



HAL
open science

TEP cérébrale au 18F-FDG: facteur prédictif métabolique de la réponse motrice à la dérivation dans les hydrocéphalies à pression normale ?

Tatiana Horowitz

► **To cite this version:**

Tatiana Horowitz. TEP cérébrale au 18F-FDG: facteur prédictif métabolique de la réponse motrice à la dérivation dans les hydrocéphalies à pression normale?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03020090

HAL Id: dumas-03020090

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03020090v1>

Submitted on 23 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.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**TEP cérébrale au 18F-FDG: facteur prédictif métabolique de la réponse
motrice à la dérivation dans les hydrocéphalies à pression normale?**

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 30 Octobre 2020

Par Madame Tatiana HOROWITZ

Née le 17 février 1994 à Anvers (BELGIQUE)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE NUCLÉAIRE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur GUEDJ Eric

Président

Monsieur le Professeur AZULAY Jean-Philippe

Assesseur

Monsieur le Professeur DUFOUR Henry

Assesseur

Monsieur le Professeur TAIEB David

Assesseur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) GRAILLON Thomas

Assesseur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**TEP cérébrale au 18F-FDG: facteur prédictif métabolique de la réponse
motrice à la dérivation dans les hydrocéphalies à pression normale?**

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 30 Octobre 2020

Par Madame Tatiana HOROWITZ

Née le 17 février 1994 à Anvers (BELGIQUE)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE NUCLÉAIRE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur GUEDJ Eric

Président

Monsieur le Professeur AZULAY Jean-Philippe

Assesseur

Monsieur le Professeur DUFOUR Henry

Assesseur

Monsieur le Professeur TAIEB David

Assesseur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) GRAILLON Thomas

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Asseseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMONT Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques

MM DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice

PROFESSEURS HONORAIRES

MM MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

EMERITAT

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUYS Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	EBBO Mikaël	LECHEVALLIER Eric
BEROUD Christophe	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLAISE Didier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONELLO Laurent	FLECHER Xavier	MACE Loïc
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOUFI Mourad	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BOYER Laurent	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BREGEON Fabienne	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRETELLE Florence	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BROUQUI Philippe	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUDER Nicolas	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUE Thierry	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BRUNET Philippe	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
BURTEY Stéphane	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASANOVA Dominique	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CASTINETTI Frédéric	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAGNAUD Christophe	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMBOST Hervé	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHAMPSAUR Pierre	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHANEZ Pascal	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHARREL Rémi	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
CHINOT Olivier		OVAERT-REGGIO Caroline

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCH Antoine	TRIGLIA Jean-Michel
PANUEL Michel	ROCHWERGER Richard	TROPIANO Patrick
PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	TSIMARATOS Michel
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	TURRINI Olivier
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Pascal	VALERO René
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROUDIER Jean	VAROQUAUX Arthur Damien
PELLETIER Jean	SALAS Sébastien	VELLY Lionel
PERRIN Jeanne	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VEY Norbert
PETIT Philippe	SARLES/PHILIP Nicole	VIDAL Vincent
PHAM Thao	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PIQUET Philippe	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
PIRRO Nicolas	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
POINSO François	SEITZ Jean-François	VIEHWEGER Heide Elke
RACCAH Denis	SIELEZNEFF Igor	VIVIER Eric
RANQUE Stéphane	SIMON Nicolas	XERRI Luc
RAOULT Didier	STEIN Andréas	
REGIS Jean	TAIEB David	
REYNAUD/GAUBERT Martine	THIRION Xavier	
REYNAUD Rachel	THOMAS Pascal	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THUNY Franck	
ROCHE Pierre-Hugues	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
GUIDA Pierre

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	FOUILLOUX Virginie	PESENTI Sébastien
BELIARD Sophie	FRANKEL Diane	RADULESCO Thomas
BENYAMINE Audrey	FROMNOT Julien	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GASTALDI Marguerite	ROBERT Philippe
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>)
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGOANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUBOURG Grégory	NGUYEN PHONG Karine	
DUCONSEIL Pauline		
DUFOUR Jean-Charles		

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THERY Didier (nomination au 1/10/2019)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
REVIS Joana
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)
DRH Campus Timone

MAJ 01.09.2019

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 MUNDLER Olivier (PU-PH) *Surnombre*
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Teodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
 ET Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH) *Surnombre*
 FLECHER Xavier (PU PH)
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH)
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
 HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 DELPERO Jean-Robert (PU-PH) *Surnombre*
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYE Jean-Michel (PU-PH) *Surnombre*
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)
 FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,**RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH) retraite au 25/11/2019
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
 SEITZ Jean-François (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)
 LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
 BRETTELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
 SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
 THIRION Xavier (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) détachement

MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

DRH Campus Timone

MAJ 01.09.2019

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)

HOFFART Louis (PU-PH) Disponibilité

MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanie (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803

BLIN Olivier (PU-PH)

FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

FABRE Alexandre (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**UROLOGIE 5204**

GAINNIER Marc (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)

HRAIECH Samir (MCU-PH)

MAJ 01.09.2019

Remerciements :

A mon jury

À mon directeur de thèse et président de jury Monsieur le Professeur Eric GUEDJ

Au-delà de votre aide et votre grande disponibilité (parfois à des heures surprenantes !) tout au long de ce travail, je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris. Je vous dois toutes mes connaissances dans le domaine de la neuro-médecine nucléaire. J'espère que je pourrai continuer à progresser à vos côtés, car j'ai encore beaucoup à apprendre des mystères de l'imagerie métabolique cérébrale. Merci de m'avoir acceptée dans cette belle spécialité, faisant parfaitement le lien avec mon intérêt pour la neurologie.

