledge J Clin Neurosci.²³

Cette hyperpulsatilité du LCR serait également responsable d'une diminution de l'expansion des artères cérébrales et donc du transport du LCR par le système « glymphatique » (celui-ci

¹⁹Boon, Dutch Normal-Pressure Hydrocephalus Study

²⁰Bech, Frontal Brain and Leptomeningeal Biopsy Specimens Correlated with Cerebrospinal Fluid Outflow Resistance and B-Wave Activity in Patients Suspected of Normal-Pressure Hydrocephalus

²¹Bech, Shunting Effects in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus; Correlation with Cerebral and Leptomeningeal Biopsy Findings.

²²Mase, Quantitative Analysis of CSF Flow Dynamics Using MRI in Normal Pressure Hydrocephalus

²³Bräutigam, Pathogenesis of idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus

étant dépendant des pulsations artérielles), participant à l'accumulation de déchets et ainsi à une diminution de la compliance cérébrale⁵.

- **une maladie cérébro-vasculaire.** Il existe une augmentation significative des facteurs de risque cardio-vasculaire²⁴ (HTA, diabète et dyslipidémie) et des maladies vasculaires (coronaropathie, artériopathie des membres inférieurs) chez les patients avec une hydrocéphalie chronique idiopathique comparativement à des sujets sains du même âge. ; cela se traduisant à l'imagerie par une diminution du débit sanguin cérébral et une augmentation des hypersignaux péri-ventriculaires et de la substance blanche profonde. Pour certains auteurs²⁵, cette ischémie chronique péri-ventriculaire pourrait être le premier événement de la chaîne, responsable d'une augmentation de la pression veineuse, et donc d'une diminution de l'absorption du LCR et une dilatation ventriculaire. Cette hypothèse est cependant non consensuelle car l'ischémie n'est pas présente chez tous les patients et ne permettrait pas d'expliquer à elle seule l'hydrocéphalie.

Pour Bateman et al²⁶, l'absorption irrégulière du LCR s'expliquerait par une augmentation de la pression veineuse superficielle avec une altération des veines corticales.

Pour d'autres, ces hypersignaux péri-ventriculaires sont considérés comme secondaire à la dilatation ventriculaire. Celle-ci entraînerait une compression vasculaire et donc d'une ischémie chronique de la substance blanche péri-ventriculaire.

Enfin, certains auteurs considèrent ces anomalies comme un épiphénomène, sans qu'on puisse affirmer une relation causale avec l'hydrocéphalie²⁷.

- **Une hydrocéphalie congénitale décompensée**²⁸. Il a été constaté que les patients avec une hydrocéphalie chronique idiopathique ont en moyenne des périmètres crâniens plus importants que les patients témoins. Pour Bradley et al²⁹, l'hydrocéphalie chronique idiopathique serait une maladie « en deux temps » : une hydrocéphalie externe bénigne pendant la petite enfance suivie d'une ischémie chronique de la substance blanche à la fin de l'âge adulte. Les enfants avec une hydrocéphalie externe bénigne ayant des villosités arachnoïdiennes de capacité de résorption de LCR réduite, développeraient une voie parallèle de résorption : à travers l'épendyme jusqu'à l'espace extracellulaire puis péri-veineux par les AQP4. Il existerait ce double modèle de résorption de LCR jusqu'à la fin de l'âge adulte, jusqu'au développement d'une ischémie chronique de la substance blanche, qui

⁵ Ringstad, Glymphatic MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus.

²⁴Israelsson, Vascular Risk Factors in INPH

²⁵Bradley, Normal Pressure Hydrocephalus

²⁶Bateman, The Pathophysiology of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus

²⁷Krauss, White Matter Lesions in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and in an Age-Matched Control Group

²⁸Kreff, Normal Pressure Hydrocephalus and Large Head Size

²⁹Bradley, Increased Intracranial Volume.

entraînerait une résistance à la sortie du LCR par les ventricules et donc à une hydrocéphalie.

L'absence d'augmentation systématique du périmètre crânien chez les patients avec une HCI suggère cependant que d'autres causes sous-jacentes existent et ne soient pas acquises dans l'enfance, mais plutôt après la fermeture des sutures crâniennes³⁰.

- **Des facteurs héréditaires.** Dans l'étude de McGirr et Cusimano³¹, les patients atteints d'HCI (n = 20) avaient des proches présentant des symptômes similaires à ceux de l'HCI dans 7% des cas. Huovinen et al.³² ont rapporté dans leur étude qu'environ 4% des patients (n = 375) avaient un parent atteint d'HCI certaine, et 11% un parent atteint d'HCI probable. Néanmoins, jusqu'à présent, aucun facteur de risque génétique spécifique n'a été identifié.

2.2.2.3 Test diagnostiques

La ponction lombaire évacuatrice

Il s'agit du test le plus utilisé en pratique courante, avec évacuation de 30 à 50ml de LCR et évaluation des troubles de la marche avant et après (30 à 60 min) la ponction lombaire. La plupart des études ont montré une valeur prédictive positive excellente (> 90 %) mais une mauvaise valeur prédictive négative (< 30 %), avec un nombre de patients conséquent non améliorés par la ponction lombaire (PL), mais finalement améliorés par la dérivation³³.

Le drainage lombaire externe

Moins utilisé en routine clinique, ce test consiste à un drainage du LCR à 10ml/h pendant 72h par un cathéter introduit dans l'espace sous-arachnoïdien à l'étage lombaire, avec évaluation des troubles de la marche avant et après. Comme pour la ponction lombaire, sa valeur prédictive positive est excellente (> 90%) mais sa valeur prédictive négative est faible (<50%)³⁴. Il est plus contraignant puisqu'il nécessite une hospitalisation et le taux de complications (infections et hématomes) est non négligeable (estimée à 2%).

³⁰Wilson, Evidence That Congenital Hydrocephalus Is a Precursor to Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus in Only a Subset of Patients

³¹McGirr, Familial aggregation of idiopathic normal pressure hydrocephalus

³²Huovinen, Familial Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus

³³Mihalj, CSF Tap Test - Obsolete or Appropriate Test for Predicting Shunt Responsiveness?

³⁴ Panagiotopoulos, The predictive value of external continuous lumbar drainage, with cerebrospinal fluid outflow controlled by medium pressure valve, in normal pressure hydrocephalus

Le test de résistance à l'écoulement du LCR

Cette technique repose sur l'injection de sérum physiologique par une aiguille à ponction lombaire avec mesure de pression en continu. Il existe une augmentation rapide de la pression, puis une décroissance de la pression qui se stabilise à un nouveau plateau P_p plus élevé que la pression de base P_b . Les valeurs mesurées permettront le calcul de la résistance à l'écoulement du LCR, R_{out} .

$$R_{out} = \frac{(P_p - P_b)}{\text{débit de perfusion}}$$

Un index de résistance supérieure ou égale à 12 mmHg/ml/min a une valeur prédictive positive élevée pour le diagnostic d'HCI (> 80%), mais une faible valeur prédictive négative (<20%)³⁵. Ce test est peu utilisé en routine clinique, car il demande un degré important d'expertise.

2.2.2.4 Signes IRM

Le diagnostic d'hydrocéphalie chronique idiopathique est difficile du fait de l'absence de signes spécifiques ; les principaux signes évocateurs sont :

1) La dilatation ventriculaire

Elle est évaluée en routine par l'index bi frontal appelé aussi index de Evans. Il correspond à la largeur maximale des cornes frontales, divisé par le diamètre intérieur maximal du crâne au même niveau (*Figure 4 A*). Il existe une dilatation ventriculaire si ce ratio est supérieur ou égal à > 0,3. Elle serait mieux évaluée par le calcul du volume ou de la surface ventriculaire mais ces analyses chronophages nécessitent des logiciels spécifiques, et sont peu réalisables en routine clinique. Il s'agit d'une dilatation tri ou tétra-ventriculaire (le 4^{ème} ventricule est inconstamment dilaté). Elle n'est pas spécifique puisqu'elle est très fréquemment visualisée dans l'atrophie cérébrale. Certains signes peuvent néanmoins aider :

- les ventricules peuvent être ballonnés ³⁶ (*Figure 4B*)

³⁵ Wikkelo The European iNPH Multicentre Study on the predictive values of resistance to CSF outflow and the CSF Tap Test in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus

³⁶Virhammar, Preoperative Prognostic Value of MRI Findings in 108 Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus

- la dilatation ventriculaire dans l'hydrocéphalie est précoce au niveau des cornes temporales³⁷(Figure 4C) et un peu plus tardive au niveau des ventricules latéraux
- il existe une perte de concavité du plancher du 3^{ème} ventricule et un aspect fin du corps calleux.

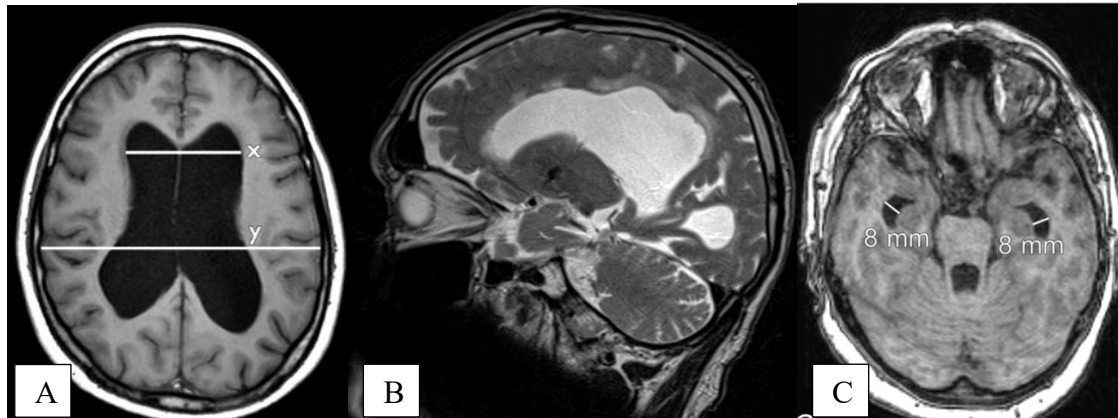


Figure 4 : Image A : Acquisition axiale T1 : Index de Evans = largeur maximale des cornes frontales « x » / diamètre intérieur maximal du crâne au même niveau « y ».

Image B : Acquisition sagittale T2 sur une coupe paramédiane : Aspect ballonisé des ventricules latéraux.

Image C : Acquisition axiale T1 : dilatation des cornes temporales

2) L'angle calleux aigu (<90°).

Cet angle est mesuré entre les cornes frontales des ventricules latéraux sur une acquisition coronale passant par la commissure postérieure, perpendiculaire au plan antéro-postérieur passant par la commissure antérieure et la commissure postérieure. Les valeurs d'angle calleux corrélées à une amélioration après dérivation sont variables en fonction des études probablement en rapport avec des différences de techniques de mesure (< 63°³⁸ dans l'étude de Virhammar et al, versus < 86° dans l'étude de Baroncini et al³⁹). La valeur seuil la plus souvent utilisée est 90°.

³⁷Svendsen, Visibility of the Temporal Horns on Computed Tomography.

³⁸Virhammar, The Callosal Angle Measured on MRI as a Predictor of Outcome in Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus

³⁹Baroncini, Ventriculomegaly in the Elderly

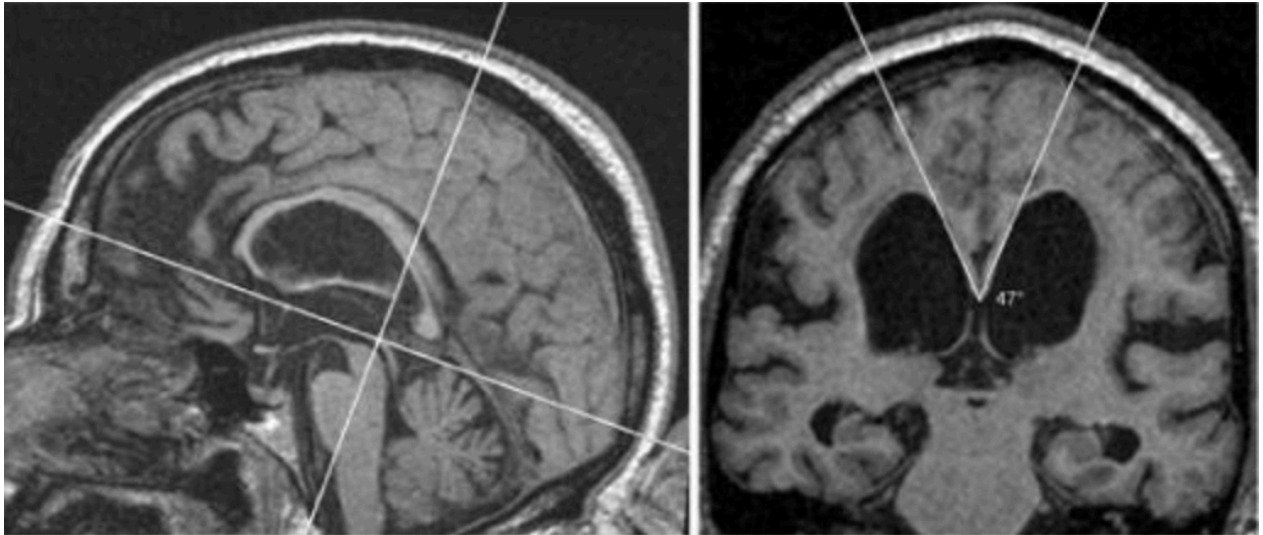


Figure 5 : Sur la coupe sagittale T1 médiane : identification du plan antéro-postérieur passant par la commissure antérieure et la commissure postérieure. Sur la coupe coronale T1 passant par la commissure postérieure, perpendiculaire au plan précédemment identifié : mesure de l'angle calleux.

3) L'élargissement disproportionnel des espaces sous arachnoïdiens (DESH) associant :

- une raréfaction des espaces sous arachnoïdiens au vertex (au niveau de la convexité et de la ligne médiane) (≥ 2 sur l'échelle de la *Figure 6A*).
- un élargissement marqué de la scissure de Sylvius (≥ 2 sur l'échelle de la *Figure 6B*).

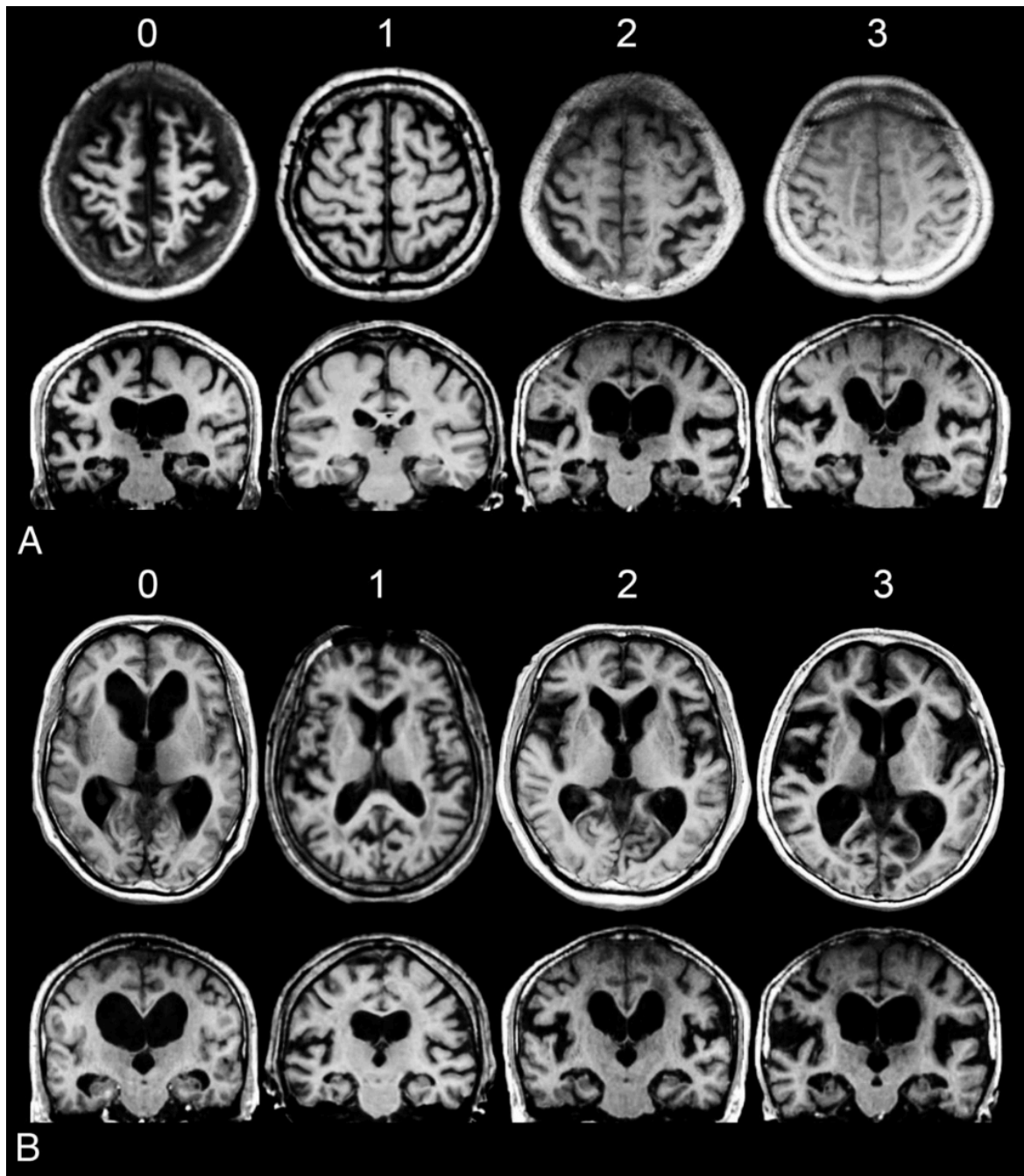


Figure 6 : Echelle visuelle graduée de 0 à 3

A : évaluant la raréfaction des espaces sous-arachnoïdiens au vertex (coupe axiale et coronale T1)

B : évaluant l'élargissement de la scissure de Sylvius (coupe axiale et coronale T1)

Source: High-Convexity Tightness Predicts the Shunt Response in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus
 American Journal of Neuroradiology⁴⁰

⁴⁰Narita, High-Convexity Tightness Predicts the Shunt Response in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus

4) La dilatation kystique de certains sillons de la convexité ou de la surface médiale du vertex est parfois présente (32% de cas)⁴¹. Elle pourrait être expliquée par un obstacle supra-sylvien possiblement dû à une pathologie méningée ou une méningite fibrosante. Néanmoins il s'agit d'un critère dont la reproductibilité n'a pas été démontrée. (Figure 7)

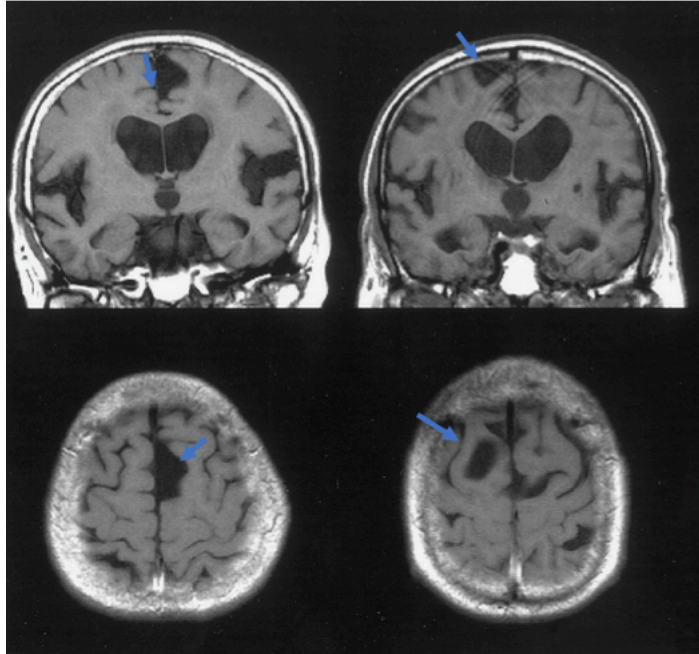


Figure 7 : Acquisition coronale T1 (images du haut) et axiale T1 (images du bas): Élargissement focal de sillons (flèches bleues)

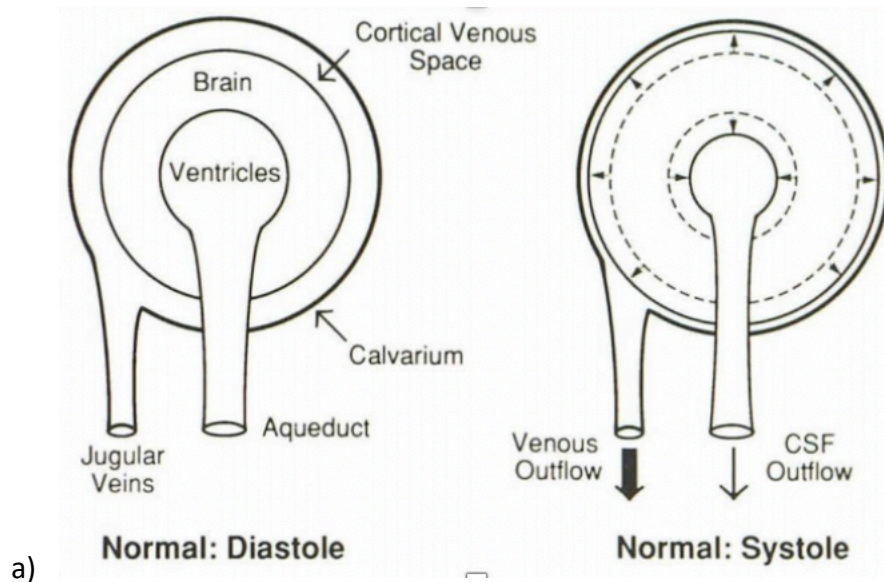
Source: CSF Spaces in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Morphology and Volumetry. American Journal of Neuroradiology⁴¹

Il existe des scores (DESH score⁴²) prenant en compte l'ensemble de ces signes (dilatation ventriculaire, dilatation de la scissure de Sylvius, raréfaction des sillons au vertex, angle calleux aigu < 90°, et dilatation focale kystique de certains sillons) qui permettrait de prédire l'amélioration clinique après dérivation avec une bonne valeur prédictive positive.