A Monsieur le Professeur Jean-Philippe Azulay

Merci d'avoir accepté de m'accompagner pour ce travail de thèse sur ce sujet qui m'avait intéressée dès mes débuts en neurologie. Il a peu de chefs qui restent aussi proches de leur équipe, et aussi à l'écoute de leurs patients. Je n'avais, je pense, pas les épaules pour être ce soutien, et cet accompagnement dont ont tant besoin les patients neurologie, mais je reste passionnée par cette discipline. Je vous remercie de m'avoir accompagnée dans ce moment difficile de changement de voie et j'espère que nous pourrons faire d'autres projets ensemble.

A Monsieur le Professeur David Taieb

Merci pour ton énergie débordante et pour ton amour de l'enseignement, fidèle à l'image que j'ai gardé de la P1 où tu étais affectueusement surnommé professeur Tournesol pour ton côté savant (je ne sais pas si tu le savais !). Merci pour ces moments, entre deux patients, où tu es toujours prêt à nous raconter une anecdote sur l'histoire de la médecine ou à nous faire ton schéma sur les parathyroïdes. J'espère pouvoir profiter de cette future année pour pouvoir travailler avec toi en endocrinologie et en thérapie.

A monsieur le Professeur Dufour Henry

Merci de me faire l'honneur de pouvoir siéger au sein de ce jury. Il est vrai que nous n'avons pas eu l'occasion de travailler directement ensemble, mais j'ai beaucoup de respect pour cette spécialité si minutieuse et fascinante qu'est la vôtre.

Monsieur le Docteur Thomas Graillon

Merci d'avoir répondu à mes sollicitation pour juger ce travail de thèse qui je l'espère vous aura intéressé, avec peut être un futur projet à venir. Après le plaisir d'avoir assisté à vos cours, j'ai l'honneur de vous avoir comme assesseur.

À toute l'équipe de l'AP-HM

Au Docteur Serge Cammilleri, merci de votre bonne humeur communicative au sein du service, essayant de toujours satisfaire les desideratas de tout le monde. J'ai beaucoup aimé travailler avec vous sur le projet sur les délais en TEP, peut être pourrons continuer dans cette voie.

Au Docteur Sophie Gabriel, merci pour tout ce que tu m'as appris, pour ton énergie, ton dynamisme, ton intérêt et ta motivation de toujours te renseigner sur les choses que tu ne connais pas, et de toujours vouloir progresser. Bien sûr petit clin d'œil à ces moments de détente ou on commente nos derniers achats, nos tenues, ou les prochains hôtels pour les vacances !

Au Docteur Sandra Gonzalez. Je te connais peut-être plus sur le plan personnel qu'au plan professionnel (on a peu travaillé ensemble), garde ton sourire et ta bienveillance.

Au Docteur Laetitia Tessonier, j'ai beaucoup aimé travailler avec toi, toujours disponible pour m'expliquer des choses, ou répondre à mes questions (surtout quand je devais interpréter des MIBG...).

A toute l'équipe du service : Le Pr. Olivier Mundler, le Dr. Pauline Asseeva, le Dr. Imbert-Josch, le Dr. Cécile Colavolpe, merci pour ce que vous m'avez appris.

À l'ensemble des manipulatrices de la Timone et de l'hôpital Nord, pour leur travail.

À Bardia pour m'avoir aidée sur les protocoles pour ma thèse.

A Adrien pour ta gentillesse et ta disponibilité.

À l'équipe d'Aix en Provence

A Philippe, d'une grande gentillesse et toujours de bonne humeur. Je retiendrai tes conseils sur la mise en page des images : oui il faut toujours savoir embellir ses images.

A Jean baptiste, pour ta grande rigueur, ton souci du détail et de toujours apprendre de nouvelles choses.

A Olivia, connue comme la snippeuse du service, toujours au rythme de la machine. Tu m'auras bien fait rigoler avec toutes tes histoires et scénarios catastrophes !

A Quentin et Aurélien. Je vous mets ensemble car vous étiez un peu les jumeaux du service quand vous étiez tous les deux là. Tous les deux d'un calme inébranlable, jamais de mauvaise humeur. Quentin on aura survécu à cette sacrée semaine à deux seuls dans le service de TEP-Scinti !

À l'équipe de Toulon Saint Musse

A Laurent pour ta justesse sur les dossiers, ton efficacité dans tes comptes rendus mais aussi ces petites discussions après le repas de la vie en général, ma première formation de manip à la gamma-caméra, ces RCP à un rythme enflammé de pneumo-gynéco.

A pierre, pour tous ces débats sur les examens, ces petits cafés moulus premium, ces RCP de neuro dont nous connaissions l'heure de début mais pas celle de la fin, et le meilleur bureau de tout le service profitant de ton diffuseur, tes tableaux et la photo de Sarah !!

A Gautier, pour ta précision et ta rigueur sur tous les dossiers parce que tu ne laisses rien passer.

A Patricia, pour cette voix et ces rires qui résonnent partout dans le service, toujours prête à mettre la main à la patte et gestionnaire de caractère !

À l'équipe de neurologie de Sainte Anne

Mon premier stage d'internat, je n'oublierai pas cette équipe dynamique et travailleuse qui m'a formée.

A Anthony pour ton savoir surprenant, ton amour du travail et ton encadrement.

A Laetitia pour ta gentillesse, mes premiers cours d'ENMG (je me rappellerai toujours de mon premier diagnostic de myasthénie avec toi).

A Sébastien pour ton apprentissage de la neuro-radio, et tes contres avis aux urgences (tu as quand même rattrapé des diagnostics !).

A Pauline, pour ta détermination et ton courage à soigner les patients dans cette activité si difficile de neuro-oncologie (et les photos de kikis dont je ne connais pas le prénom car elle n'était connue que sous kiki).

A l'équipe de neurologie du service des pathologies du mouvement

Merci à tous pour votre accueil pendant mon semestre, je garde un bon souvenir de l'équipe médicale, des secrétaires qui sont adorables, des neuropsychologues et des infirmières.

Au Dr. Frédérique Fluchère, d'une pédagogie incroyable, vous m'avez beaucoup appris que ce soit sur la neurologie ou en relation humaine avec cette recette qui vous est propre associant empathie, gentillesse et autorité. Je ne connais personne passée dans le service qui ne vous a oubliée (et je parle même des externes !).

Au Dr. Tatiana Witjas, d'une gentillesse et d'une douceur sans précédent et aussi il faut le dire connue comme la plus chic des neurologues !

Au Pr. Eusebio, pour son savoir universitaire.

À mes co-internes

A La team neuro valentin et Fred même si je vous ai abandonné j'ai passé de super moments avec vous. Fred tu es beaucoup trop fort et beaucoup trop gentil avec les patients, tu connais toute mon admiration. Valentin sourire inébranlable, tu m'auras tellement fait rire avec tes histoires, maintenant tu as rendu à ton costume de poulpe et tu vas une année recherche, les temps changent !

A Vincent, avec qui on faisait la pause café avec Cléa. C'est quand même une coïncidence qu'on se recroise en médecine nucléaire après la conciliation en neuro.

A mes co internes en médecine nucléaire, Betty et Thibault merci de m'avoir accompagnée à mes débuts quand je ne savais rien faire en service même pas allumer la console !

A clément, copain de souffrance à Saclay, avec qui on va encore passer de bons moments en service (à nous le self de la Timone pour 6 mois).

A mes cointernes en radio, merci pour votre bienveillance pendant ce stage, j'ai appris plein de choses grâce à vous et vous avez été tolérants !

A mes amis

A Marion, petite marmotte de compétition. On aura vraiment fait toutes nos études ensemble, des bancs de la P1 ou on commentait les gens autour de nous, aux écuries ou on croisait des gens bizarres, aux confs, aux sous-colles, aux révisions à la BU tintées de quelques histoires pas toujours glorieuses pour nous sortir de notre routine, et enfin à l'internat. Grande partenaire de jogging, plus pour parler que pour courir malheureusement, on fera pas le marathon de Paris mais on fera le marathon de l'amitié.

A Mathilde, pour tous ces moments à papoter de la vie, de déco, d'arts, de bijoux. A ces aprem ensoleillées sur ta terrasse à regarder la mer en se racontant nos vies, tu es une vraie amie. Aux promenades avec Django qu'on assumait pas du tout. On n'a pas été très vaillante avec Marion pour venir à la Rochelle mais on trop hate de te voir revenir dans le sud !

Je ne pourrai pas ne pas citer Nils pour son gout pointu pour la décoration, notamment dans le domaine de la statue de champignon.

Aux rescapés du sud : Flo merci de nous faire autant rire même si on en perd nos tympans à chaque fois (tu nous feras un tarif de groupe pour la fibro en dédommagement des appareils auditifs), Dr. Lulu pour tes blagues (désolée mais je ne t'appellerai plus jamais Lucas), Jerem pour tes histoires de cardiologues, Cecile pour tes opinions bien tranchées, Charly pour tous ces moments à réviser/bruncher les weekends pendant l'externat, Julie, Laurent.

A *Barbara*, je me rappelle encore du premier jour où je t'avais rencontré sur la pelouse de Luminy pendant ta P1, pas aussi fraîche que maintenant, mais une P1 plus tard je comprendrai bien pourquoi... et du jour où tu étais venue chez moi, tous mes cours de maths par terre de désespoir et où tu m'avais remonté le moral, toi qui avais déjà tout réussi avant nous tu étais un peu notre modèle de réussite ! Quelques années après nous voilà toutes les deux internes, après avoir bravé le camping sauvage avec des breuheuuu bizarres dont on ne saura jamais l'origine.