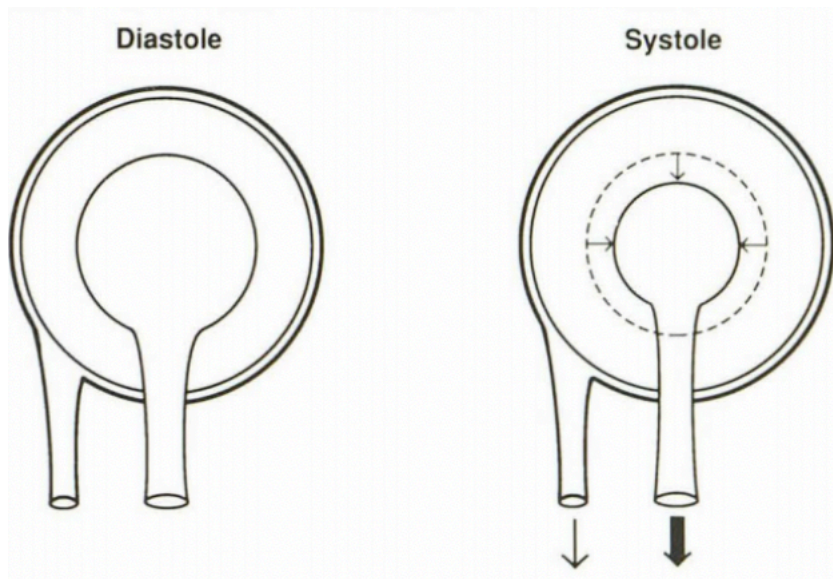
⁴¹Kitagaki, CSF Spaces in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus

⁴²Shinoda, Utility of MRI-Based Disproportionately Enlarged Subarachnoid Space Hydrocephalus Scoring for Predicting Prognosis after Surgery for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus

5) La présence d'un flux hyper dynamique de LCR au sein de l'aqueduc de Sylvius



a)



b)

Figure 8 : Représentation schématique de l'expansion systolique du parenchyme cérébral chez des patients témoins et des patients avec une hydrocéphalie.

a) Chez des patients témoins en systole, l'expansion du parenchyme cérébral :

- en externe entraîne une compression veineuse contre la voûte crânienne et donc une sortie du flux sanguin veineux cérébral.

- en interne entraîne une compression des ventricules et donc un flux du LCR crânio-caudal.

b) Chez des patients avec une hydrocéphalie, le parenchyme cérébral est déjà accolé à la table interne de la voûte crânienne. Lors de la systole, l'expansion en externe du parenchyme cérébral n'est pas possible. L'expansion du parenchyme cérébral en interne comprime encore plus les ventricules latéraux, ce qui entraîne une augmentation pulsatile du LCR, et donc du flux du LCR dans l'aqueduc de Sylvius.

Source: Association of Deep White Matter Infarction with Chronic Communicating Hydrocephalus: Implications Regarding the Possible Origin of Normal-Pressure Hydrocephalus. American Journal of Neuroradiology²⁵

En IRM, ce mécanisme est apprécié par les séquences vélocimétriques en contraste de phase.

Pour visualiser de façon qualitative les lignes de flux, le plan de coupe doit être dans l'axe du flux (in-plane) ; une cause secondaire d'hydrocéphalie comme par exemple une sténose de l'aqueduc est alors éliminée.

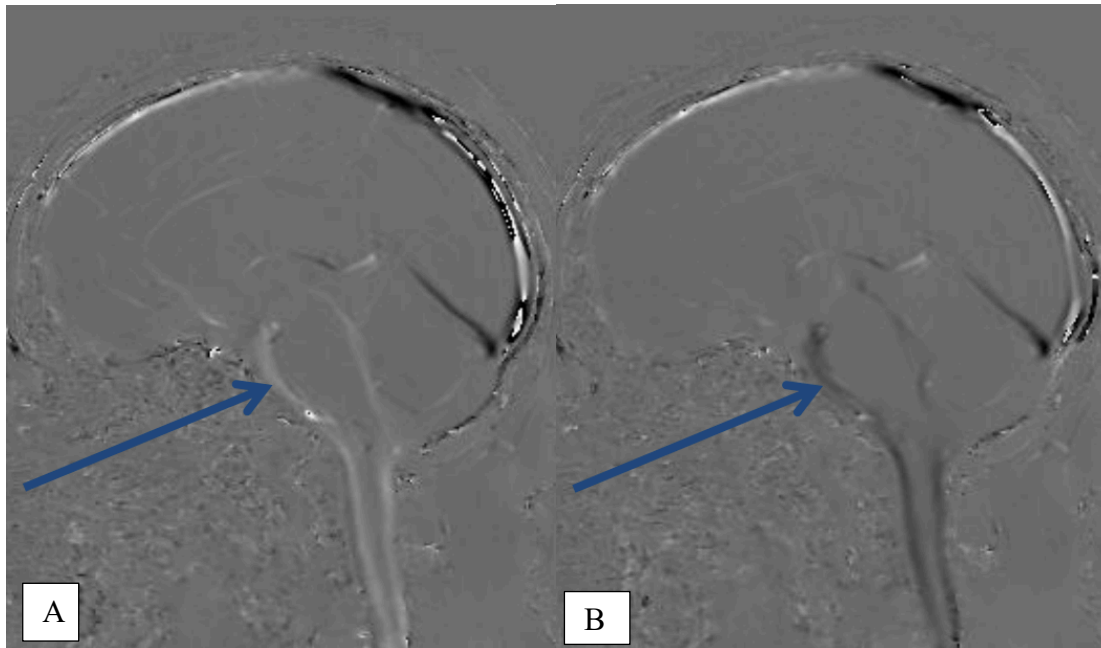


Figure 9 : Acquisition en contraste de phase dans le plan du flux du LCR. Le flux une direction crânio-caudale pendant la systole et apparaît donc en hypersignal (Image A). Pendant la diastole, le flux a une direction inverse (caudo-crânial) et apparaît alors en hyposignal (image B). Les tissus immobiles ont un signal neutre (bruit de l'image).

²⁵ Bradley, Normal Pressure Hydrocephalus

Pour la quantification du flux, le plan d'acquisition doit être perpendiculaire au grand axe du flux du LCR (through-plane). On trace ensuite un ROI au niveau de l'aqueduc de Sylvius. On obtient une courbe de flux qui correspond à toutes les vitesses de flux de LCR dans la région d'intérêt pendant toutes les phases du cycle cardiaque. L'aire sous la courbe positive correspond au volume de LCR en mouvement lors de la systole et l'aire sous la courbe négative correspond au volume de LCR lors de la diastole. Le Stroke Volume (SV) du LCR correspond à la moyenne de ces deux volumes (Figure 10).

Il existe une augmentation du SV chez les patients avec une hydrocéphalie chronique idiopathique par rapport à des sujets sains^{43,44}. Les valeurs seuils qui sont corrélées à une amélioration clinique après dérivation varient d'une étude à l'autre en fonction des machines utilisées (SV > 42 μ L dans l'étude de Bradley⁴⁵ à > 136,5 μ L dans l'étude de Baroncini³⁹).

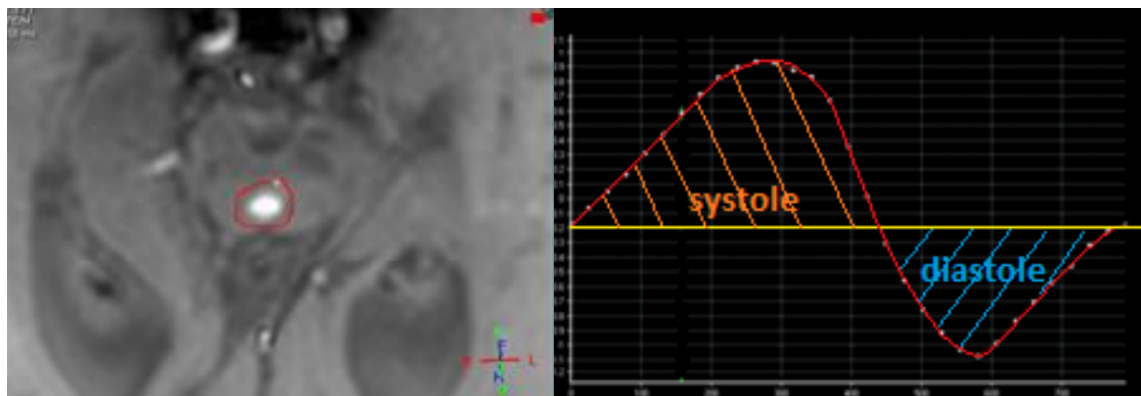


Figure 10 : Acquisition en contraste de phase perpendiculaire au grand axe du flux du LCR. Aire sous la courbe.

⁴³Bradley, CSF Flow in the Brain in the Context of Normal Pressure Hydrocephalus.

⁴⁴Balédent, Value of phase contrast magnetic resonance imaging for investigation of cerebral hydrodynamics

⁴⁵Bradley, Normal-Pressure Hydrocephalus

³⁹BaroncinI, Ventriculomegaly in the Elderly

6) Les hypersignaux de la substance blanche péri-ventriculaire et profonde

Ils sont inconstamment présents (88% dans l'étude de Tulberg⁴⁶, 58% dans l'étude de Bradley²⁵). Cependant leur prévalence est plus élevée que chez des patients sains du même âge (24%). L'association de ces hypersignaux péri-ventriculaires et la réponse à la dérivation est d'ailleurs variable en fonction des études. Certaines montrent une corrélation inverse entre l'étendue de ces lésions et la réponse à la dérivation¹⁹. Ces données sont non consensuelles et d'autres études montrent que la présence de ces hypersignaux péri-ventriculaires n'est pas un facteur prédictif de mauvaise réponse à la dérivation et ne doit pas faire exclure ces patients de la chirurgie².

La nature de ces hypersignaux péri-ventriculaires reste très controversée. Ils seraient la combinaison d'un oedème péri-ventriculaire (de résorption) et d'une leucopathie microvasculaire. Il n'existe pas de critères formels en imagerie morphologique permettant de différencier ces deux mécanismes. Les arguments à l'encontre d'une leucopathie microvasculaire pure sont qu'il a été décrit une réversibilité partielle de ces hypersignaux après dérivation^{46,2}.

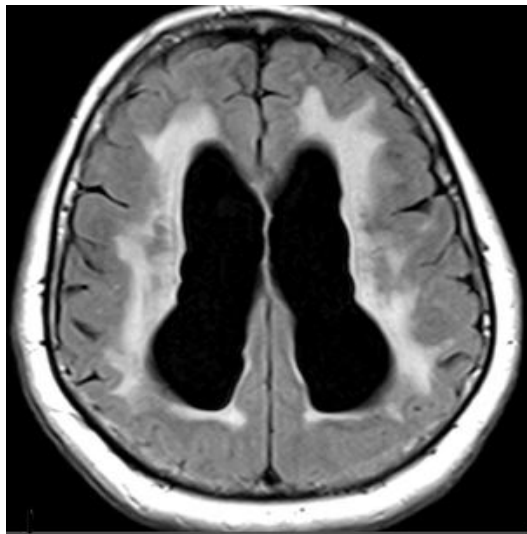


Figure 11 Acquisition axiale FLAIR, hypersignaux de la substance blanche péri-ventriculaire et profonde.

⁴⁶Tullberg, Normal Pressure Hydrocephalus

²⁵Bradley, Normal Pressure Hydrocephalus

¹⁹Boon, Dutch Normal-Pressure Hydrocephalus Study

² Akiguchi, Shunt-Responsive Parkinsonism and Reversible White Matter Lesions in Patients with Idiopathic NPH

En imagerie de diffusion, le coefficient apparent de diffusion (ADC) est augmenté dans les hypersignaux péri-ventriculaires chez les patients avec une hydrocéphalie chronique (idiopathique et secondaire)⁴⁷, par rapport à des sujets témoins. Cependant, il ne permet pas non plus de faire la différence entre ces types d'hypersignaux puisqu'il est augmenté à la fois :

- dans l'œdème interstitiel de la résorption trans-épendymaire^{48,49}, lié à une expansion du secteur extra-cellulaire
- dans les leucopathies microvasculaires en rapport avec une dégénérescence ischémique de la substance blanche⁵⁰, entraînant une diffusion libre des molécules d'eau.

2.2.2.5 Critères diagnostiques

Depuis la publication de la première édition des lignes directrices de la gestion de l'hydrocéphalie chronique idiopathique en 2004 (la version anglaise a été publiée en 2008), la recherche clinique sur l'HCI a considérablement augmentée, et le nombre de chirurgie de dérivation également. La deuxième édition des lignes directrices a été publiée en juillet 2011 au Japon, traduite en anglais en 2012⁵¹. Dans ces guidelines, l'HCI est classée selon trois niveaux diagnostic :

- hydrocéphalie chronique idiopathique possible :

Développement des symptômes après 60 ans.

Au moins un symptôme de la triade : troubles de la marche, troubles cognitifs et incontinence urinaire.

Dilatation ventriculaire (Index de Evans > 0,3).

Les symptômes cliniques ne sont pas expliqués par une autre étiologie.

Exclusion des causes secondaires de l'hydrocéphalie chronique (méningite, hémorragie, sténose de l'aqueduc de Sylvius...).

⁴⁷Anik, Apparent Diffusion Coefficient and Cerebrospinal Fluid Flow Measurements in Patients with Hydrocephalus

⁴⁸Uluğ, Diffusion Imaging in Obstructive Hydrocephalus

⁴⁹Sener, Callosal Changes in Obstructive Hydrocephalus

⁵⁰Tullberg, White Matter Diffusion Is Higher in Binswanger Disease than in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus

⁵¹Mori, Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus.

- hydrocéphalie chronique idiopathique probable :

Doit remplir les critères de l'HCI possible.

Pression du LCR < 20 cm H₂O et contenu normal du LCR.

Une des investigations suivantes positives :

- élargissement disproportionnel des espaces sous-arachnoïdiens à l'imagerie
- amélioration des symptômes après ponction lombaire évacuatrice ou drainage lombaire externe.

- hydrocéphalie chronique idiopathique certaine :

Amélioration des symptômes après dérivation.

2.2.2.6 Traitement et pronostic

L'absence de certitude diagnostique rend la décision chirurgicale difficile. Le traitement de référence est la dérivation interne ventriculo-péritonéale (DVP) ou ventriculo-atriale (DVA). L'alternative non chirurgicale est la répétition de ponctions lombaires évacuatrices⁵².

Concernant l'efficacité de la dérivation interne, la plupart des études portent sur les résultats cliniques à court ou moyen terme, en général 3 à 12 mois après la chirurgie⁵³, où une amélioration est retrouvée dans 80% pour les troubles de la marche, dans 55% pour les troubles mictionnels et pour 65% des cas pour les troubles cognitifs⁵⁴.

Rares en revanche sont les travaux portant sur le résultat de la chirurgie à long terme : il semble que l'on observe une dégradation progressive de l'état clinique des patients après 6 ans, en dehors de tout dysfonctionnement mécanique de valve⁵⁵. Le rôle des comorbidités (pathologies vasculaires) dans cette évolution est probablement important. Il a notamment été mis en évidence récemment un risque élevé (46 %) d'évolution démentielle de type Alzheimer ou démence vasculaire, pour une série de 146 patients ayant une HCI suivis cinq ans en moyenne⁵⁶.

⁵²Lim, Repetitive Lumbar Punctures as Treatment for Normal Pressure Hydrocephalus

⁵³Klinge, Outcome of Shunting in Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus and the Value of Outcome Assessment in Shunted Patients

⁵⁴Cage, Self-reported functional outcome after surgical intervention in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus

⁵⁵Andrén, Long-term effects of complications and vascular comorbidity in idiopathic normal pressure hydrocephalus

⁵⁶Koivisto, Poor Cognitive Outcome in Shunt-Responsive Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus

II Microangiopathie cérébrale

1. Définition

Avec l'arrivée de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la microangiopathie cérébrale (MC) est devenue la pathologie cérébrale la plus fréquemment décrite. L'âge et l'HTA sont les facteurs de risque principaux. Actuellement, il n'existe aucun traitement curatif et la prise en charge est centrée sur le contrôle optimal des facteurs de risque cardiovasculaires afin de ralentir la progression de la maladie.

Les caractéristiques de la microangiopathie à l'IRM sont l'association sont de ⁵⁷:

- petits infarctus sous corticaux récents, qui évoluent soit vers des lacunes soit vers des hypersignaux sans cavitation.
- lacunes, qui sont la résultante de micro infarctus ou de micro hémorragies.
- hypersignaux de la substance blanche d'origine vasculaire présumée
- dilatation et augmentation des espaces péri-vasculaires de Virchow et Robin
- microbleeds
- atrophie cérébrale

La microangiopathie cérébrale regroupe différents processus physiopathologiques d'étiologie variée touchant les artéioles, les capillaires et les veinules du cerveau. Ces processus physiopathologiques aboutissent *in fine* à des phénomènes soit ischémiques, soit hémorragiques. Les lésions visualisées par imagerie sont les marqueurs tardifs de la microangiopathie cérébrale, les vaisseaux ne pouvant être visualisés *in vivo*.

L'artériosclérose et l'angiopathie cérébrale amyloïde sont les deux étiologies les plus fréquentes qui aboutissent à la microangiopathie cérébrale.

L'artériosclérose touche l'artéiole ; elle est caractérisée par une dégénérescence des cellules musculaires lisses, une sclérose, un épaississement de la paroi pauvre en cellules (aspect hyalin) contenant des dépôts lipidiques (lipohyalinose) ainsi qu'un aspect tortueux des vaisseaux⁵⁸.

⁵⁷Wardlaw, Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration

⁵⁸Grinberg, Vascular Pathology in the Aged Human Brain

L'angiopathie cérébrale amyloïde entraîne quant à elle une accumulation progressive de protéines bêta-amyloïdes dans la paroi des vaisseaux et provoque leur dilatation et leur rupture. La formation de micro-anévrisme ou d'occlusion n'est pas constante. Cette angiopathie est présente chez la plupart des patients atteints de la maladie d'Alzheimer mais est aussi retrouvée chez un patient sur deux âgés de plus de 90 ans.

2. Leucopathie microvasculaire

Les hypersignaux de la substance blanche sont nommés sous de multiples termes dans la littérature : « leucopathie microvasculaire », « Leukoaraiosis », « White Matter Lesions (WML) », « White Matter Hyperintensity », « White Matter Changes », « Leukoencephalopathy », « White matter Disease », « White Matter Damage » etc.

Le terme de « leucoaraïose », est purement descriptif, proposé en 1986 par Hachinski pour décrire les anomalies de la substance blanche, et ne correspond pas à une pathologie définie. Sa terminologie vient du grec « Leuko » (blanc) et « araios » (raréfaction) ⁵⁹.

A l'examen anatomopathologique, les anomalies retrouvées au sein de ces hypersignaux ne sont pas spécifiques⁶⁰ et résultent d'une hypoperfusion chronique⁶¹:

- perte de la myéline
- raréfaction axonale
- prolifération gliale (gliose) des astrocytes et activation micro-gliale
- élargissement des espaces péri-vasculaires
- lésions d'artériosclérose⁶²

En IRM, la leucopathie microvasculaire correspond à des hypersignaux FLAIR ou T2 :

- de la substance blanche péri-ventriculaire (qui est vascularisée par des artères perforantes longues très vulnérables à l'hypo-débit)
- de la substance blanche profonde et sous corticale (qui est vascularisée par des artères perforantes courtes).

Ces hypersignaux de la substance blanche épargnent les fibres en U (fibres reliant des gyrus adjacents et se reconnaissant à leur forme arquée en U) ; ces dernières étant irriguées à la fois par des artères perforantes et également par d'autres artères plus courtes qui irriguent le cortex.

⁵⁹Hachinski, Leuko-Araiosis.