A *paul*, Merci d'avoir été là dans un des moments les plus difficiles, avec ce délicieux riz au citron et m'avoir parlé de mes plantes même si tu n'en avais aucun intérêt. Merci pour ces parties de badminton enflammées (j'espère qu'on pourra jouer plus !) et à ces repas ou on ne boit pas du vin bio pétillant avec de la confiture de prune. Vive les poulpes, merci d'être un vrai ami.

A *charles*, de ne pas trop m'épuiser au badminton et de nous faire rêver avec ces soirées rap endiablées avec DJ-Paul et la vue mer.

A *la SMAT* :

Seb, à ces longues années d'amitiés. Tu es toujours partant pour tout. Merci pour ton accueil pendant Saclay, tu ne m'as jamais fait sentir que j'étais de trop pourtant on ne peut pas dire que je n'ai pas empiété sur ton espace pendant un mois dans le studio quand ta chambre était ma chambre, était le salon et la cuisine en même temps ! Merci pour tous ces bons moments passés déjà, en vacances, nos petits restos (parce qu'on adore manger), nos sorties. Parce que tu as suivi déjà tellement d'histoire depuis ces années (dont parfois tu te rappelles même mieux que moi !) et bien plus à venir – toujours sans filtre et sans secret !

Manon, a notre mère de citronnier à tous, moi aussi je veux du Périer ! A ta force de caractère, ta façon de toujours voir le verre à moitié plein, tes manucures, tes sessions 'cancan' parce que maintenant je sais ce que ça veut dire, ta gentillesse.

Gérald, parce que notre amitié à braver la vague de sucre de chichi qui s'est un jour abattue dans mon salon ! Hâte de découvrir ton nouveau chez toi.

A David, Laura, Stass, Perrine, Romain, Mathilde : la famille ! Merci pour toutes ces soirées déjantées, merci de me faire autant rire avec vos histoires sans tabou. Pas merci Stass pour cette banane multicolore à palmier, et pas merci David pour ces claquettes Nike que je vais devoir supporter tout l'été, mais bon vous le valez bien. Pour moi vous êtes de vrais amis, et on a encore plein de belles soirées à venir. Perrine et Stass hâte de votre mariage, après avoir pleuré au pacs je prépare déjà les mouchoirs et les chaussures pour la piste de dance, David toujours au fidèle au poste pour s'amuser en soirée, Laura ravie de te voir dans la bande.

A Yacine et Edmond : A Edmond pour ces petites visites du jardin kiwi-passiflore-potager, à Yacine pour tes débats enflammés.

Lena et Nico : Merci pour tous ces repas moitié 'c'est léna qui régale' et 'traiteur(sarkis)iana'. Vous avez l'art de recevoir, et je passe toujours de super soirées en votre compagnie (et biensur celle d'Anna et Zoé qui ne se font pas oublier !).

A clea : pour nos petits repas fromages ou plus sain quand malheureusement on est au régime et qu'on se rend compte qu'on ne peut pas se nourrir que de fromages, pour les soirées potins-plaid, pour les soirées avec les gerbilles déchainées qui veulent me manger les doigts.

À ma famille

A maman, merci pour ton soutien sans faille pendant ces longues années études. Je sais que je pourrai toujours compter sur toi, tu es une maman dévouée. Désormais à ton tour de penser à toi. Je suis contente de te voir épanouie à Biarritz, te souhaite le plus grand bonheur. Je te remercie pour tout, je te dois beaucoup de mon parcours (et de ma famille de petites plantes aussi !!).

A Patrick, toujours aussi généreux. Je suis contente que tu partages notre famille (bon il aura quand même fallu braver le caractère de maman !), et je sais que je pourrai toujours compter sur toi (oui, on s'est remise de notre déception de ne pas avoir de cabane...). Tu es de ces personnes qui aiment rendre service juste pour faire plaisir, et je remercie de tout ce que tu as déjà fait pour moi.

A ma mamie, merci pour ton soutien en toute circonstance : standard téléphonique des doléances, après-midi thé détente, spa, papotages autour de la piscine, gâteaux à la sortie de l'école (et oui tu arrivais même à faire en sorte qu'Ashley arrête de bouder). J'espère qu'il n'y aura pas de fautes d'orthographe pour faire honneur à la reine des dictées et de Mimi et coco. Tu sais à quel point tu nous es chère.

A Paul, parce qu'on se sent toujours comme à la maison et accueillie comme des rois quand on vient vous voir, merci pour ta générosité, et de toujours nous avoir fait sentir comme si nous étions tes petites filles. J'ai hâte de venir dans votre nouveau havre de paix à Velleron.

A Jocelyne et Jean Pierre, parce que vous êtes des personnes d'une gentillesse rare, avec le cœur sur la main comme on dit et que je serai heureuse de partager ce moment avec vous. A toutes ces petites merveilles brillantes qui viennent de chez vous puis transitent par chez mamie !