⁶⁰Deramecourt, Vascular neuropathology and cognitive decline

⁶¹O'Sullivan, Patterns of Cerebral Blood Flow Reduction in Patients with Ischemic Leukoaraiosis

⁶²Auriel, Leukoaraiosis Is Associated with Arterial Wall Thickness

De multiples classifications ont été proposées pour grader la sévérité de la maladie, tout en restant le plus objectif possible. La plus utilisée restant la classification de Fazekas et Schmidt. Elle distingue :

- les lésions péri-ventriculaires (Péri-Ventriculaire White Matter Hyperintensities : PVWMH)

0	Pas de lésion
1	fine bordure
2	« Halo »
3	Extensives à la substance blanche

- les lésions de la substance blanche profonde ou DWMH (Deep White Matter Hyperintensities)

0	Pas de lésions
1	Punctiformes
2	Confluence débutante
3	Multiplés zones confluentes

Les critères de séparation des hypersignaux de la substance blanche péri-ventriculaire et des hypersignaux de la substance blanche profonde reposent sur des règles de continuité des hypersignaux avec les ventricules latéraux et de distance par rapport aux ventricules latéraux. Les hypersignaux péri-ventriculaire > 10mm sont ainsi classés en hypersignaux profonds.

En routine clinique, c'est l'échelle de Fazekas modifiée⁶³ qui est utilisée ne distinguant pas les hypersignaux péri-ventriculaires et profonds. Elle classe les hypersignaux de la substance blanche en fonction de leur degré de sévérité (légère, modéré, sévère).

⁶³Wahlund, A New Rating Scale for Age-Related White Matter Changes Applicable to MRI and CT

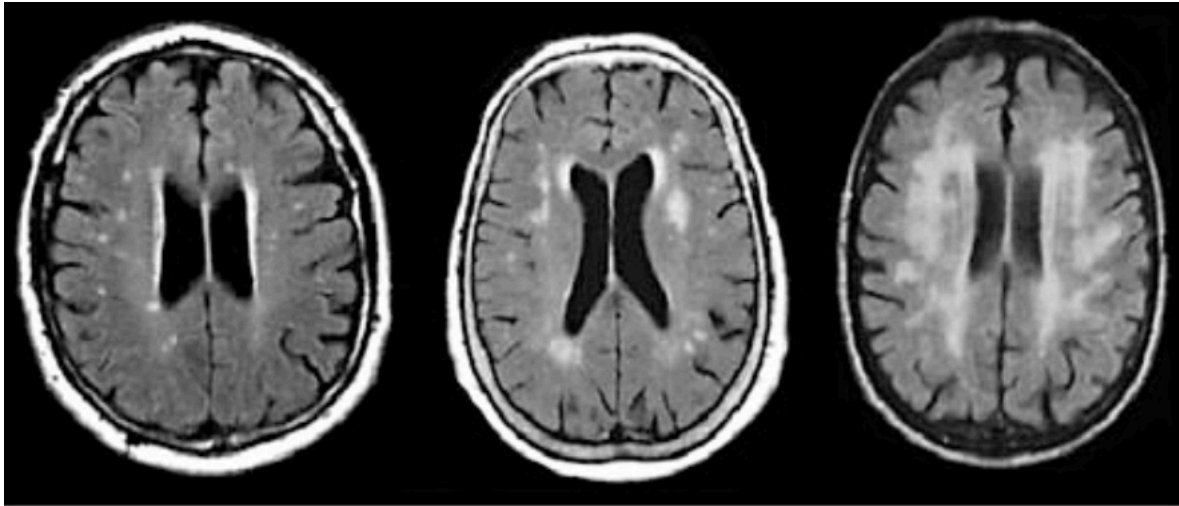


Figure 12 : Echelle de Fazekas modifiée : Score de graduation des lésions de la substance blanche en fonction de leur grade. 1 : légère 2 : modérée (les hypersignaux ne sont pas confluents) 3 : sévère (les hypersignaux sont confluents).

La progression des hypersignaux tend à suivre un schéma défini :

- les lésions péri-ventriculaires se situent initialement au sommet des cornes des ventricules latéraux, puis s'étendent progressivement autour des ventricules.
- les lésions profondes se situent d'abord dans les lobes frontaux, affectent ensuite les lobes pariéto-occipitaux et, plus rarement, le tronc cérébral. Elles atteignent très rarement les lobes temporaux, sauf dans le CADASIL⁶⁴ ; le CADASIL est un autre type de micro-angiopathie cérébrale de l'adulte d'âge moyen (beaucoup plus rare que l'athérosclérose et l'angiopathie amyloïde) d'origine génétique, caractérisée par des infarctus sous corticaux et une leucoopathie vasculaire.

Les hypersignaux de la substance blanche semblent souvent rester asymptomatiques jusqu'à ce qu'ils touchent une proportion importante du cerveau. Les symptômes émergent progressivement avec le temps et il n'est souvent pas possible de déterminer leur date d'apparition. Néanmoins, ils semblent être associés à ^{65,66}

- un déclin cognitif
- des troubles de la marche et des chutes
- une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral

⁶⁴Stojanov, Imaging Characteristics of Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy (CADASIL)

⁶⁵Debette, The Clinical Importance of White Matter Hyperintensities on Brain Magnetic Resonance Imaging

⁶⁶Debette, Association of MRI Markers of Vascular Brain Injury with Incident Stroke, Mild Cognitive Impairment, Dementia, and Mortality

III Diffusion monocompartimentale et multicompartimentale

1. Principe de la diffusion moléculaire

La diffusion moléculaire est un phénomène chimique décrivant les mouvements spontanés des particules microscopiques dans la matière.

C'est Adolf Fick en 1855 qui décrit pour la première fois ce phénomène observé au microscope et en déduit deux formules, connues sous le nom de lois de Fick :

La première loi de Fick décrit le sens de diffusion spontané des particules, des zones de concentration forte aux zones de concentration faible, jusqu'à équilibre des concentrations. Mathématiquement, elle s'énonce comme suit :

$$J_i(x,) = D_i * (\partial C_i(x,) / \partial x)$$

J_i est le flux de la particule i en $\text{mol.m}^{-2}.\text{s}^{-1}$

D_i est le coefficient de diffusion, ou diffusivité de la particule i en $\text{m}^2.\text{s}^{-1}$

C_i est la concentration de la particule i en mol.m^{-3}

et x est la distance en m

La seconde loi de Fick décrit la vitesse de diffusion des particules et la variation de concentration des particules en fonction du temps :

$$\partial C / \partial t = D * (\partial^2 C / \partial x^2)$$

Ces formules ont introduit une constante D : la constante de diffusion. En 1906, Stokes et Einstein mettent en équation les déterminants de D , en montrant en particulier que la constante de Diffusion est proportionnelle à la température et inversement proportionnelle à la viscosité du milieu de diffusion et au rayon des particules diffusantes :

$$D = K_b \times T / (6\pi \times \eta \times r)$$

K_b est la constante de Boltzmann's en J.K-1 (avec J \Leftrightarrow kg.m².s⁻²)

T est la température en K

η est la viscosité en kg.m⁻¹.s⁻¹

r est le rayon d'une particule sphérique en m

Ces formules décrivent la diffusion « libre », ou non contrainte, c'est-à-dire la diffusion dans un milieu homogène sans barrière physique.

Cependant, la diffusion des particules dans les milieux biologiques tels que le corps humain est différente puisqu'elle s'effectue sous la contrainte de barrières, notamment anatomiques (membranes, vaisseaux, etc.), c'est-à-dire dans un milieu non isotrope.

Ce fut un élément à prendre en compte lors de la mise au point de séquences IRM sensibles aux phénomènes de diffusion.

2. Diffusion en IRM

En 1965, Stejskal et Tanner⁶⁷ proposèrent une séquence IRM apte à la visualisation des phénomènes de diffusion précédemment décrits. Le principe de base de cette technique repris par Le Bihan en 1986⁶⁸, consiste à appliquer deux gradients de diffusion se compensant, séparés par un laps de temps permettant aux molécules de diffuser. Les gradients de diffusion appliqués sont des gradients de champ magnétique symétriques par rapport à l'impulsion radiofréquence (RF) de 180° d'une séquence écho de spin pondérée en T2. Le premier gradient déphase les protons et le deuxième les remet dans leur phase initiale (rephasage). Les protons mobiles ayant diffusé entre le premier et le deuxième gradient ne sont pas « rephasés » de la même manière (puisque ne se retrouvent pas au même point au premier et second gradient), ce qui se traduit par une atténuation de signal. Cette atténuation du signal est proportionnelle aux mouvements des protons.

⁶⁷Stejskal et Tanner, Spin Diffusion Measurements

⁶⁸Le Bihan, MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders.

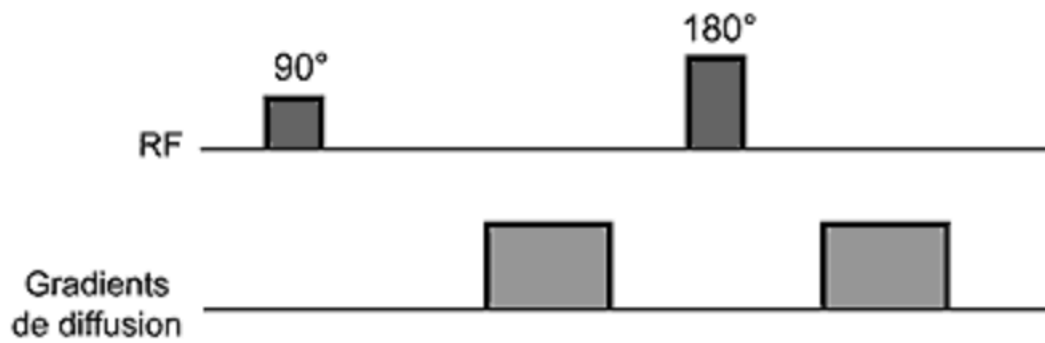


Figure 13 : Principe d'une séquence de diffusion classique

Pour quantifier le phénomène de diffusion, il faut établir un modèle mathématique permettant de relier la chute du signal au coefficient de diffusion au sein d'un voxel (unité définissant un volume élémentaire en imagerie).

Deux modèles ont été proposés à cette fin : le modèle de diffusion monocompartmental et le modèle multicompartimental.

2.1 Modèle de diffusion monocompartmental

Le modèle de référence décrit le phénomène de diffusion par la relation suivante :

$$S(b) = S(0) e^{-bD}$$

$$SA = S(b)/S(0) = e^{-bD}$$

$$D = \text{Ln} (S_0/S(b))/b$$

$S(b)$ est le signal reçu en fonction de b

$S(0)$ est le signal reçu en l'absence de gradient de diffusion.

SA est l'atténuation du signal

D est le coefficient de diffusion libre.

b est le paramètre de diffusion, qui est déterminé par la relation suivante :

$$b = (\delta G \gamma)^2 (\Delta T - \delta / 3)$$

γ est le rapport gyromagnétique

G est l'amplitude du gradient

δ est la durée d'application du gradient

ΔT est le temps séparant l'application de deux gradients de diffusion.

Ce modèle n'est a priori valable qu'en l'absence de restriction de la diffusion de l'eau (milieu isotrope, cas des compartiments liquides comme le LCR). Par commodité ce modèle a été étendu aux tissus biologiques, en considérant qu'il rendait compte de la diffusion apparente de l'eau en présence de restrictions. Pour rendre le phénomène d'atténuation du signal observable, au minimum deux intensités de gradients de diffusion sont appliquées. En fonction des organes étudiés, ces gradients de diffusion diffèrent. En imagerie neurologique, on utilise généralement deux valeurs de b : 0 (b_0) et 1000 (b_{1000}). On obtient :

$$ADC = \text{Ln} (S_0/S(b_{1000}))/b$$

ADC est le coefficient de diffusion apparent ; S_0 le signal reçu quand $b=0$ et S_{1000} , le signal reçu quand $b=1000$.

L'ADC ainsi obtenu nous renseigne sur les structures des tissus (perméabilité des membranes, orientation, compartimentation).

Ce modèle peut être considéré comme monocompartmental dans la mesure où toutes les molécules d'eau d'un même voxel, ont le même ADC. Son utilisation en pratique courante avec des valeurs b utilisées < 1500 se restreint à l'étude des mouvements de l'eau extracellulaire.

2.2 Modèle de diffusion multicompartimental

Lorsque les premières IRM de diffusion ont été acquises in vivo avec des valeurs de $b > 1500$ s/mm², il s'est avéré que la décroissance du signal S en fonction de b ne pouvait plus être ajustée par une exponentielle simple comme le modèle monocompartmental que nous avons évoqué plus haut. L'observation d'une décroissance non mono exponentielle a permis de déduire qu'il existait plusieurs compartiments de diffusion dans les tissus biologiques. Cette inhomogénéité du voxel est source d'informations potentielles sur les structures tissulaires composant le signal global.

Pour comprendre ce concept essentiel, il faut revenir à la structure tissulaire. Les molécules d'eau intracellulaires ont une diffusivité plus réduite que les molécules d'eau extracellulaire, d'une part à cause des organites en suspension, d'autre part du fait des membranes cellulaires les empêchant de circuler librement.

Le modèle multicompartimental de la diffusion considère que le signal reçu dans un voxel est la somme des signaux provenant d'une multitude de compartiments ayant chacun leur coefficient de diffusion propre, et dont l'observateur ne capte que la somme.

Sous forme continue, ce modèle se traduit par la formule suivante :

$$S(b) = \int_0^{\infty} S_i(0) e^{-bD_i}$$

Qui peut se discrétiser pour n compartiments :

$$S(b) = \sum_{i=1}^n S_i(0) e^{-bD_i}$$

Pour extraire les compartiments de diffusivité qui composent le signal global, il existe plusieurs méthodes qui reposent sur l'analyse de l'évolution du signal (de son atténuation) en fonction de la variation du champ magnétique, c'est-à-dire en fonction de la variation du b . Cette étape dite d'extraction compartimentale nécessite de modéliser la décroissance du signal dans le voxel en considérant que l'atténuation de signal relative à chaque compartiment participe à l'atténuation du signal global.

2.2.1 Analyse par fitting de courbe

Cette étape est déjà possible à l'aide d'algorithmes de fitting consistant à définir un modèle mathématique que l'on pense s'approcher au mieux des données réelles, puis on en déduit les paramètres du modèle extraits des données réelles dans l'hypothèse qu'elles suivent le modèle prédéfini. C'est par exemple le modèle IVIM (Intra Voxel Incoherent Motion).

Le modèle IVIM considère que l'atténuation du signal au sein de chaque voxel ne suit pas une décroissance mono exponentielle (comme dans le modèle monocompartmental) mais plutôt une décroissance bi-exponentielle.

L'acquisition d'une séquence de diffusion avec de multiples valeurs de b permet de tracer, pour chaque voxel, un nuage de points du signal en fonction des valeurs de b . L'analyse IVIM consiste à trouver la courbe bi-exponentielle qui décrit le mieux le nuage de points (meilleur fitting possible). De cette courbe sont extraits des paramètres : D , D^* et f , qui ont pu être corrélés à la diffusion « pure » des molécules dans l'espace extravasculaire et à la fraction vasculaire de chaque voxel. Cette technique différencie donc la diffusion « facilitée » par les vaisseaux de la diffusion « libre ». Elle est en ce sens plus représentative de la diffusion réelle que le modèle monocompartmental, mais en revanche moins reproductible puisque ses résultats dépendent de la qualité du fitting, plus complexe et donc plus variable qu'une simple mono exponentielle.

2.2.2 Analyse factorielle

Notre approche utilise l'analyse factorielle des séries d'images en diffusion, méthode d'extraction compartimentale originale, différente du fitting. Elle présente l'intérêt de n'imposer aucun modèle mathématique a priori pour expliquer la décroissance globale du signal observée dans un voxel. Le but de l'analyse factorielle est de réduire le nombre de données tout en perdant le moins d'information possible (dans notre étude, elle permet de passer par exemple de 6 valeurs de b à 4 facteurs, c'est à dire 4 compartiments, qui ont des fonctions de décroissance du signal en fonction de b différentes).

Pour chaque voxel, l'analyse factorielle décompose le signal observé en une somme pondérée des signaux résultants des compartiments identifiés ; la pondération étant égale à la proportion de chacun de ces compartiments, dans le voxel étudié (de coordonnées x,y,z). On obtient :

$$S(x, y, z, b) = \sum_{i=1}^n A_i(x, y, z) \cdot F_i(b)$$

- n le nombre de compartiments obtenus
- A_i la proportion du signal S qui est due au compartiment i
- $F_i(b)$ la décroissance du signal en fonction de b du compartiment i

Selon les algorithmes utilisés, le nombre de compartiments peut être fixé de façon arbitraire ou déterminé en conservant les compartiments dont la contribution au signal total est jugée significative (> 1%). Le nombre de compartiments que l'on peut extraire dépend du nombre de facteurs b utilisés et de leur répartition. Par exemple, avec des valeurs de b élevés ($b=2500$ et $b=5000$), on sépare mieux le compartiment à basse diffusivité du compartiment à moyenne diffusivité et à faible valeur de b ($b=100$ et $b=500$), on sépare mieux le compartiment à très haute diffusivité du compartiment à haute diffusivité.

Dans notre étude, notre séquence de diffusion multi b se base sur celle mise au point par Christophe Vandendries en 2010 et adapté par Marianne Hodoul en 2011, avec 6 valeurs de b bien choisies (0,100, 500,1000,2500 et 5000) nous permettant d'obtenir 4 facteurs F et donc de séparer 4 compartiments de diffusivité différente (*Figure 15*) :

- Compartiment à très haute diffusivité : ce compartiment est encore de nature indéterminée, il correspondrait au flux transmembranaire ou à la microvascularisation et est appelé « flux ».
- Compartiment à haute diffusivité : il est typiquement retrouvé dans le LCR et est appelé « CSF » pour « Cerebrospinal Fluid ».
- Compartiment à diffusivité moyenne : cette diffusivité est typiquement retrouvée dans la substance grise corticale et sous corticale et par analogie dans toute zone de concentration cellulaire suffisante. Il est appelé « CGM » pour « Cerebral Grey Matter ».
- Compartiment à basse diffusivité ou diffusivité restreinte : au sein de ce compartiment l'eau est contrainte au maximum. Cette diffusivité est typiquement retrouvée dans la substance blanche ou l'abondance de myéline et de membranes altère les mouvements des molécules d'eau. Tout phénomène de fibrose ou de raréfaction de l'interstitium est également concerné. Il est appelé « CWM » pour « Cerebral White Matter ».

On obtient :

$$S(x,y,z,b) = A_{\text{FLUX}}(x,y,z) \cdot F_{\text{FLUX}}(b) + A_{\text{CSF}}(x,y,z) \cdot F_{\text{CSF}}(b) + A_{\text{CGM}}(x,y,z) \cdot F_{\text{CGM}}(b) + A_{\text{CWM}}(x,y,z) \cdot F_{\text{CWM}}(b)$$

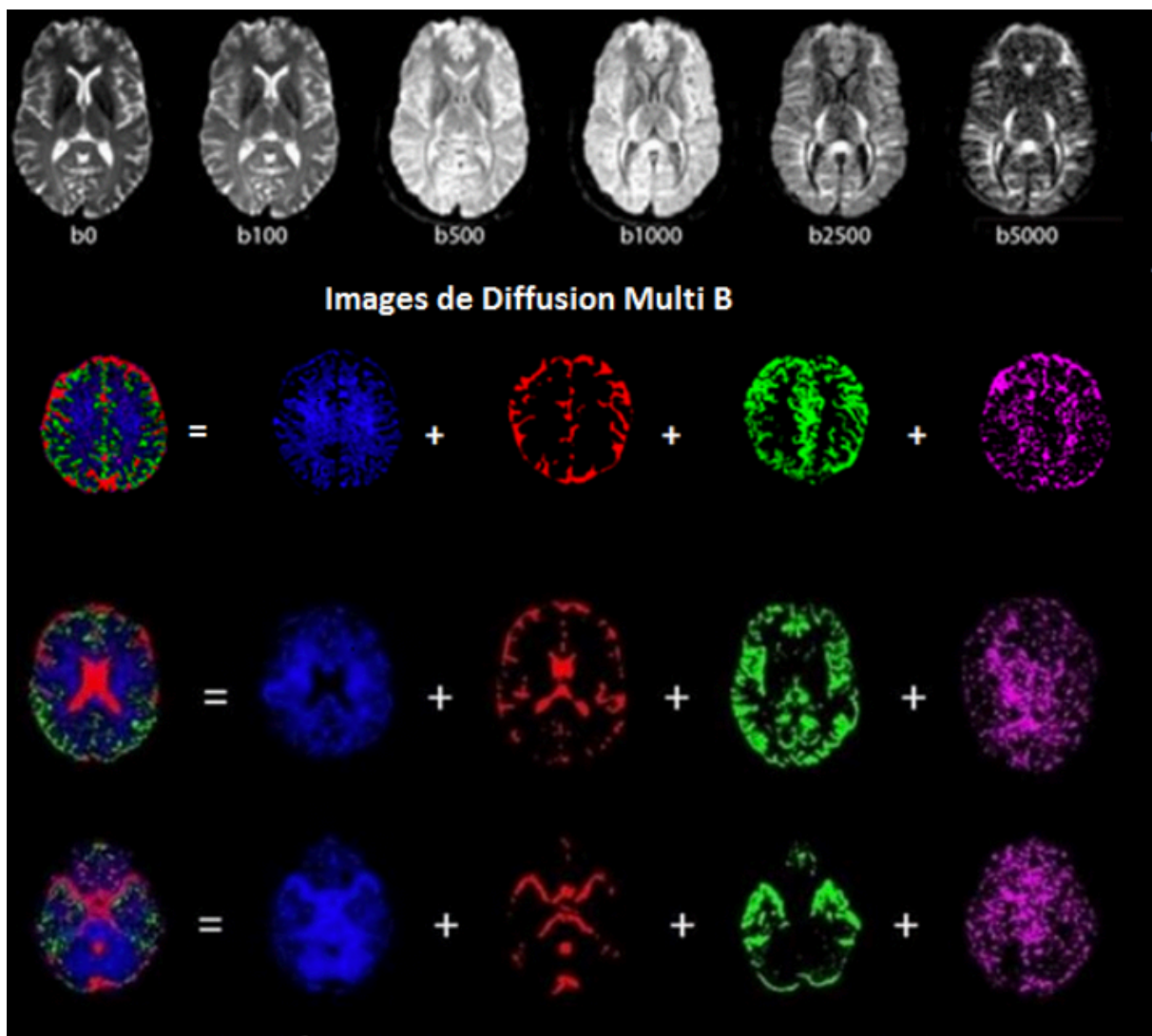


Figure 14 : Cartographie couleur des différents compartiments après analyse factorielle d'une séquence de diffusion multi b avec 6 valeurs de b.

En bleu sont représentés les voxels dont le compartiment à basse diffusivité est prédominant, en rouge les voxels dont le compartiment à haute diffusivité est prédominant, en vert les voxels dont le compartiment à moyenne diffusivité est prédominant et en violet les voxels dont le compartiment à très haute diffusivité est prédominant.

Les groupes de voxels ainsi définis appartiennent à des compartiments physiologiques différents et possèdent une propriété de répartition anatomique qui se rapproche de la substance blanche lorsque le compartiment à basse diffusivité est prédominant, du LCR (CSF) lorsque le compartiment à haute diffusivité est prédominant, et de la substance grise lorsque le compartiment à haute diffusivité est prédominant. Les voxels pour qui le compartiment à très haute diffusivité est prédominant n'ont pas de répartition anatomique « visuelle ». Ils pourraient refléter le flux transmembranaire ou la microvascularisation.

Cette méthode d'analyse statistique du modèle de diffusion multicompartimentale permet par exemple de distinguer l'œdème péri-métastatique de l'œdème entourant un gliome avec des sensibilités et des spécificités élevées⁶⁹. Dans l'œdème entourant les tumeurs gliales, le compartiment à haute diffusivité est en proportion plus faible que le compartiment à moyenne diffusivité car l'œdème est infiltré de cellules et inversement dans l'œdème entourant les métastases, le compartiment à haute diffusivité est en proportion plus importante que le compartiment à moyenne diffusivité car l'œdème n'est pas infiltré de cellules.

⁶⁹Vandendries, Statistical Analysis of Multi-b Factor Diffusion Weighted Images Can Help Distinguish between Vasogenic and Tumor-Infiltrated Edema

IV Étude : Comparaison des hypersignaux péri-ventriculaires entre des patients avec une hydrocéphalie et des patients avec une leucopathie microvasculaire à l'aide d'une séquence de diffusion multicompartimentale

1. Rationnel de l'étude et hypothèses de travail

Les mécanismes physiopathologiques et les changements micro-structuraux observés dans les hypersignaux péri-ventriculaires de l'hydrocéphalie chronique idiopathique demeurent l'objet d'interrogations. L'augmentation du coefficient apparent de diffusion (ADC) dans les régions péri-ventriculaires pourrait être le reflet d'une expansion de l'espace extra cellulaire en lien par exemple avec un œdème interstitiel ou une perte axonale. L'IRM de diffusion multi b avec analyse factorielle apportant un accès direct à la compartimentation liquidienne au niveau de ces zones cérébrales d'intérêt, pourrait aider à la compréhension de ces anomalies. Cette technique apporte une cartographie paramétrique des compartiments de diffusion liquidienne différente au sein des zones cérébrales.

Dans ce travail, nous allons comparer la compartimentation des secteurs liquidiens au niveau des hypersignaux péri-ventriculaires de la substance blanche entre :

- des patients présentant des hypersignaux péri-ventriculaires d'origine vasculaire présumée.

et 3 groupes de patients :

- des patients présentant une hydrocéphalie chronique secondaire.
- des patients présentant une hydrocéphalie chronique idiopathique.
- des patients présentant une hydrocéphalie aiguë, chez qui un œdème interstitiel est attendu (ce groupe nous sert de témoin).

Nous faisons l'hypothèse de modifications microstructurales différentes au niveau des hypersignaux périventriculaires chez des patients avec hydrocéphalie et des patients avec leucopathie microvasculaire :

- élévation du compartiment à moyenne diffusivité (CGM) au niveau des hypersignaux péri-ventriculaires dans la leucopathie microvasculaire, en raison de la réaction cellulaire gliale et absence de compartiment à haute diffusivité.
- élévation du compartiment à haute diffusivité (CSF) dans les hypersignaux périventriculaires des hydrocéphalies qu'elles soient aiguës ou chroniques (idiopathique et secondaire), en rapport avec la présence d'un œdème interstitiel de résorption transépendymaire.

2. Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective, visant à comparer les compartiments retrouvés après analyse factorielle d'une séquence de diffusion multi b, entre des sujets avec des hypersignaux péri-ventriculaires de leucopathie microvasculaire et des sujets avec des hypersignaux péri-ventriculaires dans le cadre d'une hydrocéphalie.

2.1 Critères de sélection des patients

2.1.1 Critères d'inclusion

Les patients inclus sont des patients ayant une demande d'IRM à réaliser dans le service du Pr D Ducreux au CHU de Bicêtre (Hôpitaux Universitaires Paris Sud, Université Paris 11). Dans la mesure où la séquence réalisée ne retardait pas la prise en charge et ne comportait pas de risque pour le patient, le consentement n'a pas été demandé aux patients. Nous avons inclus les patients dans quatre groupes différents :

Hydrocéphalie aiguë

Les patients avaient :

- Cliniquement : au moins 2 signes d'HTIC (céphalées, nausées, vomissements, troubles de conscience).
- A l'imagerie : une dilatation ventriculaire sur obstacle et des hypersignaux péri-ventriculaires.

Hydrocéphalie chronique idiopathique probable (d'après les guidelines de la société Japonaise de l'HCI⁵¹) :

Les patients avaient :

- Une suspicion clinique d'HCI devant au moins un signe de la triade d'Hadam et Hakim dont les troubles de la marche.

⁵¹ Mori et al., "Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus.

- A l'imagerie : une dilatation ventriculaire (Index de Evans > 0,3) et des hypersignaux péri-ventriculaires.
- Une amélioration des symptômes après la ponction lombaire (évaluée par un test de marche) et à qui, il a été proposé une dérivation.

Les patients n'avaient pas d'étiologie secondaire de l'hydrocéphalie ni d'autre maladie susceptible d'expliquer les symptômes.

Hydrocéphalie chronique secondaire

Les patients avaient :

- Cliniquement : au moins un signe de la triade d'Hadam et Hakim dont les troubles de la marche.
- A l'imagerie : une dilatation ventriculaire (Index de Evans > 0,3) et des hypersignaux péri-ventriculaires.
- Une étiologie connue de l'hydrocéphalie (sténose de l'aqueduc, post-hémorragie méningée etc...).

Leucopathie microvasculaire (LM)

Chez ces patient, l'IRM cérébrale était réalisée pour des motif divers. Ils avaient :

- Au moins 1 facteur de risque cardio-vasculaire.
- A l'imagerie : des hypersignaux péri-ventriculaires et une absence de dilatation ventriculaire significative (index de Evans < 0,3)
- Pas d'autres causes de leucopathie acquise : infectieuse, Inflammatoire, métabolique, toxique, tumorale ou génétique.

2.1.2 Critères d'exclusion

Dans les quatre groupes, étaient exclus les patients avec peu ou pas d'hypersignaux péri-ventriculaires, du fait de l'impossibilité d'y mettre un ROI.

2.2 Modalités de réalisation de la séquence de diffusion multi b

Nos travaux se déroulent sur l'IRM utilisée en pratique clinique courante dans le service de neuroradiologie de l'hôpital Bicêtre entre 2016 et 2018. Ils ont d'abord été réalisés avec une IRM Philips 3T puis avec une IRM Général Electric 3T, en raison d'un changement d'IRM au cours de l'inclusion des patients. Notre séquence de diffusion multi b se base sur celle mise au point par Christophe Vandendries en 2010⁶⁹ avec les valeurs de b suivantes : 0, 100, 500, 1000, 2500, 5000s/mm². Étaient également réalisées d'autres séquences d'IRM qui variaient en fonction de l'indication de la demande d'imagerie, avec au minimum une séquence T2 ou une séquence FLAIR (afin d'évaluer les hypersignaux péri-ventriculaires).

2.3 Les régions d'intérêt (ROI)

Les ROI ont été réalisés au niveau des hypersignaux de la substance blanche péri-ventriculaire sur la séquence de diffusion à b=0 (ce qui équivalait à un T2). Ils n'ont pas été réalisés dans les hypersignaux situés à distance de la paroi ventriculaire (> 10mm). Ils ont été réalisés en dehors des lacunes et des espaces de Virchow et Robin dilatés. La taille des ROI variait d'un patient à l'autre en fonction de la quantité d'hypersignaux dans la substance blanche péri-ventriculaire.

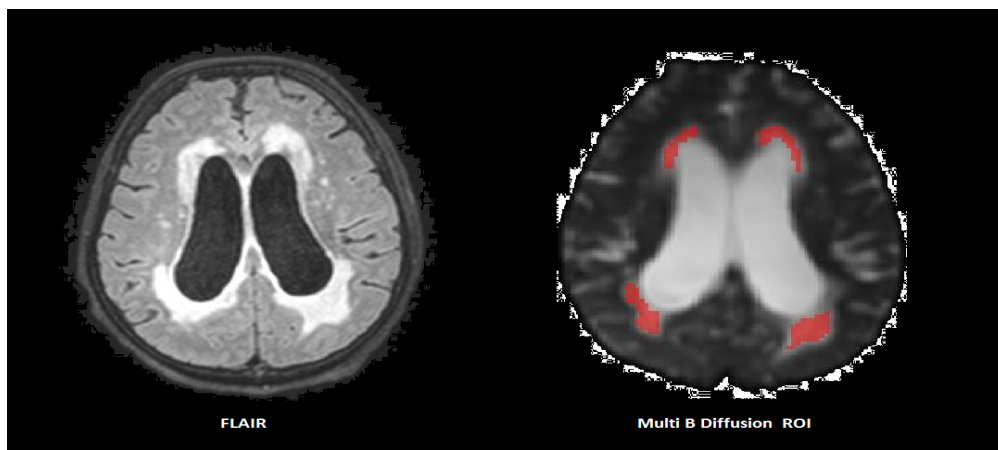


Figure 15 : Séquence axiale FLAIR et axiale diffusion (b0). Placement des ROI en rouge.

⁶⁹Vandendries, Statistical Analysis of Multi-b Factor Diffusion Weighted Images Can Help Distinguish between Vasogenic and Tumor-Infiltrated Edema

2.4 Traitement des données

Tous les fichiers créés sont codés selon la norme DICOM 3. L'ensemble des données a été transféré sur le logiciel Brain Analyst développé par le Pr Ducreux. Les données sont traitées par analyse factorielle. Pour chaque ROI, le logiciel fournit 9 valeurs d'intérêt :

- Le volume de la ROI
- La moyenne du signal propre à chacun des compartiments (CSF_m , CGM_m , CWM_m , $Flux_m$)
- L'écart type (SD =standard Déviation) du signal propre à chaque compartiment SD_{CSF} , SD_{CWM} , SD_{CGM} , SD_{FLUX} . Il reflète l'hétérogénéité du compartiment au sein de la ROI.

On en déduit :

- La proportion de chaque compartiment au sein de la ROI (% CSF / % CGM / % CWM / % Flux), calculée par la formule :

$$\% \text{ CSF} = CSF_m / (CSF_m + CWM_m + CGM_m + Flux_m)$$

$$\% \text{ CWM} = CWM_m / (CSF_m + CWM_m + CGM_m + Flux_m)$$

$$\% \text{ CGM} = CGM_m / (CSF_m + CWM_m + CGM_m + Flux_m)$$

$$\% \text{ Flux} = Flux_m / (CSF_m + CWM_m + CGM_m + Flux_m)$$

- L'écart type harmonisé au sein de la ROI de chaque compartiment (SDH_{CSF} , SDH_{CGM} , SDH_{CWM} , SDH_{FLUX}), calculé par la formule :

$$SDH_{CSF} = SD_{CSF} / (CSF_m + CWM_m + CGM_m + Flux_m)$$

$$SDH_{CGM} = SD_{CGM} / (CSF_m + CWM_m + CGM_m + Flux_m)$$

$$SDH_{CWM} = SD_{CWM} / (CSF_m + CWM_m + CGM_m + Flux_m)$$

$$SDH_{FLUX} = SD_{FLUX} / (CSF_m + CWM_m + CGM_m + Flux_m)$$

Nous avons comparé les % et non les moyennes, car les moyennes de chaque compartiment données par la deuxième IRM étaient plus grands que ceux de la première IRM. Afin de pouvoir utiliser les données des deux IRM, nous avons divisé nos valeurs par la somme des moyennes ($CSF_m + CWM_m + CGM_m + Flux_m$) et multiplié par 100 pour obtenir un %. Pour être cohérent, la même opération a été réalisée pour les écarts types.

2.5 Critères de jugement principal

Le critère de jugement principal est la répartition des proportions de chaque compartiment (CSF, CWM, CGM et FLUX) en pourcentage (%) au sein de la ROI ainsi que la distribution des compartiments (écart type harmonisé, SDH) au sein de la ROI.

Ces valeurs sont comparées entre les sujets avec une leucopathie microvasculaire et les sujets avec hydrocéphalie aiguë, une hydrocéphalie chronique secondaire et une hydrocéphalie chronique idiopathique.

2.6 Critère de jugement secondaire

Pour les patients chez qui une séquence de diffusion multi b de contrôle a pu être réalisée après dérivation, nous avons analysé les différences de compartiments retrouvés (avant/après dérivation).

2.7 Analyse des facteurs de risques cardio-vasculaires (FDRCV)

Pour chaque patient, nous avons étudié la présence ou l'absence de facteurs de risque cardio-vasculaires (parmi l'HTA, le diabète, la dyslipidémie et le tabac), et nous les avons comparés entre les différents groupes.

2.8 Tests statistiques

Nous avons utilisé un test non paramétrique de Mann Withney bilatéral pour comparer les différents groupes entre eux et pour comparer les compartiments retrouvés entre les leucopathies microvasculaires et les différentes hydrocéphalies. Ce test est adapté pour les comparaisons d'effectifs faibles.

3. Résultats

3.1 Description de l'échantillon

Dans le groupe hydrocéphalie aiguë, 8 patients ont été inclus ; les causes de l'hydrocéphalie étaient : un glioblastome (3/8), un hémangioblastome (2/8), un oligodendrogliome anaplasique (1/8), une bride de l'aqueduc de Sylvius (1/8), une lésion secondaire (1/8). Tous ont bénéficié d'un traitement en urgence par dérivation ventriculaire externe.

Dans le groupe hydrocéphalie chronique secondaire, 11 patients ont été inclus ; les causes étaient : troubles de la résorption post hémorragie (5/11), une sténose de l'aqueduc (2/11), un kyste colloïde (2/11), une tumeur pinéale (1/11), un kyste obstructif mésencéphalique (1/11). Tous ont bénéficié d'un traitement (sans urgence) par ventriculocisternostomie, exérèse chirurgicale ou ponctions lombaires évacuatrices.

Dans le groupe hydrocéphalie chronique idiopathique, 21 patients ont été inclus initialement et 9 patients ont été exclus secondairement : 5 exclus à posteriori pour non amélioration des symptômes après ponction lombaire et 4 exclus en raison de l'absence d'hypersignaux péri-ventriculaires. Parmi les 12 restants, 6 ont été traités par dérivation ventriculo-péritonéale, 4 par ponctions lombaires évacuatrices et 2 ont été perdus de vue ou n'ont pas donné suite après la consultation pré dérivation (aucune information n'a été retrouvée sur Orbis).

Population	HCI	HCS	HA	LM	HCI/HCS	HCI/HA	HCI/LM
Nombre de patients inclus	12	11	8	17			
Sex ratio (M/F)	5/7	3 / 8	3/5	12/5			
Moyenne d'âge (min-max)	78,75 (64- 88)	65,1 (45-85)	42,6 (21-75)	76,7 (59-92)	p=0,001	p=0,026	p = 0,670
Nb moyen de FRDCV / personne	1,5	0,54	0,37	1,76	p=0,014	p=0,008	p= 0,6
% patient avec HTA	10/12 = 83 %	4/11 = 36%	2/8= 25 %	14/17 = 86 %	p=0,024	p=0,011	p=0,946
% patient avec Diabète	1/12= 8 %	1/11= 9 %	1/8= 12,5%	5/17= 29 %	p=0,95	p=0,77	p=0,175
% patient avec Dyslipidémie	5/12 = 42 %	1/11 = 9 %	0/ 8 = 0 %	8/17 = 47,6 %	p=0,082	P=0,04	p=0,778
% patient avec Tabagisme	2/12 = 17 %	0/12 = 0 %	0/8 = 0 %	3/17 = 17,6 %	p=0,166	p=0,235	p=0,946

Figure 16 a : Description de l'échantillon et différences retrouvées entre hydrocéphalie aiguë/leucopathie microvasculaire, hydrocéphalie chronique idiopathique/leucopathie microvasculaire et hydrocéphalie chronique secondaire/ leucopathie microvasculaire. Ont été mise en rouge les cellules avec des différences significatives (au seuil de risque de 5%).

	HCI	HCS	HA	LM	HCI/LM	HCS/LM	HA/LM
Taille des ROI (nombre de voxel)	289	266	523	208	P=0,859	p=0,780	p=0,268

Figure 16 b : Taille des ROI et différences retrouvées entre les différents groupes

L'âge moyen des patients avec une HCI était significativement plus élevé (78,75ans) que les patients avec une HCS (65,1 ans) et une HA (42,6 ans). Il n'était pas significativement différent des patients avec une leucopathie microvasculaire (76,7 ans).

Le nombre de FDRCV était significativement plus important chez les patients avec une HCI (1,5) que chez les patients avec une HA (0,37, $p=0,008$) et HCS (0,54, $p=0,014$), et légèrement moins important (non significativement différent) que les patients avec une leucopathie microvasculaire (1,8, $p=0,6$).

Le % de patients avec une HTA était plus important dans le groupe HCI (83%,) que dans le groupe HCS (36%, $p=0,024$) et que le groupe HA (25% $p=0,011$). Il était comparable au groupe leucopathie microvasculaire (86% $p=0,914$).

Le % de patients avec une dyslipidémie était également plus important dans le groupe HCI (42%) que dans le groupe HA (0% $p=0,04$), et plus important également mais non significativement différent que dans le groupe HCS (9%, $p=0,166$). Il était comparable au groupe leucopathie microvasculaire (47,6 % $p=0,778$).

Le % de patients tabagiques et diabétiques était similaire entre les différents groupes.

Il n'y avait pas de différence significative de taille de ROI entre le groupe leucopathie microvasculaire et les groupes HA, HCI et HCS.