A mes oncles et tantes, parce que nous formons une belle famille.

A ma belle-famille qui m'a si gentiment accueillie.

A Ashley, ma juju, ma jumelle d'amour, chou. Je pense qu'on a réussi à trouver un équilibre entre la distance, et l'envie de se voir même s'il y a tellement de soirées qu'on pourrait passer ensemble en pyjy, au sommet de notre mocheté à papoter. Merci de m'avoir supportée pendant ces études, de m'avoir remonté le moral quand je pensais que les maths allaient m'empêcher de réussir le concours, quand j'en avais marre des révisions sans fin de l'externat. Merci d'avoir sorti ma poubelle en P1 (je sais que ça te tient beaucoup à cœur donc je te l'écris une fois pour toute, à vouloir pour toutes les fois où tu y repenseras et voudras ce remerciement). Merci de tous ces petits weekends

depuis Paris jusqu'à Londres (j'ai raté Tokyo et les Maldives mais on remettra ça) avec des programmes incroyables (j'ai encore le magnifique programme que tu m'avais fait à la main à Paris avec des petites photos). Je te souhaite le plus grand bonheur du monde, et tu sais que quand on est juju on ne peut être heureuse que quand sa moitié l'est.

A Sarkis, mon amour, mon crapaud et autres surnoms dont la liste très longue ne cesse de s'allonger, que je t'épargne ici, je n'aurais pu espérer meilleur compagnon de vie. Qui aurait cru que ce jour où j'étais passée visiter le service de médecine nucléaire l'été des ECN, j'allais faire ton incroyable rencontre, et puis un an plus tard trouver ma future spécialité.

Tu es mon soutien au quotidien, mon roc dans les moments difficiles, mon wallababy plein d'énergie qui voit toujours la vie du bon côté des choses. Je ne me lasse jamais de rentrer le soir à la maison parce que je sais que je pourrai te retrouver, toujours avec le même plaisir et je pense que c'est une des plus belles choses d'un couple. J'admire ta philosophie de vie, ta bonne humeur à presque toute épreuve. Tu sais mon admiration aussi pour tes qualités professionnelles, pour ton énergie, pour ton relationnel, toi que j'appelle souvent mon agent de communication en rigolant. Merci d'être l'épaule sur laquelle je peux me reposer (à tous les sens du terme, et désolée de toutes ces fois où je prends tout le canapé ET tout le lit- et oui pour une si petite chose ça fait beaucoup)

Un long chemin nous attend, et comme tu dirais de beaux horizons ne sont plus si lointains, avec tout mon amour de petite chose.

Table des matières

Abréviations	2
Introduction au sujet : intérêt d'un nouveau biomarqueur métabolique prédictif dans l'HPN	3
Version en français - TEP au 18F-FDG : facteur prédictif métabolique de la réponse motrice à la dérivation dans les hydrocéphalies à pression normale ?	7
<i>Résumé</i>	7
1. <i>Introduction</i>	9
2. <i>Patients et méthode</i>	10
3. <i>Résultats</i>	12
4. <i>Discussion</i>	17
5. <i>Conclusion</i>	20
Version en anglais - 18F-FDG brain PET: a metabolic predictor factor for gait improvement after cerebrospinal fluid shunting in normal pressure hydrocephalus?	21
<i>Summary</i>	21
1. <i>Introduction</i>	23
2. <i>Materials and methods</i>	24
3. <i>Results</i>	26
4. <i>Discussion</i>	31
5. <i>Conclusion</i>	33
Discussion complémentaire et perspectives	35
Conclusion	38
Références	39

Abréviations

¹⁸F : 18-Fluor

ASC : aire sous la courbe

FDG : fluorodésoxyglucose

HPN : hydrocéphalie à pression normale

IRM : imagerie par résonance magnétique

LCR : liquide céphalo rachidien

MA : maladie d'Alzheimer

MND : maladie neurodégénérative

NR : non-répondeur

PSP : paralysie supranucléaire progressive

TDM : tomodensitométrie

TEMP : tomographie par émission monophotonique

R : répondeur

ROI : région d'intérêt

TEP : tomographie par émission de positon

Introduction au sujet : intérêt d'un nouveau biomarqueur métabolique prédictif dans l'HPN

Depuis la première description de l'hydrocéphalie à pression normale (HPN) par Hakim et Adams (1) qui ont donné leurs noms à la célèbre triade clinique associant troubles de la marche, troubles cognitifs et urinaires, l'HPN a fait l'objet de nombreuses études et publications. Pourtant, elle reste une maladie à la physiopathologie incomplètement élucidée.

Il s'agit d'une entité probablement sous-diagnostiquée, même s'il existe peu d'études épidémiologiques à ce sujet. Une étude Norvégienne rapporte une prévalence à 5,5/100 00 habitants dans une population de plus de 65 ans (39) et une étude Suédoise une prévalence à 2,1 % dans une population de plus de 70 ans (40).