3.2 Données de l'imagerie

3.2.1 Critère de jugement principal

3.2.1.1 Analyse des différents compartiments pour chaque groupe

Groupe leucopathie microvasculaire

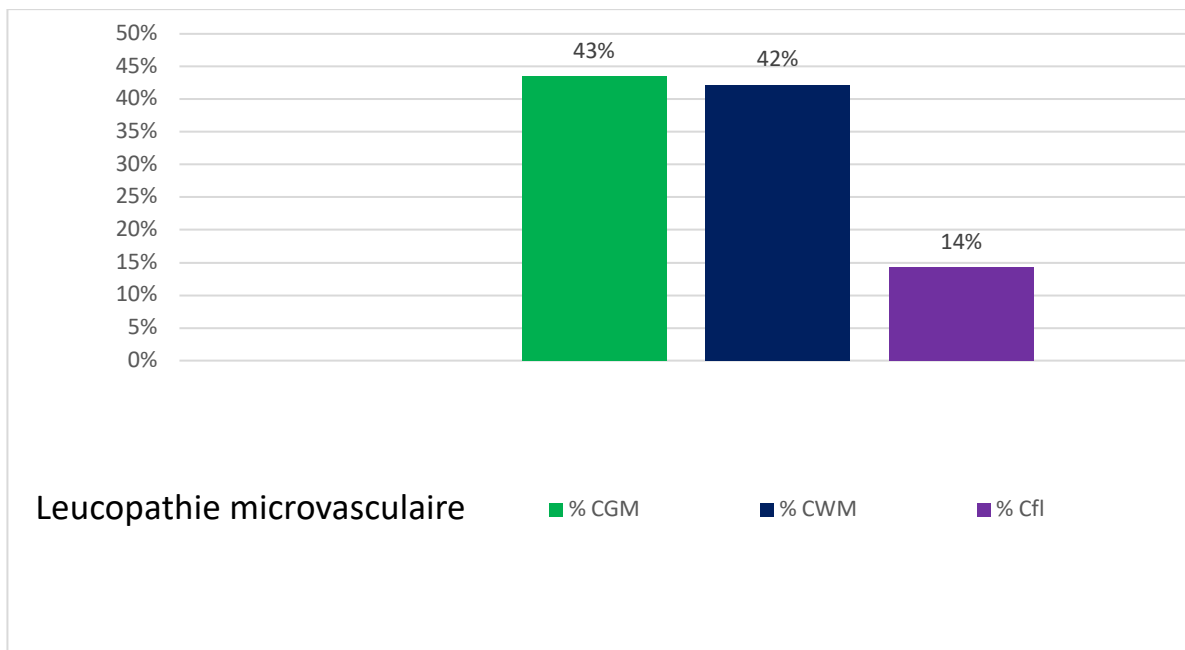


Figure 17 : Compartiments retrouvés dans les hypersignaux péri-ventriculaires de la leucopathie microvasculaire associés à leur pourcentage moyen.

Dans le groupe leucopathie, nous n'avons pas retrouvé le compartiment à haute diffusivité (CSF).

Groupe hydrocéphalie aigüe :

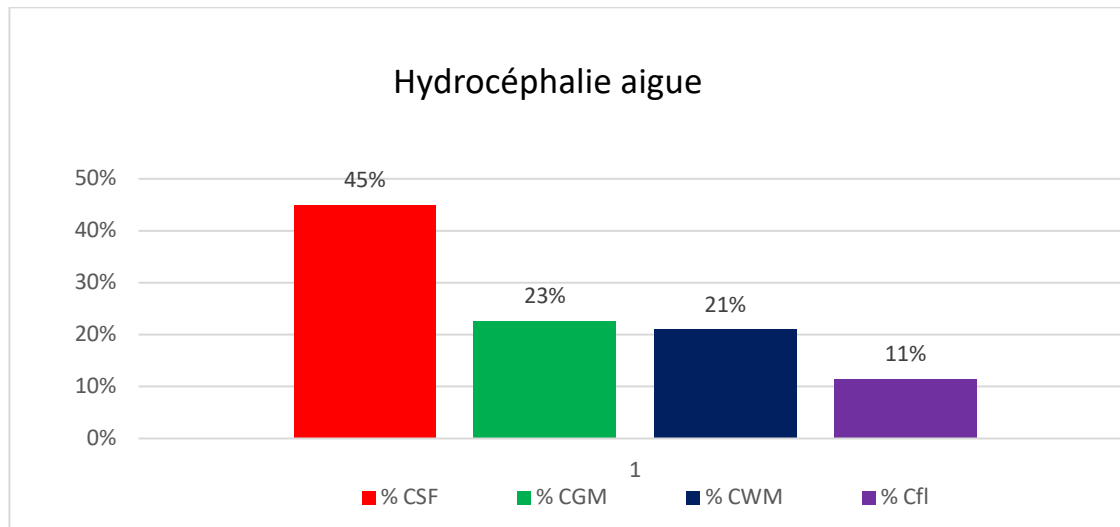


Figure 18 : Compartiments retrouvés dans les hypersignaux péri-ventriculaires de l'hydrocéphalie aigüe associée à leur pourcentage moyen.

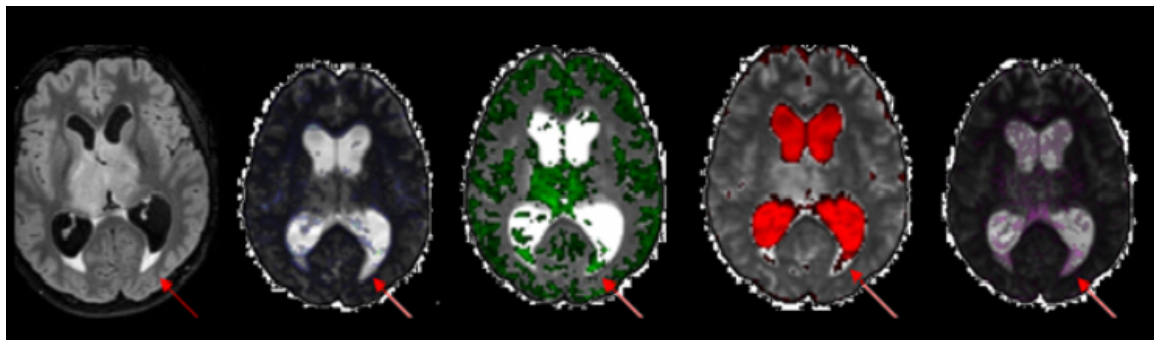


Figure 19 : Acquisition axial FLAIR et cartographie des compartiments après analyse factorielle de la séquence de diffusion multi b chez un patient avec une hydrocéphalie sur glioblastome obstructif.

En bleu sont représentés les voxels dont le compartiment à basse diffusivité est prédominant (CWM), en rouge les voxels dont le compartiment à haute diffusivité est prédominant (CSF), en vert les voxels dont le compartiment à moyenne diffusivité est prédominant (CGM) et en violet les voxels dont le compartiment à très haute diffusivité est prédominant (FLUX). Les deux compartiments les plus représentés au sein des hypersignaux péri-ventriculaires sur les cartographies sont le CSF (rouge) et le CGM (vert).

Dans l'hydrocéphalie aigüe, le compartiment à haute diffusivité (CSF) a été retrouvé dans 100% des cas.

Groupe hydrocéphalie chronique secondaire :

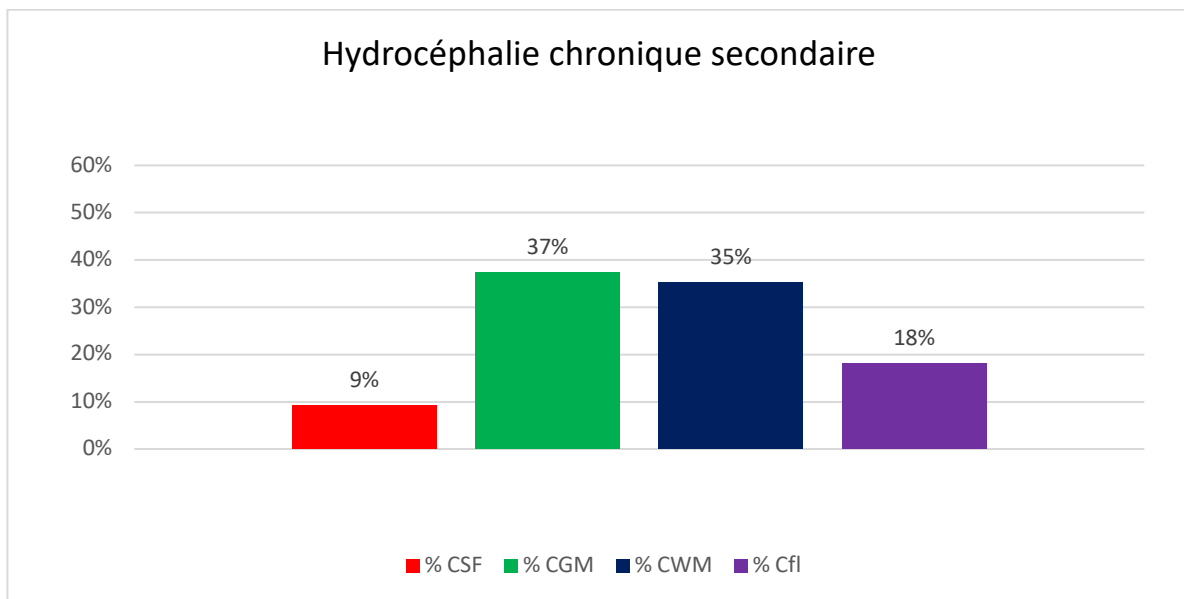


Figure 20 : Compartiments retrouvés dans les hypersignaux péri-ventriculaires de l'hydrocéphalie chronique secondaire associé à leur pourcentage moyen.

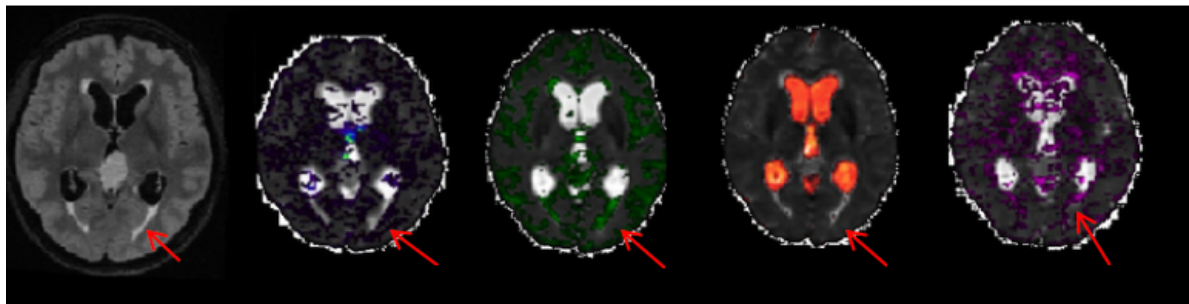


Figure 21 : Acquisition axial FLAIR et cartographie des compartiments après analyse factorielle de la séquence de diffusion multi b chez un patient avec une hydrocéphalie chronique secondaire sur tumeur pinéale. Le compartiment le plus représenté au sein des hypersignaux péri-ventriculaires sur les cartographies est le CGM (vert).

Dans le groupe hydrocéphalie chronique secondaire, le compartiment à haute diffusivité (CSF) a été retrouvé chez 4 patients sur 11 (deux hydrocéphalies post hémorragie méningée, une sur tumeur pinéale et une sur sténose de l'aqueduc de Sylvius). Chez les 7 autres patients, ce compartiment était absent.

Groupe hydrocéphalie chronique idiopathique

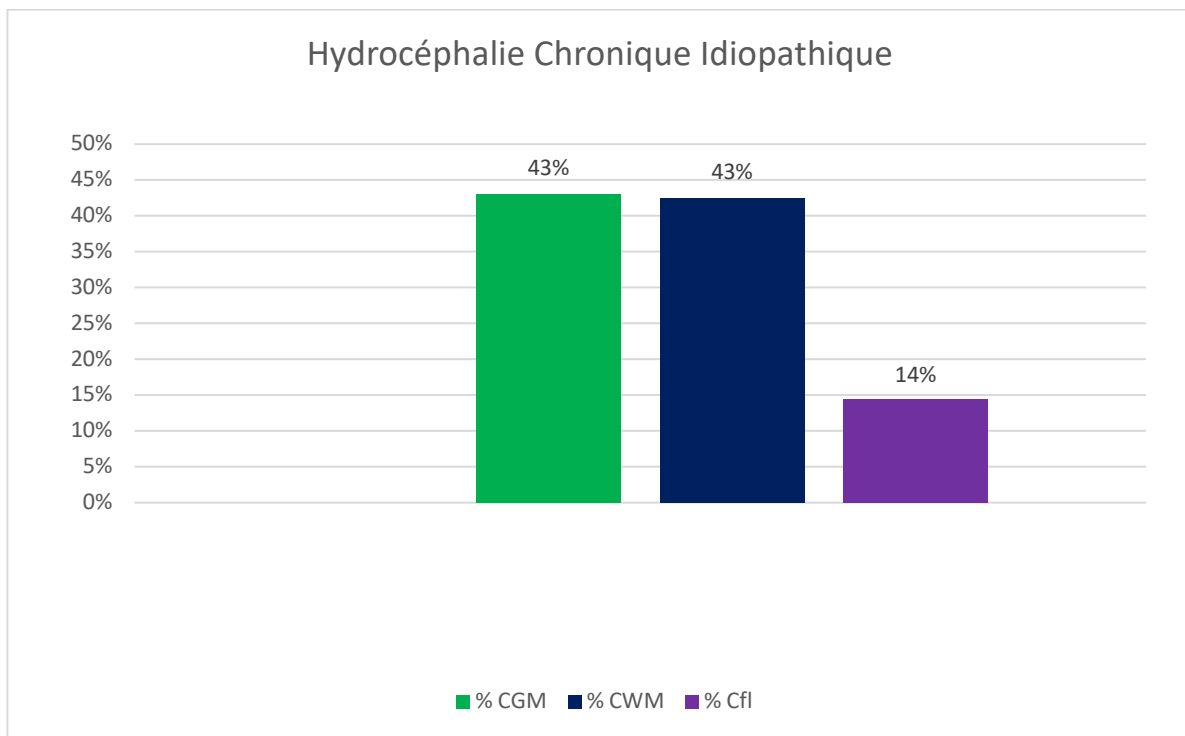


Figure 22 : Compartiments retrouvés dans les hypersignaux péri-ventriculaires de l'hydrocéphalie chronique idiopathique associé à leur pourcentage moyen.

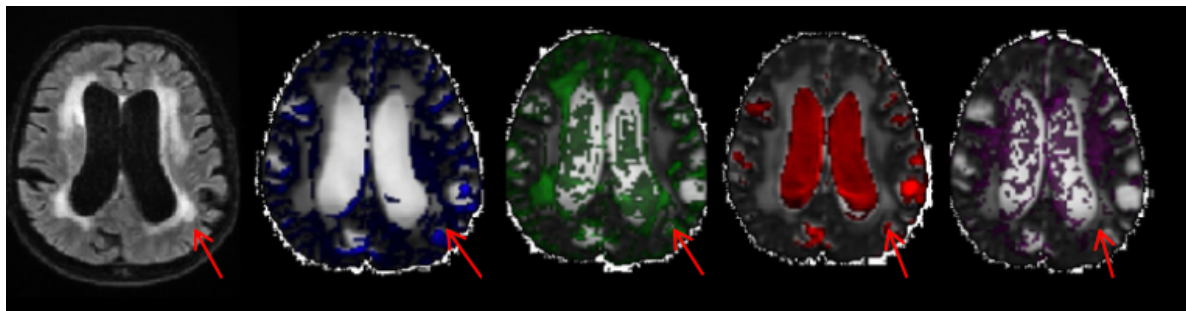


Figure 23 : Acquisition axiale FLAIR et cartographie des compartiments après analyse factorielle de la séquence de diffusion multi b chez un patient avec une hydrocéphalie chronique idiopathique. Le compartiment le plus représenté au sein des hypersignaux péri-ventriculaires sur les cartographies est le CGM (vert).

Dans le groupe hydrocéphalie chronique idiopathique, nous n'avons pas retrouvé le compartiment à haute diffusivité (CSF).

3.2.1.2 Comparaison entre les différents groupes

3.2.1.2.1 Hydrocéphalie aiguë versus leucopathie microvasculaire

Dans le groupe hydrocéphalie aiguë, le compartiment à haute diffusivité (CSF) était retrouvé dans 100% des cas alors qu'il n'était jamais présent dans le groupe leucopathie. La présence ou l'absence de ce compartiment nous permet de différencier ces deux maladies.

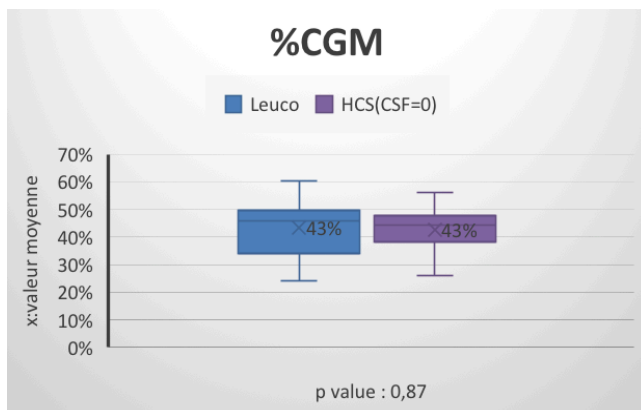
Concernant les autres compartiments, nous n'avons pas jugé intéressant de les comparer puisque la somme des compartiments étant égal à 100 %, les autres compartiments du groupe hydrocéphalie aiguë (chez qui 4 compartiments ont été retrouvés) ont forcément des % plus faibles que pour le groupe leucopathie microvasculaire (chez qui 3 compartiments ont été retrouvés et non 4).

3.2.1.2.2 Hydrocéphalie chronique secondaire versus leucopathie microvasculaire

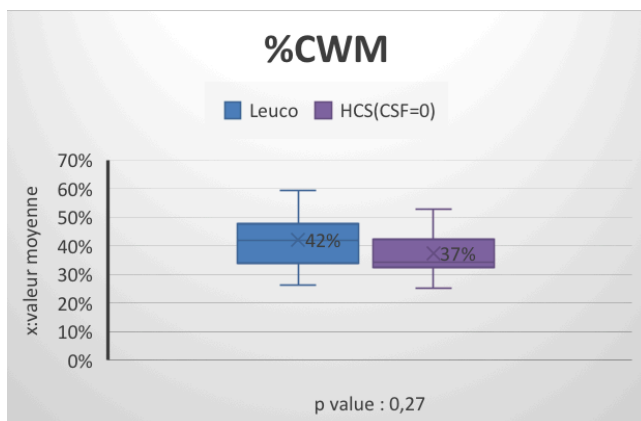
Dans le groupe hydrocéphalie chronique secondaire, le compartiment CSF a été retrouvé chez 4 patients sur 11 alors qu'il n'était jamais présent dans le groupe leucopathie. Chez ces 4 patients, la présence de ce compartiment nous a permis de différencier ces deux maladies.

En revanche, chez les 7 autres chez qui le compartiment CSF n'était pas retrouvé, nous avons comparé chacune des valeurs retrouvées (en terme de pourcentage et d'écart type), afin de rechercher une différence.

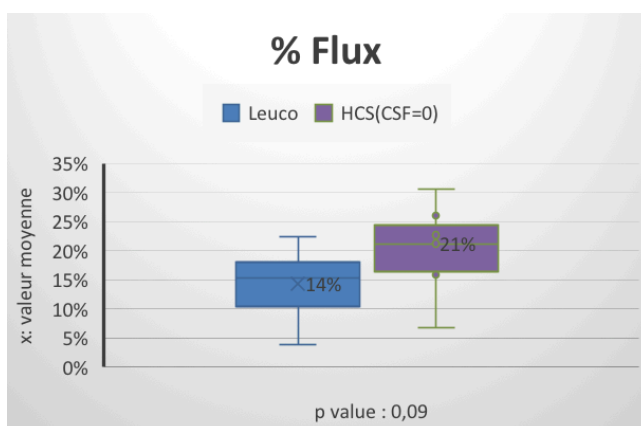
Comparaison des compartiments retrouvés entre les deux groupes :



	Leuco	HCS(CSF=0)
Minimum	24%	26%
1er quartile	34%	38%
Médiane	46%	44%
3ème quartile	50%	48%
Maximum	60%	56%



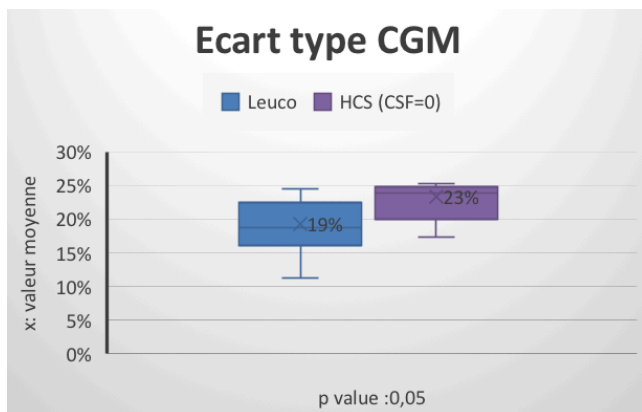
	Leuco	HCS(CSF=0)
Minimum	26%	25%
1er quartile	34%	32%
Médiane	42%	34%
3ème quartile	48%	42%
Maximum	59%	53%



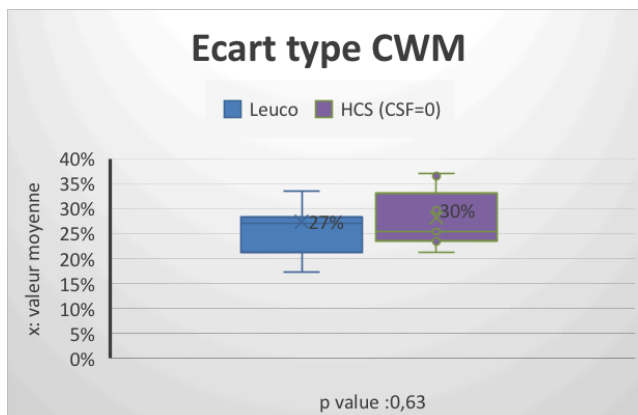
	Leuco	HCS(CSF=0)
Minimum	4%	7%
1er quartile	10%	16%
Médiane	15%	21%
3ème quartile	18%	24%
Maximum	22%	31%

Il n'y avait pas de différence significative en termes de pourcentage des compartiments retrouvés (CGM, CWM, FLUX) entre les HCS chez qui le compartiment CSF n'était pas retrouvé, et les leucopathies microvasculaires.

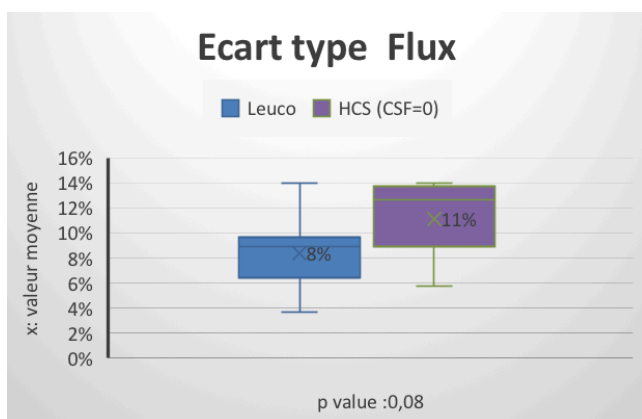
Comparaison des écarts types retrouvés entre les deux groupes :



	Leuco	HCS(CSF=0)
Minimum	11%	17%
1er quartile	16%	20%
Médiane	19%	24%
3ème quartile	22%	25%
Maximum	32%	33%



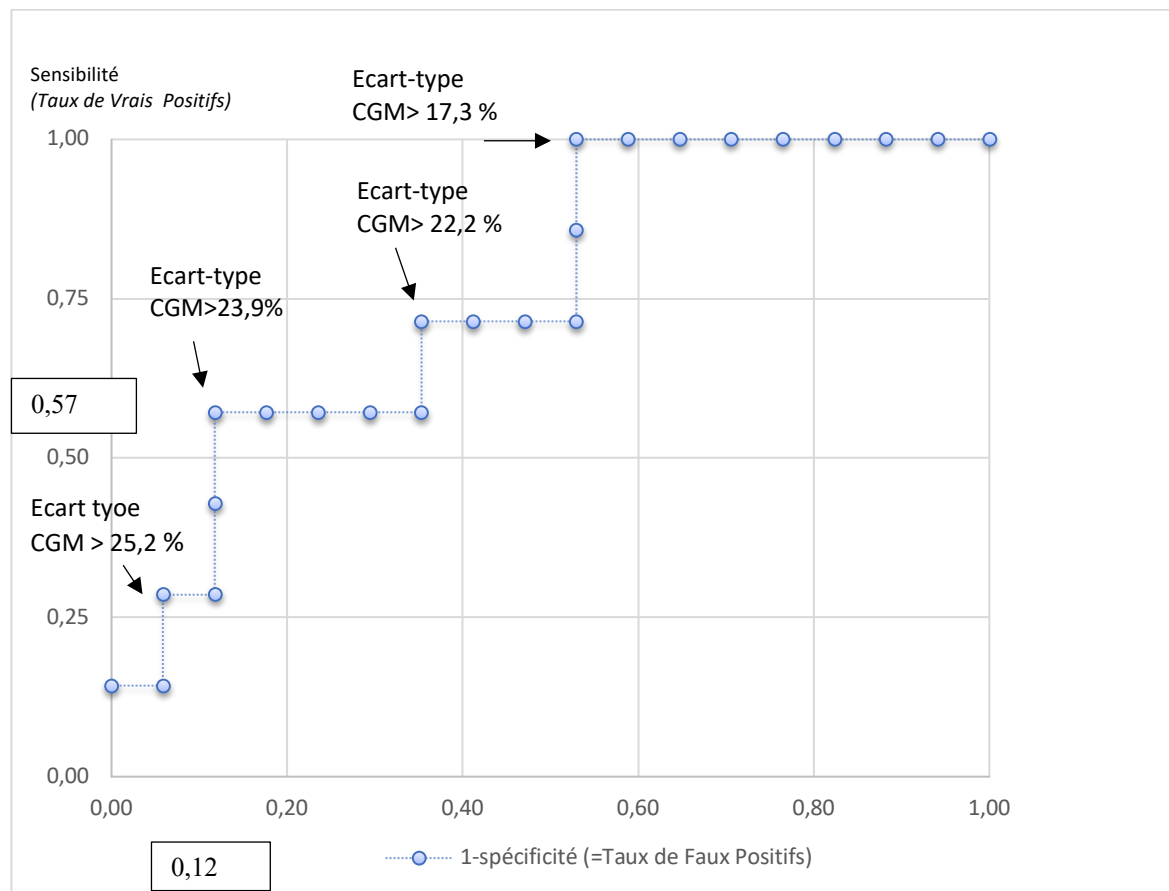
	Leuco	HCS(CSF=0)
Minimum	17%	21%
1er quartile	21%	24%
Médiane	27%	25%
3ème quartile	28%	33%
Maximum	57%	37%



	Leuco	HCS(CSF=0)
Minimum	4%	6%
1er quartile	6%	9%
Médiane	9%	13%
3ème quartile	10%	14%
Maximum	14%	14%

Il y avait une augmentation des écarts types de chacun des compartiments chez les HCS par rapport aux leucopathies, significatif pour le compartiment CGM ($p=0,05$).

Courbe ROC de l'écart type de CGM pour différencier HCS versus leucopathie vasculaire



Nous avons créé une courbe ROC pour visualiser les règles possibles de décision.

Chaque point du graphique a comme abscisse le taux de faux positif et en ordonnée le taux de vrais positifs pour la règle de décision basée sur l'écart type de GCM.

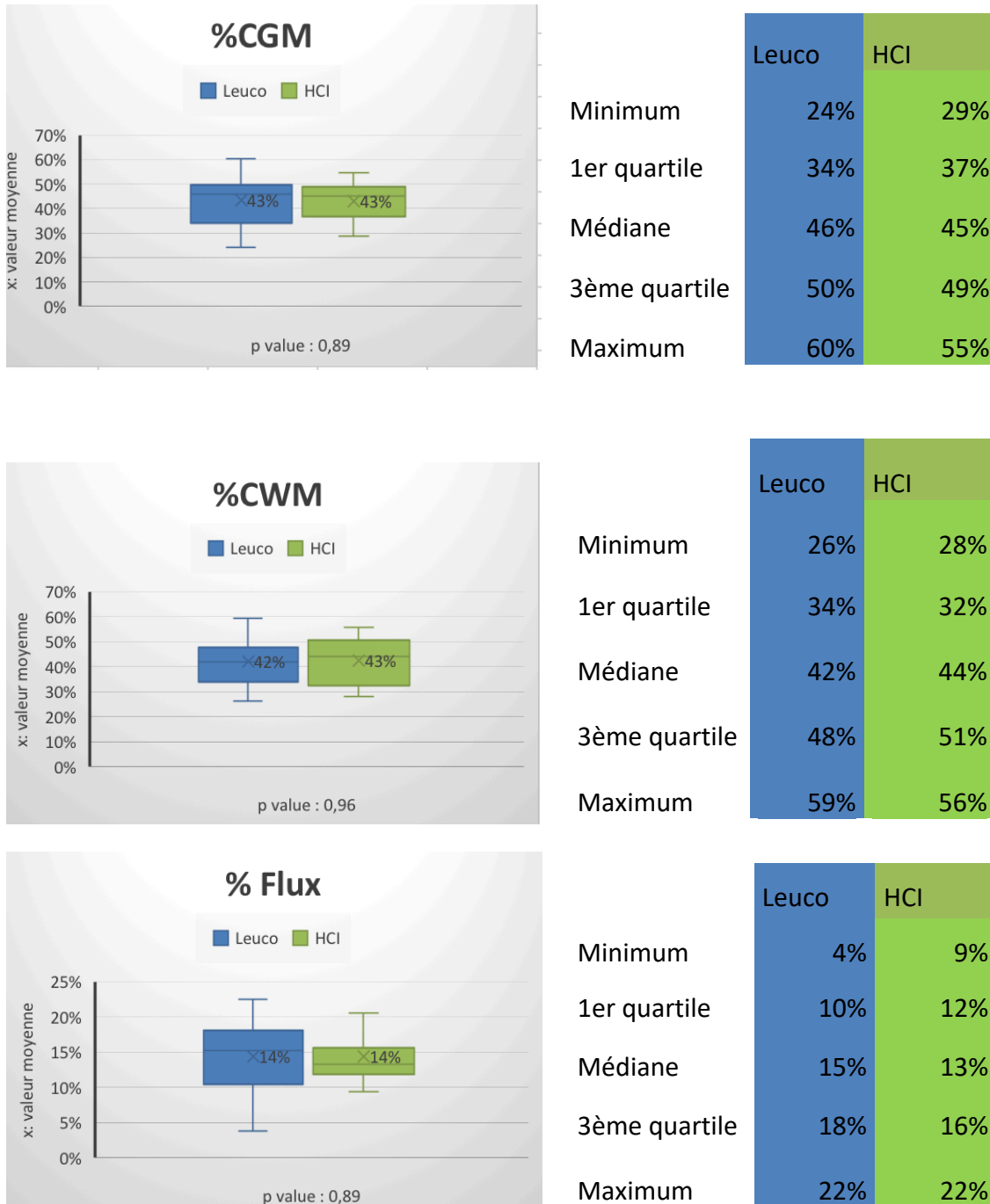
Cette règle de décision pour un patient donné est la suivante : on fait le diagnostic d'HCS quand l'écart type de CGM est supérieur à une valeur donnée.

Par exemple, pour la valeur 23,9 % (c'est-à-dire un écart type CGM > 23,9%), nous avons observé 4 malades avec une HCS sur un total de 7 et 2 malades avec une leucopathie microvasculaire sur un total de 17, soit un taux de vrais positifs à 4/7 (57%) et un taux de faux positifs à 2/17 (12%).

Nous décidons que cette règle statistique s'applique à tout nouveau patient et donc qu'un patient avec un écart type de CGM > 23,9% a une probabilité de 57% d'être un vrai positif (donc une HCS) et une probabilité de 12% d'être un faux positif (donc une leucopathie). Autrement dit, la sensibilité du test pour un CGM > 23,9% est de 57% et sa spécificité de 88%.

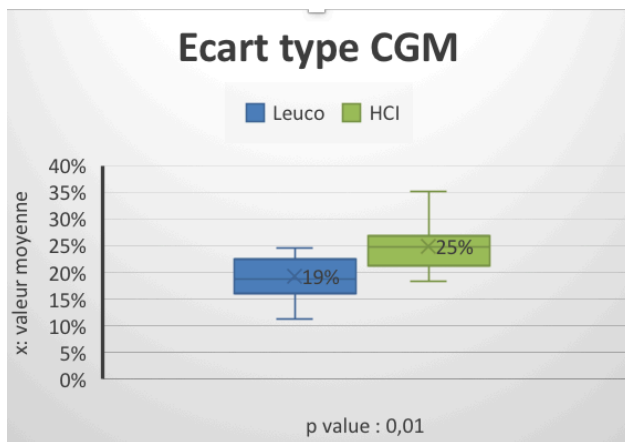
3.2.1.2.3 Hydrocéphalie chronique idiopathique versus leucopathie microvasculaire

Comparaison des compartiments retrouvés entre les deux groupes :

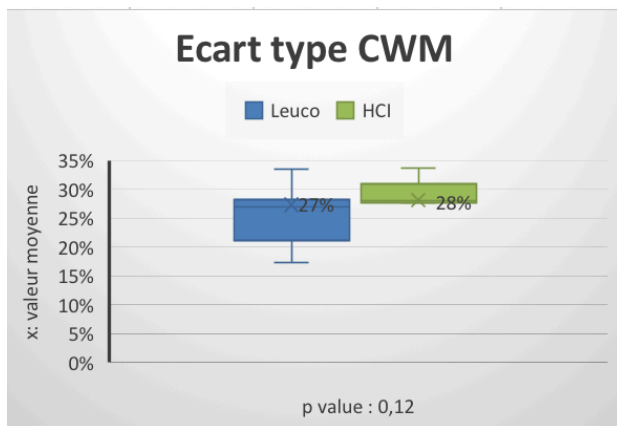


Il n'y avait pas de différence significative en termes de pourcentage des compartiments retrouvés (CGM, CWM, FLUX) entre les HCI et les leucopathies microvasculaires.

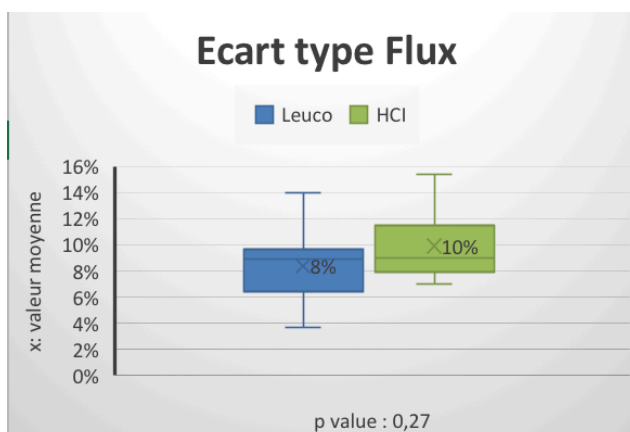
Comparaison des écarts types retrouvés entre les deux groupes :



	Leuco	HCI
Minimum	11%	18%
1er quartile	16%	21%
Médiane	19%	25%
3ème quartile	22%	27%
Maximum	32%	35%



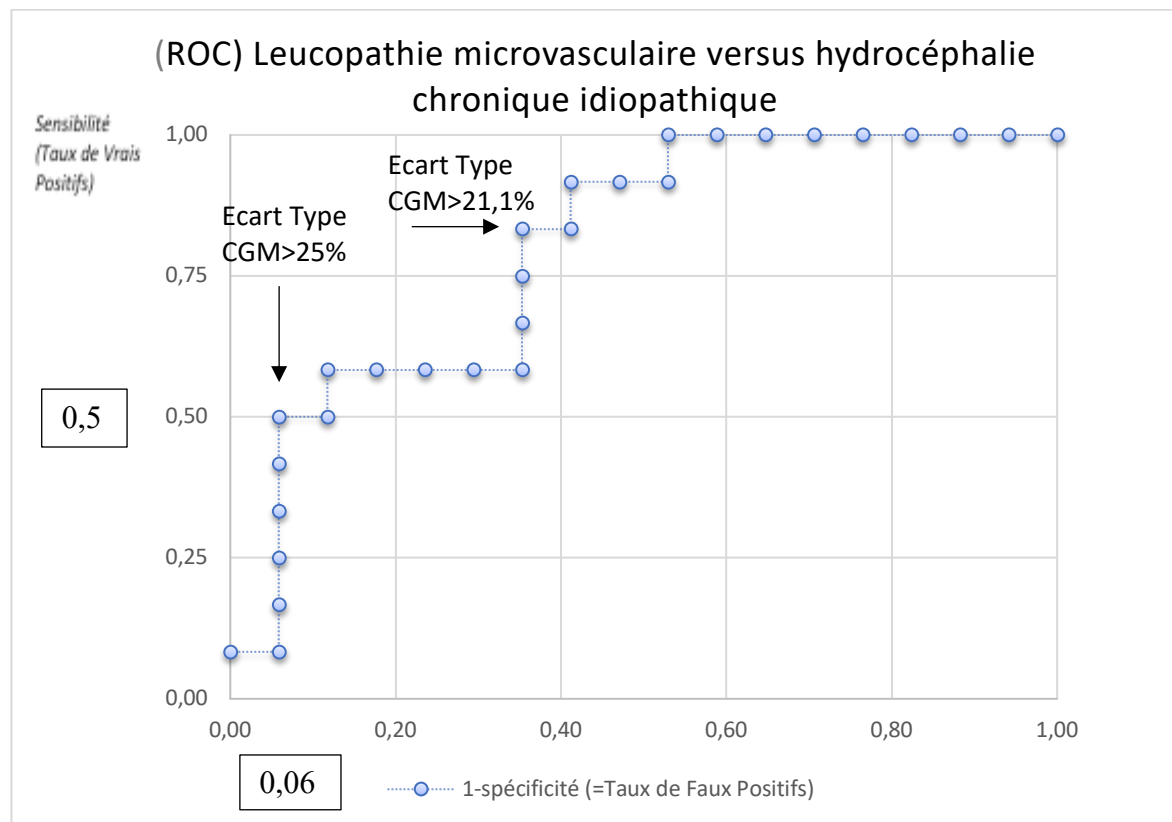
	Leuco	HCI
Minimum	17%	16%
1er quartile	21%	28%
Médiane	27%	28%
3ème quartile	28%	31%
Maximum	57%	36%



	Leuco	HCI
Minimum	4%	7%
1er quartile	6%	8%
Médiane	9%	9%
3ème quartile	10%	11%
Maximum	14%	15%

Il y avait une augmentation des écarts types de chacun des compartiments chez les HCI par rapport aux leucopathies, significatif pour le compartiment CGM ($p=0,01$).

Courbe ROC de l'écart type de CGM pour différencier HCI versus leucopathie microvasculaire



Nous avons créé une courbe ROC pour visualiser les règles possibles de décision.

Chaque point du graphique a comme abscisse le taux de faux positif et en ordonnée le taux de vrais positifs pour la règle de décision basée sur l'écart type de GCM.

Cette règle de décision pour un patient donné est la suivante : on fait le diagnostic d'HCI quand l'écart type de CGM est supérieur à une valeur donnée.

Par exemple, pour la valeur 25 % (c'est-à-dire un écart type CGM > 25%), nous avons observé 6 HCI sur un total de 12 et 1 leucopathie microvasculaire sur un total de 17, soit un taux de vrais positifs à 6/12 (50%) et un taux de faux positifs de 1/17 (6%).

Nous décidons que cette règle statistique s'applique à tout nouveau patient et donc qu'un patient avec un écart type de CGM > 25% à une probabilité de 50% d'être un vrai positif (donc une HCI) et une probabilité de 6% d'être un faux positif (donc une leucopathie). Autrement dit, la sensibilité du test pour un CGM > 25% est de 50% et sa spécificité de 94%.

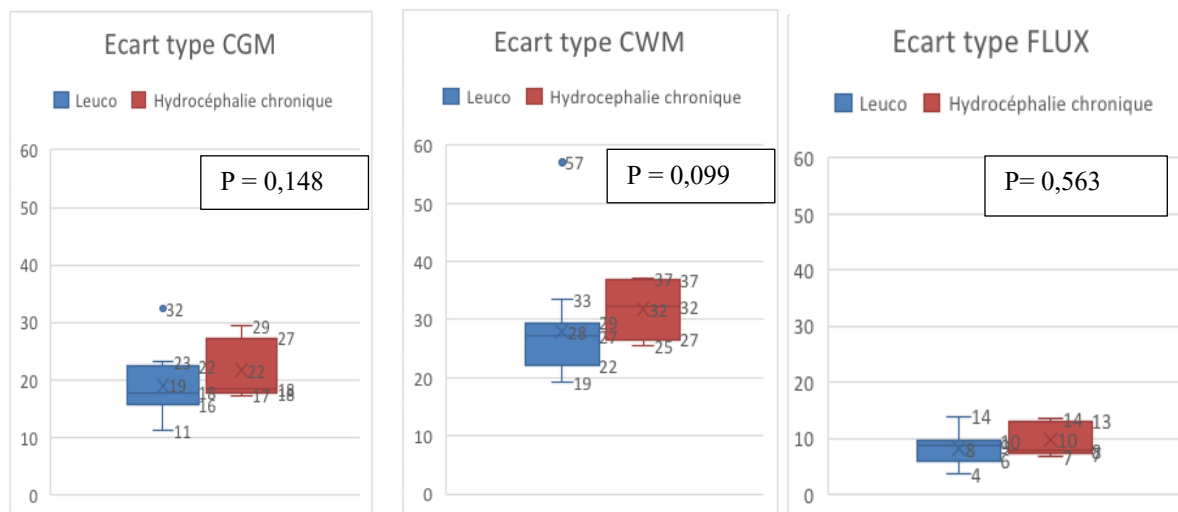
3.2.1.2.4 Hydrocéphalie chronique versus leucopathie microvasculaire

Nous avons retrouvé précédemment une augmentation statistiquement significative des écarts types de CGM dans les hydrocéphalies chroniques (idiopathiques et secondaires) par rapport aux leucopathies microvasculaires.

Les séquences de diffusion multi b des patients ayant une leucopathie microvasculaire ont tous été réalisés sur la première IRM (Philips) alors qu'elles ont été réalisées sur la première ou la deuxième IRM pour les patients avec une hydrocéphalie (aiguë, chronique idiopathique, ou chronique secondaire).

Afin d'étudier si ces différences rendaient compte d'une différence entre machines plutôt qu'à une différence entre les deux groupes, nous avons comparé les écarts types de ces deux groupes sur la première IRM seulement (incluant 17 leucopathies et 5 hydrocéphalies chroniques : 2 idiopathiques et 3 secondaires). Les résultats sont présentés ci-dessous.