Initialement décrite comme une même pathologie, on sépare aujourd'hui l'HPN idiopathique de l'HPN secondaire dont les causes sont nombreuses comme l'hémorragie sous-arachnoïdienne, les traumatismes crâniens, les méningites... (3).

Diagnostic de l'HPN

Le diagnostic de l'HPN est un enjeu important car ses symptômes sont possiblement réversibles après traitement neurochirurgical. Il repose sur l'association de signes cliniques et d'imagerie évocateurs, et d'une amélioration après ponction lombaire déplétive.

Les symptômes correspondent à la triade d'Hakim et Adams associant trouble de la marche, urinaire, et cognitifs. Ces symptômes non spécifiques, dans une population souvent âgée, rendent le diagnostic difficile :

- Les troubles moteurs se caractérisent par une marche à petit pas, aimantée, avec un élargissement du polygone de sustentation. La marche est ralentie, avec parfois des instabilités posturales (41,43). Le ralentissement moteur est global, y compris au niveau des membres supérieurs (44).
- Les troubles cognitifs sont d'intensité variable, liés à une atteinte de type sous-corticale avec un ralentissement psychomoteur, des troubles attentionnels, un syndrome dysexécutif et des troubles visio-spatiaux (43).
- Les troubles urinaires à type d'urgenterie, de pollakiurie et moins fréquemment d'incontinence urinaire semblent principalement liée à une hyperactivité du détrusor (42).

Une amélioration des symptômes après ponction lombaire déplétive est observée (2). Cette amélioration est souvent constatée par le patient lui-même, et par le clinicien qui peut effectuer des tests objectifs comme un test de marche standardisé, sur une distance donnée de type *get-up-and-go-test*. Il peut ainsi constater une augmentation de la vitesse de la marche, et une diminution du nombre de pas, mais d'autres paramètres peuvent aussi être analysés.

Imagerie morphologique

L'imagerie dans l'HPN par TDM ou IRM montre une dilatation tétra-ventriculaire signant le caractère communiquant de l'hydrocéphalie. L'élargissement des ventricules s'apprécie souvent à l'aide d'un index d'Evans supérieur à 0.3 qui correspond au rapport entre le diamètre maximal des cornes frontales rapporté au diamètre maximal du parenchyme cérébral sur la même coupe axial (45). D'autres signes en imagerie peuvent être observés comme un élargissement disproportionné des espaces externes du LCR, ou un élargissement des sillons de la convexité (45), des hypersignaux périventriculaires en IRM en séquence pondérée en T2.

Les biomarqueurs du LCR

Un intérêt croissant ces dernières années a été porté au dosage des biomarqueurs du LCR. Dans l'HPN, le taux de protéine Beta-Amyloïde est abaissé et le taux de protéine Tau totale du LCR normal ou bas en comparaison d'une population contrôle. Par conséquent, le profil des biomarqueurs en cas de MA associé est modifié, et peut même parfois manquer (47). On retrouve des taux relativement similaires de protéine Beta-amyloïde entre l'HPN et la MA, avec un taux de protéine Beta-amyloïde abaissé en dessous du seuil de la normale (32,47). La protéine Tau est augmentée au-dessus du seuil de la normale dans la MA alors qu'elle est normale ou abaissée dans l'HPN. Cependant, on retrouve parfois des valeurs de protéine Tau abaissée en cas de MA associées à des HPN (47). Plusieurs études ont montré une diminution plus marquée de la protéine Tau et Beta-amyloïde chez les patients bons répondeurs à la dérivation (31,32).

Physiopathologie

La physiopathologie de l'HPN est complexe combinant un dysfonctionnement de flux de LCR à une altération du débit sanguin cérébral (DSC) notamment des régions péri-ventriculaires (4,5). Certaines hypothèses sont en faveur d'une physiopathologie commune entre l'HPN et la maladie d'Alzheimer (MA) : l'altération du flux du LCR serait responsable de MA en cas de défaut de production de LCR, et d'HPN en cas de résistance à l'écoulement du LCR, causant dans les deux cas l'accumulation de molécules neurotoxiques comme la protéine Beta-amyloïde. Dans la MA le dépôt de protéine Beta-amyloïde augmenterait la résistance à l'écoulement du LCR, et dans l'HPN l'accumulation de LCR causerait une diminution de la clairance de protéines du LCR (6).

La coexistence d'autres maladies neurodégénératives (MND) lors du diagnostic est fréquente, allant parfois jusqu'à 67% de MA associées dans certaines études histologiques (8,9), et probablement un nombre sous-estimé de syndromes parkinsoniens. Le diagnostic de MND est également fréquent lors du suivi des patients. Dans leur étude de 30 cas d'HPN présentant une amélioration à la PL déplétive, Espay et al (18) ont rapporté seulement 10 cas présentant une amélioration des symptômes à 3 ans de la dérivation, et 8 cas de diagnostics modifiés (2 MA, 2 paralysies supra-nucléaire progressives (PSP) 3 Maladies à corps de Lewy, et 1 démence vasculaire).

Plusieurs hypothèses restent en suspens dans l'HPN : entité à part entière dont les formes 'pures' sont rares, ou continuum avec d'autres MND ?

Traitement de l'HPN

Le traitement de l'HPN est neurochirurgical consistant en la dérivation du liquide céphalo-rachidien (LCR) qui peut s'effectuer par plusieurs techniques : la dérivation ventriculo-péritonéale, la dérivation ventriculo-atriale et la dérivation lombo-péritonéale. Une méta-analyse récente de 33 articles (46) comparant ces différentes techniques retrouvait des bénéfices similaires. Le traitement par dérivation comporte des risques, avec des complications de type hématomes ou hygromes sous-duraux (9%), des infections (3%); et des complications hémorragiques ou ischémiques plus fréquemment rapportées dans la dérivation lombo-péritonéale (7% contre 2% dans la dérivation ventriculo-atriale et ventriculo-péritonéale). Les valves mises en place au moment de la chirurgie peuvent être à pression réglable ou fixe. Les valves à pression réglables semblent causer moins d'hématomes sous-duraux (46).

Un certain nombre de patients ne présente pas de bénéfice à long terme à la dérivation avec des taux variables de 20% à 50% de non répondeurs à un an, jusqu'à 70% de non répondeurs après 3 à 5 ans (15-18). L'amélioration après dérivation concerne principalement les symptômes moteurs (19), d'ailleurs l'amélioration des symptômes cognitifs est discutée, voire réfutée par certains auteurs (20,30).

De nombreuses études ont cherchées à identifier des facteurs prédictifs de réponse à la dérivation, mais aucun ne permet de prédire parfaitement la réponse à la dérivation. Les facteurs prédictifs suggérés sont nombreux (15,17,20) comme un âge plus jeune au moment de l'opération et un délai court d'intervention après le début de symptômes, un début des symptômes par des troubles de la marche, la réponse à la ponction lombaire déplétive. En imagerie métabolique, la présence d'une diminution du débit sanguin cérébral global limitée (34) et l'altération de la réponse circulatoire à l'acetazolamide en tomographie par émission monophotonique ont été suggérés comme facteurs prédictifs de bonne réponse à la dérivation (50).

Tomographie par émission de positon au ¹⁸F-FDG

La tomographie par émission de positon (TEP) cérébrale au ¹⁸F-FDG est une imagerie hybride qui explore le métabolisme glucidique cérébral. Son intérêt est établi entre autres dans le diagnostic de MND, d'encéphalites, de lésions évolutives cérébrales, de pathologies comitiales (21,38). La place de la TEP dans l'HPN n'est pas encore définie. Elle n'a pas sa place en pratique courante dans le diagnostic d'HPN.

Un pattern métabolique dans l'HPN a été suggéré par certains auteurs en comparant le métabolisme dans l'HPN avec celui de sujets sains, retrouvant un hypométabolisme du striatum (21,23) et parfois du thalamus (23). Peu d'études ont été réalisées sur la TEP au ¹⁸F-FDG dans l'HPN, et sur peu de patients (21-26). Les auteurs ne semblent pas d'accord sur la présence ou non d'un hypométabolisme cortical (21, 23, 26). Une étude Japonaise intéressante par Miyazaki et al. (23) a comparé 12 patients atteints d'HPN à 32 patients atteints de ventriculomégalie asymptomatiques de découverte fortuite, montrant que l'hypométabolisme des noyaux gris centraux n'était présent que dans l'HPN et n'était pas uniquement lié à la dilatation des ventricules. Une autre étude par Towley et al. (21) a comparé le métabolisme 7 patients HPN, à celui de 21 contrôles et ont retrouvé uniquement un hypométabolisme du striatum persistant après correction d'atténuation en IRM. Ils ont également comparé 7 patients HPN à 14 MA, 14 Maladies à corps de Lewy et Maladies de Parkinson, et 7 démences fronto-temporales, retrouvant un hypométabolisme du striatum et pas d'altération du métabolisme cortical. Enfin, Calcagni et al. (25) ont rapporté une amélioration précoce du métabolisme cérébral global entre la TEP pré et post-thérapeutique chez les patients améliorés après dérivation.

But de l'étude

Le but de notre étude est d'évaluer si la TEP au ¹⁸F-FDG réalisée en pré-thérapeutique chez les patients présentant une HPN pourrait être un facteur prédictif métabolique de réponse motrice à la dérivation. Pour ce faire, nous avons comparé le métabolisme glucidique cérébral d'un groupe de patients bon répondeur à la dérivation, à un groupe de patient non-répondeur à la dérivation. Pour l'analyse du métabolisme cérébral, nous avons utilisé une approche semi-quantitative basée sur une analyse par région d'intérêt, et une interprétation visuelle par deux opérateurs indépendants.

Version en français - TEP au ^{18}F -FDG : facteur prédictif métabolique de la réponse motrice à la dérivation dans les hydrocéphalies à pression normale ?

Résumé

Introduction

L'hydrocéphalie à pression normale (HPN) est une maladie dont la physiopathologie est incomplètement élucidée avec des hypothèses en faveur d'une composante neurodégénérative posant parfois la question d'une entité à part entière de l'HPN. Le traitement de l'HPN consistant en une dérivation du liquide céphalo-rachidien présente certains risques et ses bénéfices sont inconstants, avec principalement une amélioration des symptômes moteurs.