Comparaison des écarts types retrouvés entre les hydrocéphalies chroniques et les leucopathies sur une même IRM :



On retrouve une augmentation des écarts types des compartiments CGM et CWM dans le groupe hydrocéphalie chronique par rapport au groupe leucopathie microvasculaire mais ces différences ne sont pas significatives très probablement en raison d'un effectif trop faible.

3.2.2. Critère de jugement secondaire

Seulement deux patients ont pu bénéficier d'une IRM de contrôle avec séquence de diffusion multi B après dérivation. Ces deux patients étaient inclus dans le groupe hydrocéphalie chronique secondaire.

Chez un des deux patients, à qui il a été fait une ponction lombaire évacuatrice dans le cadre d'une hydrocéphalie chronique secondaire sur trouble de la résorption du LCR (post hématorne sous dural), nous avons analysé son imagerie à deux reprises : (Figure 24) :

- La première avant dérivation (A), qui retrouvait au sein des hypersignaux péri-ventriculaires le compartiment à haute diffusivité CSF.
- La deuxième à J15 post ponction lombaire soustractive (B) qui ne retrouvait aucune modification morphologique du volume ventriculaire et des hypersignaux mais une régression partielle du compartiment CSF. Sur le plan clinique, il était retrouvé une discrète amélioration des troubles de la marche et de la mémoire.

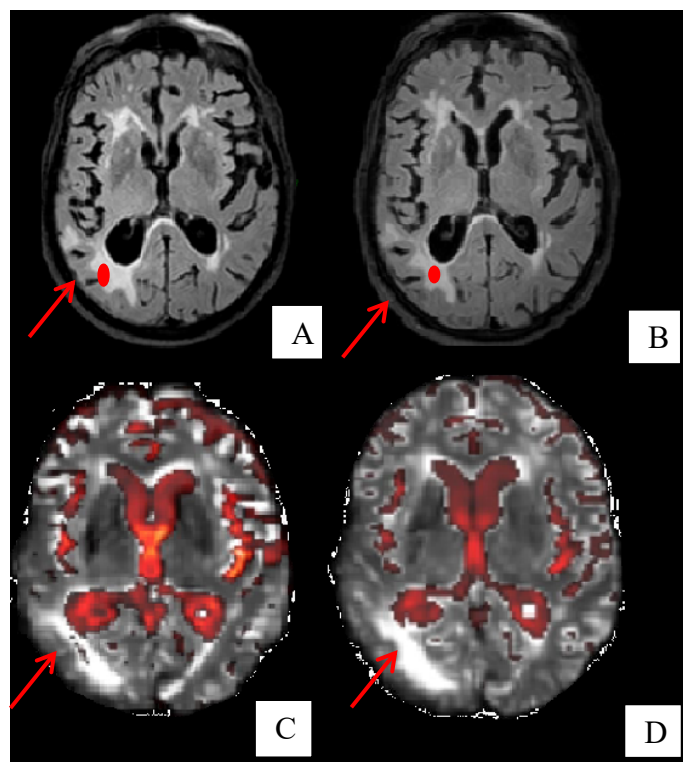


Figure 24 : Acquisition axiale Flair avant PL (A) et à J15 (B). Cartographie du compartiment CSF avant PL (C) et à J15 post PL (D).

Chez l'autre patient, à qui il a été fait une ventriculocysternostomie dans le cadre d'une hydrocéphalie chronique sur sténose de l'aqueduc, nous avons analysé son imagerie à 3 reprises :

- La première avant ventriculocysternotomie (A) retrouvait au sein des hypersignaux périventriculaires le compartiment à haute diffusivité CSF.
- La deuxième à J15 post ventriculocysternotomie (B) ne retrouvait aucune modification morphologique du volume ventriculaire et des hypersignaux, mais une régression complète du compartiment CSF. Sur le plan clinique, on retrouvait une régression complète des troubles de la marche, de la mémoire et des troubles sphinctériens.
- La troisième à 5 mois de la ventriculocysternotomie (C) retrouvait une nette diminution des hypersignaux ventriculaires et du volume ventriculaire, une augmentation des espaces péri-cérébraux et l'absence de réapparition d'hypersignaux péri-ventriculaires. Sur le plan clinique, le patient était stable par rapport à la clinique post dérivation à J15, c'est-à-dire asymptomatique.

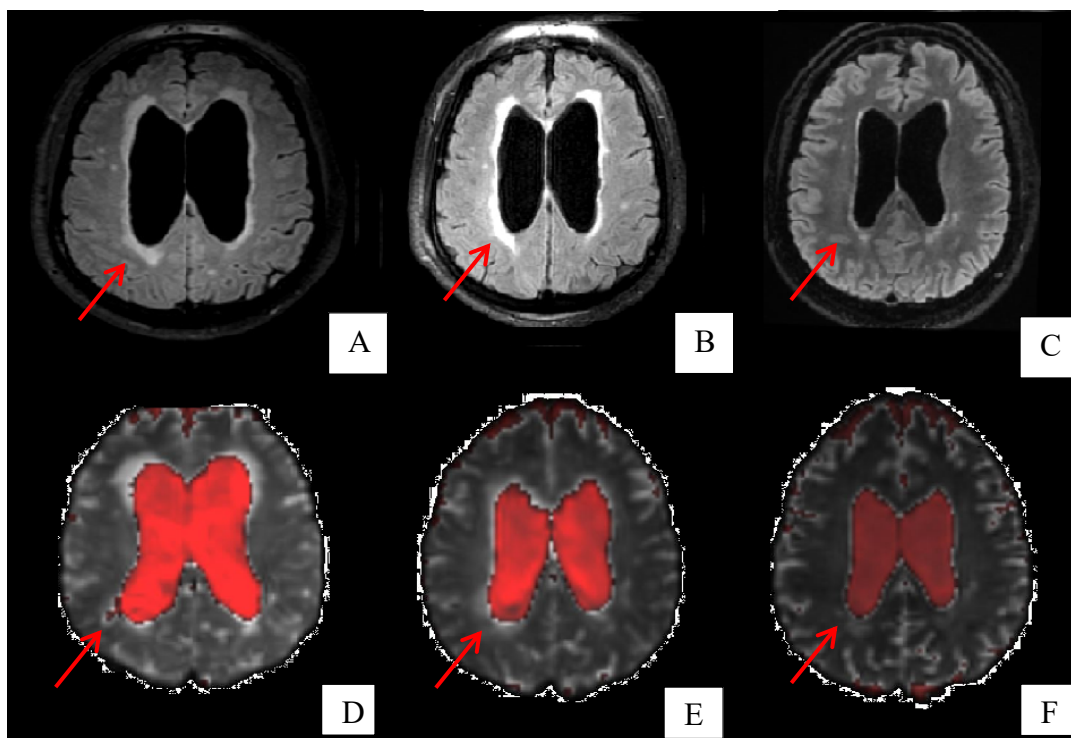


Figure 24 : Acquisition axiale FLAIR avant ventriculocysternostomie (A), à J15 (B) et M5 (C)
Cartographie du compartiment à haute diffusivité CSF, avant ventriculocysternostomie (D), à J15 (E) et M5 (F).

4. Discussion et limites

4.1 Discussion

4.1.1 Épidémiologie et facteurs de risque cardio-vasculaire

L'âge des patients avec une hydrocéphalie chronique idiopathique (78,75 ans) était significativement plus élevé que pour les patients avec une hydrocéphalie chronique secondaire et une hydrocéphalie aiguë ce qui était attendu puisque l'hydrocéphalie chronique idiopathique est une pathologie du sujet âgé. Cet âge était plus élevé que celui retrouvée dans la littérature (70ans).

L'augmentation du nombre de facteurs de risque cardio-vasculaire chez les patients avec une hydrocéphalie chronique idiopathique par rapport aux patients avec une hydrocéphalie aiguë ou chronique secondaire est concordante avec les données de la littérature²⁴, qui retrouve une augmentation des FDRCV chez ces patients. Ce résultat peut néanmoins être biaisé par l'âge (facteur de confusion) ; les FDRCV augmentant avec l'âge.

Les similitudes entre le groupe leucopathie microvasculaire et le groupe hydrocéphalie chronique idiopathique (concernant l'âge, le nombre de FDRCV, le pourcentage de patients avec une HTA, un diabète, une dyslipidémie et un tabagisme) sont également concordantes avec l'hypothèse d'une physiopathologie conjointe entre ces deux maladies, ce qui a été évoqué dans plusieurs études²⁴.

4.1.2 Hydrocéphalie aiguë versus leucopathie microvasculaire

Le fait que le compartiment à haute diffusivité CSF ait été retrouvé dans 100% des cas dans le groupe HA et 0% des cas dans le groupe leucopathie microvasculaire confirme que le compartiment à haute diffusivité (CSF) est corrélé à la présence d'un œdème de résorption transépendymaire. Cette corrélation est renforcée par le fait qu'après dérivation chez deux patients avec une hydrocéphalie chronique secondaire, ce compartiment régresse (facteur de jugement secondaire).

²⁴ Israelsson et al., « Vascular Risk Factors in INPH ».

4.1.3 Hydrocéphalie chronique secondaire versus leucopathie microvasculaire

4.1.3.1 Patients avec hydrocéphalie chronique secondaire et compartiment à haute diffusivité

Le compartiment à haute diffusivité CSF a été retrouvé chez 4 patients/11 (2 en post résorption d'hématome, 1 sur une tumeur pinéale et 1 sur une sténose secondaire de l'aqueduc). Parmi ces patients, 2/4 avait des céphalées (soit 50%), sans autre signe d'hypertension intracrânienne, alors que les 7 autres dont le compartiment à haute diffusivité n'a pas été retrouvé, n'en avaient pas. Ces patients n'ayant pour la plupart pas eu de PL, nous n'avons pas pu comparer les données de la pression intra crânienne entre les patients chez qui le compartiment à haute diffusivité était présent et ceux sans compartiment à haute diffusivité. Sur les séquences FLAIR, il n'y avait pas de différence morphologique des hypersignaux péri-ventriculaires entre ceux qui avaient un compartiment à haute diffusivité positif et ceux chez qui il n'a pas été retrouvé. Cela confirme que la présence d'un œdème de résorption est impossible à distinguer des hypersignaux péri-ventriculaires d'une autre nature.

La séquence de diffusion multi B pourrait être utile pour rechercher des signes de décompensation aiguë d'une hydrocéphalie chronique, en l'absence de signes cliniques francs.

Le contrôle post dérivation chez 2 de ces patients (avec hydrocéphalie chronique secondaire et compartiment à haute diffusivité présent) a permis de montrer la régression complète du compartiment à haute diffusivité, alors que l'IRM morphologique en séquence FLAIR ne montrait aucune différence significative d'hypersignaux péri-ventriculaires avant et après dérivation. Pour le patient qui a eu une 2ème IRM de contrôle à 5 mois, l'IRM morphologique retrouvait une régression quasi-complète des hypersignaux péri-ventriculaires.

Cette séquence permettrait donc, en présence du compartiment à haute diffusivité, de juger de façon précoce de l'efficacité des ponctions lombaires évacuatrices ou de la dérivation, avant la régression des hypersignaux sur la séquence FLAIR.

4.1.3.2 Patients avec hydrocéphalie chronique secondaire sans compartiment à haute diffusivité

Le compartiment à haute diffusivité CSF n'a pas été retrouvé chez 7 patients sur 11 du groupe hydrocéphalie chronique secondaire. Il n'y avait pas de différence significative en termes de pourcentage des compartiments retrouvés (CGM, CWM, FLUX) lorsqu'on les a comparés avec les patients avec une leucopathie microvasculaire.

Nous avons cependant trouvé une augmentation des écarts types de chacun des compartiments chez les HCS par rapport aux leucopathies microvasculaires, significatif pour le compartiment CGM ($p=0,05$). L'écart type étant le reflet de l'hétérogénéité, cela sous-entend que les voxels de la ROI sont plus hétérogènes dans le groupe HCS. Cette hétérogénéité de la ROI n'est pas due à des volumes différents entre les deux groupes ($p=0,780$).

Les résultats de la courbe ROC ont retrouvé qu'un écart type de CGM > 23,9% permettait de différencier les hypersignaux des hydrocéphalies chroniques secondaires des hypersignaux des leucopathies microvasculaires avec une spécificité de 88% et une sensibilité de 57%.

Nous avons préféré choisir un % de CGM > 23,9 % qu'un % de CGM > 22,2 % (ayant une sensibilité plus élevée à 71% et une spécificité moindre à 65%) car le but de notre séquence étant la confirmation diagnostique (et non le dépistage), la spécificité est à privilégier sur la sensibilité. Ces chiffres sont bien sûr à reprendre avec des cohortes plus importantes.

4.1.4 Hydrocéphalie chronique idiopathique versus leucopathie microvasculaire

Le compartiment à haute diffusivité CSF n'était jamais retrouvé dans le groupe hydrocéphalie chronique idiopathique. Il n'y avait pas de différence significative de compartiments (CGM, CWM, FLUX) entre ce groupe et le groupe leucopathie microvasculaire. En revanche, nous avons trouvé une augmentation des écarts types de chacun des compartiments chez les patients avec une hydrocéphalie chronique idiopathique par rapport aux leucopathies, significatif pour le compartiment CGM ($p=0,01$). Cette hétérogénéité de la ROI n'est pas due à des volumes différents de ROI entre les deux groupes ($p=0,859$).

Les résultats de la courbe ROC ont retrouvé qu'un écart type de CGM > 25% permettait de différencier les hypersignaux des hydrocéphalies chroniques idiopathiques des hypersignaux des leucopathies microvasculaires avec une spécificité de 94 % et une sensibilité de 50%.

4.2 Limites de l'étude :

4.2.1 Faiblesse des effectifs

Notre étude manque d'effectif. Nous avons pu utiliser des tests statistiques non paramétriques qui sont applicables pour des effectifs faibles mais qui sont moins robustes que des tests statistiques paramétriques. Nous avons eu des résultats significatifs sur les différences d'écart types de CGM entre les hydrocéphalies chroniques et les leucopathies mais les résultats n'étaient pas significatifs sur les autres paramètres ; soit parce qu'il n'y avait pas de différences soit parce que nous n'avons pas pu la démontrer.

Dans le groupe hydrocéphalie chronique idiopathique (12 patients), le faible recrutement était dû à la difficulté du diagnostic qui nécessite une amélioration clinique par la ponction lombaire. 5 patients ont donc été éliminés à posteriori devant l'absence d'amélioration après la PL. Il est vrai que certains patients avec une authentique HCI ne sont pas améliorés par la PL mais par la dérivation (la PL ayant une faible valeur prédictive négative) mais nous avons préféré restreindre nos critères d'inclusion afin d'éviter d'inclure des patients dans le groupe « HCI » qui n'en n'étaient pas en réalité. De plus, 4 autres patients ont été exclus car ils n'avaient pas d'hypersignaux péri-ventriculaires.

Dans le groupe hydrocéphalie aiguë, le faible effectif était dû à l'état hémodynamique des patients qui ne permettaient pas toujours de réaliser l'IRM. De plus, ces patients venaient par les urgences et pour qui un scanner de première intention était demandé.

Concernant notre facteur de jugement secondaire, nous n'avons pu contrôler que 2 patients avec dérivation (1 après PL évacuatrice et 1 après ventriculocysternostomie).

Le contrôle des patients après dérivation était difficilement réalisable pour plusieurs raisons :

- Plusieurs ont été contrôlés mais des artéfacts liés à la valve de dérivation ne permettaient pas d'interpréter la séquence de diffusion.
- L'IRM chez ces patients nécessite la présence d'une salle de radiographie et d'un neurochirurgien disponible pour effectuer les réglages de la valve après l'IRM, ce qui entraînait des difficultés de réalisation.
- La plupart de ces patients ayant une dérivation sont contrôlés par scanner afin d'évaluer le volume ventriculaire et pour qui la réalisation d'une IRM est rarement prescrite.

4.2.2 Biais d'évaluation

Les ROI sont opérateurs dépendants. La fidélité intra et inter-observateur du placement des ROI n'a pas été évaluée. Une étude supplémentaire devra permettre de s'assurer d'une bonne reproductibilité des mesures.

4.2.3 Biais de sélection

Les patients inclus dans le groupe hydrocéphalie chronique idiopathique ont été améliorés par la ponction lombaire. Il aurait été préférable d'inclure uniquement les patients améliorés par la dérivation mais la faiblesse de notre recrutement ne nous a pas permis d'établir ce critère de sélection. Cependant la valeur prédictive positive de la ponction lombaire étant élevée (estimée à 94%)⁷⁰, le risque d'erreur d'inclusion était faible.

4.2.4 Biais de réalisation

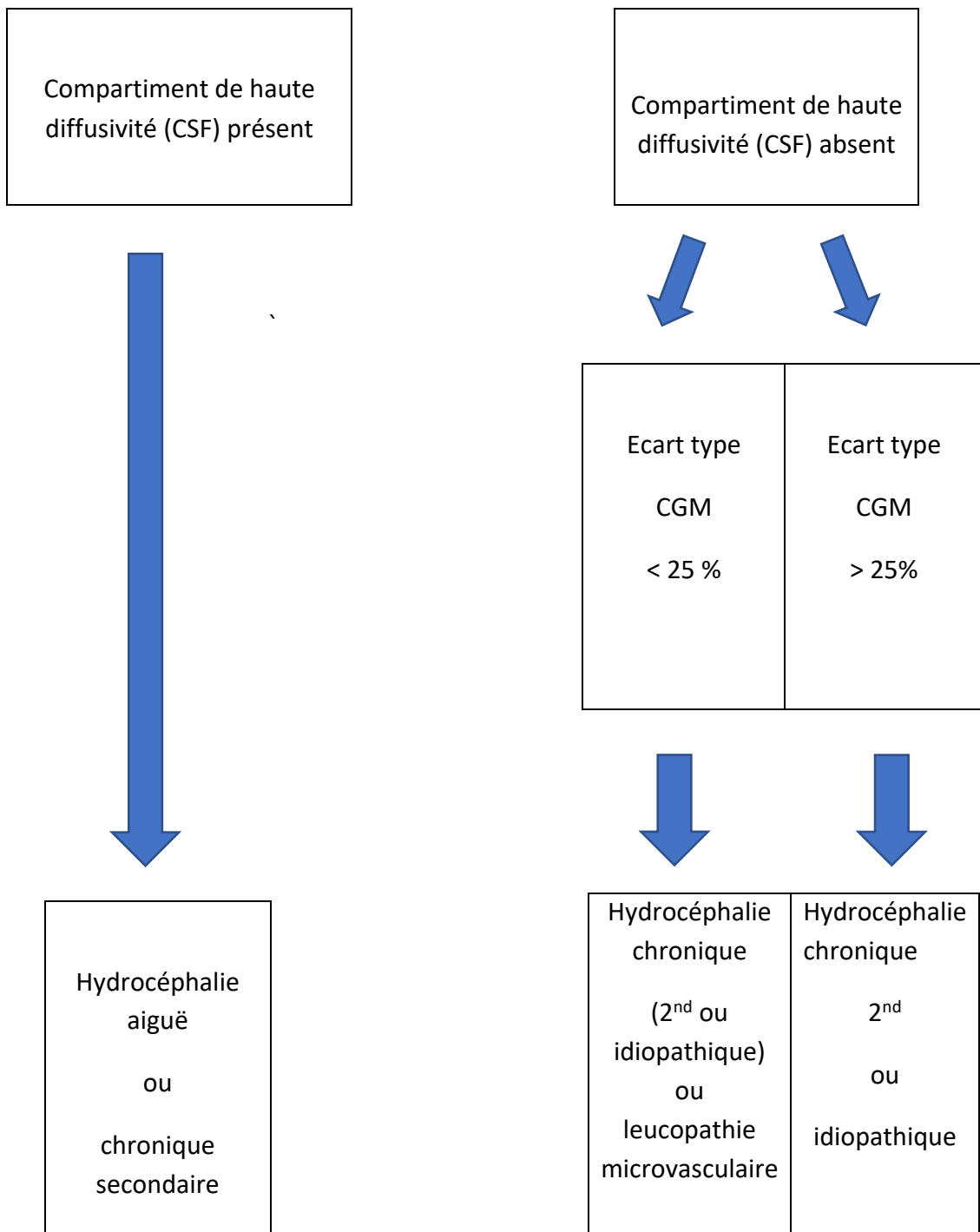
En raison d'un changement d'IRM au cours de l'étude, tous les patients n'ont pas été réalisés avec la même IRM. Les 6 valeurs de b restaient cependant les mêmes.

Les différences obtenues d'écart type entre les hydrocéphalies chroniques et les leucopathies microvasculaires ne semblent pas dues à un effet machine puisque lorsque nous comparons les écarts types des patients avec une hydrocéphalie chronique et ceux avec une leucopathie microvasculaire (en prenant en compte que ceux réalisés sur une même IRM), nous retrouvons cette différence d'écart type entre les deux groupes (bien qu'elle ne soit pas statistiquement significative, probablement en raison de la faiblesse des effectifs).

⁷⁰Kahlon, Comparison between the Lumbar Infusion and CSF Tap Tests to Predict Outcome after Shunt Surgery in Suspected Normal Pressure Hydrocephalus.

4.3 Application de l'étude

Nous proposons cet algorithme d'aide au diagnostique pour différencier les hypersignaux péri-ventriculaires de l'hydrocéphalie de ceux des leucopathies microvasculaires :



Conclusion

La séquence de diffusion multi b retrouve des pourcentages et des écarts types de compartiments différents au sein des hypersignaux péri-ventriculaires des leucopathies microvasculaires par rapport aux hypersignaux péri-ventriculaires des hydrocéphalies aiguës, chroniques secondaires et chroniques idiopathiques.

La présence d'un compartiment à haute diffusivité CSF semble corrélée à la présence d'un œdème de résorption transépendymaire. Il est présent dans les hydrocéphalies aiguës et dans certaines hydrocéphalies chroniques secondaires (36% dans notre étude). En revanche, il n'est pas retrouvé dans les leucopathies microvasculaires et les hydrocéphalies chroniques idiopathiques.

Dans les hydrocéphalies chroniques idiopathiques et dans certaines hydrocéphalies chroniques secondaires (64% dans notre étude) chez qui le compartiment à haute diffusivité CSF n'était pas retrouvé, il n'y avait pas non plus de différence significative en terme de pourcentage des autres compartiments par rapport aux leucopathies microvasculaires. En revanche, l'écart type du compartiment à moyenne diffusivité (CGM) était significativement plus élevé chez ces patients que chez les patients avec une leucopathie microvasculaire, en rapport avec une hétérogénéité du compartiment cellulaire (gliose). Un écart type de CGM > 23,9% permettait de différencier les hydrocéphalies chroniques secondaires des leucopathies microvasculaires avec une spécificité de 88% et une sensibilité de 57%. Un écart type de CGM > 25% permettait de différencier les hydrocéphalies chroniques idiopathiques des leucopathies microvasculaires avec une spécificité de 94 % et une sensibilité de 50%.

Deux études complémentaires nous semblent importantes :

- Une étude comparant les écarts types du compartiment CGM entre hydrocéphalie chronique idiopathique et leucopathie microvasculaire avec un plus grand nombre de patients, sur une seule IRM, et avec une étude de reproductibilité inter et intra observateurs.
- Une étude sur l'évolution clinique des hydrocéphalies chroniques secondaires après dérivation en fonction de la présence du compartiment à haute diffusivité CSF avant dérivation, afin d'étudier si la présence de ce compartiment est associée à une meilleure réponse à la dérivation chez les patients avec une hydrocéphalie chronique secondaire.

Bibliographie

- 1) Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Skoog I, et Wikkels C. Prevalence of Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus. *Neurology*. 2014 avril 22 ; 82(16) :1449-54.
- 2) Akiguchi I, Mitsuaki I, Yuko W, Toshiyuki W, Teruaki K, et al. Shunt-Responsive Parkinsonism and Reversible White Matter Lesions in Patients with Idiopathic NPH. *Journal of Neurology*. 2008 sept; 255(9): 1392-99.
- 3) Tullberg M, Jensen C, Ekholm S, et Wikkels C. Normal Pressure Hydrocephalus: Vascular White Matter Changes on MR Images Must Not Exclude Patients from Shunt Surgery. *AJNR American Journal of Neuroradiology*. 2001 Oct; 22(9): 1665-73.
- 4) Rasmussen MK, Kaag M, Mestre H, et Nedergaard M. The Glymphatic Pathway in Neurological Disorders ». *The Lancet Neurology*. 2018 Nov 1; 17(11): 1016-24.
- 5) Ringstad G, Sirirud Vatnehol S, et Eide PK. Glymphatic MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Brain*. 2017 Oct; 140(10): 2691-2705.
- 6) Jessen NA, Finmann Munk AS, Lundgaard I, et Nedergaard M. The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochemical Research*. 2015 dec 1; 40(12): 2583-99.
- 7) Mendelsohn AR, Larrick JW. Sleep facilitates clearance of metabolites from the brain: glymphatic function in aging and neurodegenerative diseases. *Rejuvenation Res*. 2013 Dec;16(6):518-23.
- 8) Mokri B. The Monro-Kellie Hypothesis: Applications in CSF Volume Depletion . *Neurology* 2001 Jun 26; 56(12): 1746-48.
- 9) Hakim S, et Adams RD. The Special Clinical Problem of Symptomatic Hydrocephalus with Normal Cerebrospinal Fluid Pressure. Observations on Cerebrospinal Fluid Hydrodynamics. *Journal of the Neurological Sciences*. 1965 Aout; 2(4): 307-27.
- 10) Stephensen H, Andersson N, Eklund A, Malm J, Tisell M, et Wikkelsö C. Objective B Wave Analysis in 55 Patients with Non-Communicating and Communicating Hydrocephalus *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2005 Jul; 76(7): 965-70.
- 11) Bret P, Chazal J, Janny P, Renaud B, Tommasi M, Lemaire JJ et al. Chronic hydrocephalus in adults. *Neuro-Chirurgie*. 1990; 36(1):1-159.

- 12) Silverberg GD, Huhn S, Jaffe RA et al. Downregulation of Cerebrospinal Fluid Production in Patients with Chronic Hydrocephalus. *Journal of Neurosurgery*. 2002 dec; 97(6):1271-75.
- 13) Braham J. Three decades of normal pressure hydrocephalus: are we wiser now ? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1995 April; 57:1021-1025
- 14) Mongin M, Hommet C, Mondon K. Normal pressure hydrocephalus: A review and practical aspects. *La Revue De Medecine Interne*. 2015 dec; 36(12): 825-33.
- 15) Brean A, Eide PK. Prevalence of probable idiopathic normal pressure hydrocephalus in a Norwegian population. *Acta Neurol Scand*. 2008 Jul;118(1):48-53.
- 16) Del Bigio, M. R. Neuropathological Changes Caused by Hydrocephalus. *Acta Neuropathologica*. 1993; 85(6): 573-85.
- 17) Leinonen V., Koivisto AM, Savolainen et al. Post-Mortem Findings in 10 Patients with Presumed Normal-Pressure Hydrocephalus and Review of the Literature. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2012 fev 1; 38(1): 72-86.
- 18) Silverberg GD, Mayo M, Saul T, Rubenstein E, et McGuire D. Alzheimer's Disease, Normal-Pressure Hydrocephalus, and Senescent Changes in CSF Circulatory Physiology: A Hypothesis . *The Lancet Neurology*. 2003 Août; 2(8): 506-11.
- 19) Boon AJ., Tans JT, Delwel EJ, et al. Dutch Normal-Pressure Hydrocephalus Study: Prediction of Outcome after Shunting by Resistance to Outflow of Cerebrospinal Fluid. *Journal of Neurosurgery*. 1997 Nov; 87(5): 687-93.
- 20) Bech RA, Juhler G, Waldemar L, Klinken L, et Gjerris F. Frontal Brain and Leptomeningeal Biopsy Specimens Correlated with Cerebrospinal Fluid Outflow Resistance and B-Wave Activity in Patients Suspected of Normal-Pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery*. 1997 March; 40(3): 497-502.
- 21) Bech RA, Waldema L , F. Gjerris, L. Klinken, et M. Juhler. « Shunting Effects in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus; Correlation with Cerebral and Leptomeningeal Biopsy Findings. *Acta Neurochirurgica*. 1999 June; 141(6): 633-39.
- 22) Mase M, Yamada K , Banno T, Miyachi T, Ohara S, Matsumoto T. Quantitative Analysis of CSF Flow Dynamics Using MRI in Normal Pressure Hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica Supplement*. 1998; 71: 350-53.

- 23) Bräutigam K, Vakis A, et Tsitsipanis C. Pathogenesis of idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A review of knowledge. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2019 Mar; 61:10-13.
- 24) Israelsson H, Carlberg Bo, Wikkelsö C, et al. Vascular Risk Factors in INPH: A Prospective Case-Control Study (the INPH-CRasH Study). *Neurology*. 2017 fev ; 88(6): 577-85.
- 25) Bradley WG., Whittemore AR, Watanabe AS et al. Association of Deep White Matter Infarction with Chronic Communicating Hydrocephalus: Implications Regarding the Possible Origin of Normal-Pressure Hydrocephalus. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*. 1991 Fev; 12(1): 31-39.
- 26) Bateman GA. The Pathophysiology of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Cerebral Ischemia or Altered Venous Hemodynamics? *American Journal of Neuroradiology*. 2008 jan; 29(1): 198-203.
- 27) Krauss JK., Regel JP, Vach W. White Matter Lesions in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and in an Age-Matched Control Group: A Comparative Study. *Neurosurgery*. 1997 March; 40(3): 491-95.
- 28) Krefft TA, Graff-radford NR, Lucas JA, Mortimer JA. Normal Pressure Hydrocephalus and Large Head Size. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 2004 Jan; 18(1): 35-37.
- 29) Bradley WG., Safar FG, Furtado C, Hurtado C, Ord J, Alksne JF. Increased Intracranial Volume: A Clue to the Etiology of Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus? *AJNR American Journal of Neuroradiology*. 2004 Oct; 25(9): 1479-84.
- 30) Wilson RK, Williams RA. Evidence That Congenital Hydrocephalus Is a Precursor to Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus in Only a Subset of Patients . *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2007 Mai; 78(5): 508-11.
- 31) McGirr A, Cusimano MD. Familial aggregation of idiopathic normal pressure hydrocephalus: Novel familial case and a family study of the NPH triad in an iNPH patient cohort. *Journal of the Neurological Sciences*. 2012 oct; 321(1): 82-88.
- 32) Huovinen J, Kastinen S, Komulainen S, et al. Familial Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Journal of the Neurological Sciences*. 2016 Sept; 368: 11-18.

- 33) Mihalj, Mario, Krešimir Dolić, Krešimir Kolić, et Vlatko Ledenko. CSF Tap Test - Obsolete or Appropriate Test for Predicting Shunt Responsiveness? A Systemic Review. *Journal of the Neurological Sciences*. 2016 Mars; 362: 78-84.
- 34) Panagiotopoulos V, Konstantinou D, Kalogeropoulos A, Maraziotis T. The predictive value of external continuous lumbar drainage, with cerebrospinal fluid outflow controlled by medium pressure valve, in normal pressure hydrocephalus 2005 Sept; 147(9):953–958
- 35) Wikkelso C, Hellstrom P, Klinge PM, Tans JTJ. The European iNPH Multicentre Study on the predictive values of resistance to CSF outflow and the CSF Tap Test in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2013 May ; 84(5):562-8.
- 36) Virhammar J, Laurell K, Cesarini KG, Larsson EM. Preoperative Prognostic Value of MRI Findings in 108 Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *American Journal of Neuroradiology* 2014 dec; 35(12): 2311-18.
- 37) Svendsen P, Duru O. Visibility of the Temporal Horns on Computed Tomography. *Neuroradiology* 1981; 21(3): 139-44.
- 38) Virhammar, J, Laurell K, Cesarini KG, Larsson EM. The Callosal Angle Measured on MRI as a Predictor of Outcome in Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus. *Journal of Neurosurgery* 2014 Jan; 120(1): 178-84.
- 39) Baroncini M, Balédent O, Ebrahimi Ardi C et al. Ventriculomegaly in the Elderly: Who Needs a Shunt? A MRI Study on 90 Patients. *Acta Neurochirurgica. Supplement* 2018 126: 221-28.
- 40) Narita W, Nishio Y, Baba T et al. High-Convexity Tightness Predicts the Shunt Response in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus *AJNR American Journal of Neuroradiology*. 2016 Oct;37(10):1831-1837.
- 41) Kitagaki H, Mori E, Ishii K, Yamaji S, Hirono N, Imamura T. CSF Spaces in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Morphology and Volumetry. *American Journal of Neuroradiology*. 1998 Jan; 19; 7: 1277-84.
- 42) Shinoda, Narihideo, Osamu Hirai, Shinya Hori et al. Utility of MRI-Based Disproportionately Enlarged Subarachnoid Space Hydrocephalus Scoring for Predicting Prognosis after Surgery for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Clinical Research. *Journal of Neurosurgery*. 2017dec ; 127(6): 1436-42.

- 43) Bradley WG. CSF Flow in the Brain in the Context of Normal Pressure Hydrocephalus. *AJNR American Journal of Neuroradiology*. 2015 May; 36(5): 831-38.
- 44) Balédent O, Gondry-Jouet C, Stoquart-Elsankari S, Bouzerar R, Le gars D, Meyer ME. Value of phase contrast magnetic resonance imaging for investigation of cerebral hydrodynamics. *Journal of neuroradiology*. 2006 dec; 33(5): 292-303.
- 45) Bradley WG., Scalzo D, Queralt J, Nitz WN, Atkinson DJ, Wong P. Normal-Pressure Hydrocephalus: Evaluation with Cerebrospinal Fluid Flow Measurements at MR Imaging. *Radiology*. 1996 fev; 198(2): 523-29.
- 46) Tullberg M, Jensen C, Ekholm S, Wikkelso C. Normal Pressure Hydrocephalus: Vascular White Matter Changes on MR Images Must Not Exclude Patients from Shunt Surgery ». *AJNR. American Journal of Neuroradiology*.2001 Oct; 22(9): 1665-73.
- 47) Anik Y , Demirci A, Anik I, Etus V, Arslan A. Apparent Diffusion Coefficient and Cerebrospinal Fluid Flow Measurements in Patients With Hydrocephalus. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2008 Jun; 32(3): 392–396.
- 48) Uluğ A, Truong TN, Filippi CG et al. Diffusion Imaging in Obstructive Hydrocephalus. *American Journal of Neuroradiology*. June 2003; 24 (6): 1171-1176;
- 49) Sener RN. Callosal Changes in Obstructive Hydrocephalus: Observations with FLAIR Imaging, and Diffusion MRI. *Computerized Medical Imaging and Graphics: The Official Journal of the Computerized Medical Imaging Society*. 2002 Oct; 26(5): 333-37.
- 50) Tullberg M, Ziegelitz D, Ribbelin S, Ekholm S. White Matter Diffusion Is Higher in Binswanger Disease than in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2009 Oct; 120(4): 226-34.
- 51) Mori E, Masatsune I, Takeo K et al. Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Second Edition. *Neurologia Medico-Chirurgica*. 2012; 52(11): 775-809.
- 52) Lim TS, Yong SW, Moon SY. Repetitive Lumbar Punctures as Treatment for Normal Pressure Hydrocephalus. *European Neurology*. 2009; 62(5): 293-97.
- 53) Klinge P, Marmarou A, Bergsneider M, Relkin N, McL Black P. Outcome of Shunting in Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus and the Value of Outcome Assessment in Shunted Patients. *Neurosurgery*. 2005 Sept; 57(3): 40-52.

- 54) Cage TA, Auguste TI, Wrensch M, Wu YW, Gupta N. Self-reported functional outcome after surgical intervention in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Clin Neurosci*. 2011 May;18(5):649-54.
- 55) Andren K, Wikkelso C, Sundstrom N et al. Long-term effects of complications and vascular comorbidity in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a quality registry study. *J Neurol*. 2018; 265(1): 178–186.
- 56) Koivisto AM., Alafuzoff I, Savolainen S et al. Poor Cognitive Outcome in Shunt-Responsive Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2013 jan; 72(1): 1-8.
- 57) Wardlaw JM, Smith E, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurology*. 2013 Aug; 12(8): 822-38.
- 58) Grinberg LT, Thal DR. Vascular Pathology in the Aged Human Brain. *Acta Neuropathologica*. 2010 March; 119(3): 277-90.
- 59) Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis. *Arch Neurol*. 1987 Jan; 44(1):21-3.
- 60) Deramecourt V. Neuropathologie vasculaire et déclin cognitif. *Revue neurologique*. 2013 Oct; 169(10): 765-771.
- 61) O'Sullivan M, Lythgoe DJ, Berenyi E. Patterns of cerebral blood flow reduction in patients with ischemic leukoaraiosis. *Neurology*. 2002 Aug 13;59(3):321-6.
- 62) Auriel E, Csiba L, Berenyi E. Leukoaraiosis Is Associated with Arterial Wall Thickness: A Quantitative Analysis. *Neuropathology: Official Journal of the Japanese Society of Neuropathology*. 2012 Jun; 32(3): 227-33.
- 63) Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F et al. A New Rating Scale for Age-Related White Matter Changes Applicable to MRI and CT. *Stroke*. 2001 Jun; 32(6): 1318-22.
- 64) Stojanov D, Vojinovic S, Aracki-Trenkic A et al. Imaging Characteristics of Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy (CADASIL). *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2015 Feb 9; 15(1):1-8.

- 65) DeBette S, Markus HS. The Clinical Importance of White Matter Hyperintensities on Brain Magnetic Resonance Imaging: Systematic Review and Meta-Analysis . British Medical Journal. 2010 Jul 26;341:c3666.
- 66) DeBette S, Beiser A, DeCarli C et al. Association of MRI Markers of Vascular Brain Injury with Incident Stroke, Mild Cognitive Impairment, Dementia, and Mortality: The Framingham Offspring Study. Stroke. 2010 April; 41(4): 600-606.
- 67) Fick A. On liquid diffusion. The London, Edinburgh and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science. 10(63): 30-9.
- 68) Stejskal EO, Tanner JE. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. J Chem Phys. 1965;42(1):288-92.
- 69) Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. Radiology. 1988 août;168(2):497-505.
- 70) Vandendries C, Ducreux D, Lacroix C et al. Statistical Analysis of Multi-b Factor Diffusion Weighted Images Can Help Distinguish between Vasogenic and Tumor-Infiltrated Edema. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2014 sept; 40(3): 622-29.
- 71) Kahlon B, Sundbärg G, Rehn Crona S. Comparison between the Lumbar Infusion and CSF Tap Tests to Predict Outcome after Shunt Surgery in Suspected Normal Pressure Hydrocephalus. Journal of Neurology Neurosurgery, and Psychiatry. 2002 Dec; 73(6): 721-726.

Annexe : Abréviations

AQP4 : Aquaporines 4

ADC : Apparent Coefficient Diffusion

CGM : Cerebral Grey Matter

CSF : Cerebro Spinal Fluid

CWM : Cerebral White Matter

DESH : Disproportionately Enlarged Subarachnoid space Hydrocephalus

DVA : Dérivation Ventriculo Atriale

DVP : Dérivation Ventriculo Peritonéale

FDRCV : Facteurs de risque cardio-vasculaire

FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery

HCI : Hydrocéphalie Chronique Idiopathique

HCS : Hydrocéphalie Chronique Secondaire

HSPV : Hypersignaux Péri-Ventriculaires

HTA : Hypertension Artérielle

HTIC : Hypertension Intra Crânienne

LCR : Liquide Céphalo Rachidien

LM : Leucopathie Microvasculaire

PL: Ponction Lombar

ROI : Region of Interest

SD : Standard Deviation

SV: Stroke Volume

Résumé

Introduction : Les hypersignaux péri-ventriculaires (HSPV) sont très souvent retrouvés dans l'hydrocéphalie chronique idiopathique (HCl) et seraient la combinaison d'une résorption transépendymaire et d'une leucopathie microvasculaire (LM). Le but de cette étude est de comparer les HSPV entre des patients avec une LM et des patients avec une HCl, une hydrocéphalie aiguë (HA), et une hydrocéphalie chronique secondaire (HCS) à l'aide d'une séquence d'IRM de diffusion multi-compartmentale avec 6 valeurs de b.

Méthodes : Ont été inclus prospectivement 4 groupes de patients avec des HSPV : HA, HCl, HCS et LM et à qui il a été réalisé une séquence de diffusion multi-b. Cette séquence donne accès à des données sur la répartition des compartiments liquidiens en terme de % et d'écart type harmonisé (SDH) : % CSF, % CGM, % CWM, % Flux, SDH_{CSF} , SDH_{CGM} , SDH_{CWM} , SDH_{Flux} . Chacun de ces paramètres ont été comparé entre les LM et les HCl, HCS et HA.

Résultats : 48 patients ont été inclus : 17 avec une LM, 8 avec une HA, 11 avec une HCS, et 12 avec une HCl. Le compartiment CSF était présent au sein des HSPV des HA et de 36% des HCS alors qu'il était absent dans les LM et les HCl. Il n'y avait pas de différences de % de compartiments entre les LM et les HCl et les 64% des HCS chez qui le compartiment CSF n'était pas retrouvé. En revanche, il existait une augmentation de SDH_{CGM} chez ces HCS, et chez les HCl par rapport aux LM. Un $SDH_{CGM} > 25\%$ différenciait ces HCS et les HCl, des LM avec une forte spécificité mais une faible sensibilité.

Conclusion : Cette séquence pourrait aider à différencier les pathologies en fonction des SDH et des % de compartiments retrouvés au sein des HSPV.

Mots clefs :

hydrocéphalie aiguë, hydrocéphalie chronique secondaire, hydrocéphalie chronique idiopathique, hypersignaux péri-ventriculaires de la substance blanche, IRM de diffusion multi-compartmentale, leucopathie microvasculaire, résorption transépendymaire, facteurs de risque cardio-vasculaire

Faculté de Médecine Paris Descartes

15 rue de l'École de Médecine 75006 Paris