La sélection des patients qui pourront présenter un bénéfice significatif après dérivation est un enjeu majeur, mais il n'y a pas encore de facteur prédictif clairement identifié à ce jour.

Cette étude préliminaire se propose d'évaluer la tomographie par émission de positon au ^{18}F -FDG réalisée en pré-thérapeutique chez les patients présentant une HPN comme facteur prédictif de réponse motrice à la dérivation.

Patients et méthode :

Seize patients suspects d'HPN ayant bénéficié d'une TEP au ^{18}F -FDG avant dérivation neurochirurgicale entre 2010 et 2019 ont été inclus rétrospectivement et classés en deux groupes selon leur réponse motrice un an après la dérivation : les répondeurs (R) et les non-répondeurs (NR).

Une analyse visuelle et semi-quantitative du métabolisme basée sur 5 régions d'intérêts ont été réalisées : le cortex global, le cervelet, le thalamus, le striatum, et le mésencéphale.

Résultats :

L'interprétation visuelle du métabolisme cérébral montre un métabolisme variable du striatum, du thalamus, et du cortex global. Ces structures étaient plus fréquemment hypométaboliques chez les

NR, et en particulier aucun des patients présentant initialement un hypométabolisme du striatum, du thalamus et du cortex n'était bon répondeur.

Ainsi, l'interprétation visuelle du métabolisme du striatum et du thalamus permettait d'identifier 3/8 NR, et 7/8 R. L'interprétation visuelle du métabolisme cortical permettait d'identifier 4/8 NR et 7/8 R ; et le critère combiné hypométabolisme cortical et hypométabolisme du thalamus et du striatum permettait d'identifier 3/8 NR et 8/8 R.

L'analyse semi-quantitative montrait une diminution significative du métabolisme thalamique chez les NR ($p=0.037$), et une tendance à un hypométabolisme du striatum ($p=0.075$) et du mésencéphale ($p=0.129$). L'aire sous la courbe ROC était de 0.77 pour le métabolisme thalamique, pour discriminer les R des NR.

Conclusion : Cette étude préliminaire suggère qu'un hypométabolisme cérébral en particulier du thalamus, du striatum et cortical diffus est associé à une réponse motrice défavorable à la dérivation. La TEP au ^{18}F -FDG pourrait être un outil utile dans la démarche globale de décision thérapeutique dans l'HPN.

1. Introduction

L'Hydrocéphalie à pression normale (HPN) est caractérisée par la triade clinique décrite par Hakim et Adams associant troubles de la marche, troubles cognitifs et urinaires (1) ; un élargissement des ventricules ; et une amélioration après dérivation du liquide céphalo-rachidien (LCR) (2). L'HPN idiopathique s'oppose à l'HPN secondaire dont les causes sont multiples (hémorragie sous arachnoïdienne, traumatisme crânien...) (3).

La physiopathologie de l'HPN est incomplètement élucidée, et semblerait être due à un dysfonctionnement de flux de LCR et à une altération du débit sanguin cérébral (DSC) notamment des régions péri-ventriculaires (4,5). Certaines hypothèses sont en faveur d'une physiopathologie commune entre l'HPN et la maladie d'Alzheimer (MA) liée à l'altération du flux du LCR et l'accumulation de molécules neurotoxiques comme la protéine bêta-amyloïde (6,7).

La co-existence d'autres maladies neurodégénératives (MND) comme la MA lors du diagnostic est fréquente et probablement sous-évaluée, allant parfois jusqu'à 40% à 67% de MA associées dans certaines études histologiques (8,9) posant parfois la question d'une entité à part entière (18).

Cependant, l'enjeu principal dans l'HPN est la sélection des patients qui présenteront une amélioration significative après la chirurgie dérivation, et peut être pas le diagnostic d'une MND associée, car de nombreuses études montrent une amélioration motrice ou globale similaire en cas de MND associée (8-13).

Le traitement de l'HPN est la dérivation neurochirurgicale du LCR qui peut être ventriculo-péritonéale. Celle-ci peut être source de complications et un certain nombre de patients ne présente pas de bénéfice à long terme à la dérivation (14). Les chiffres varient dans la littérature selon les critères d'évaluation choisis et selon la durée de suivi avec une diminution de la réponse à 6 mois (15) (environ de 20% (16) à 50% (17) de NR à un an et jusqu'à 60% à 70% (15,18) de non répondeurs après 3 à 5 ans); et l'amélioration après dérivation semble majoritairement concerner les symptômes moteurs (19,20).

Il n'y a pas à encore de facteurs prédictifs clairement identifiés. Certains facteurs prédictifs de la réponse à la dérivation ont été suggérés comme un âge plus jeune au moment de l'opération (17), et un délai court d'intervention après le début de symptômes (20).

La place de la TEP au ¹⁸F-FDG dans l'HPN n'est pas encore clairement établie. Elle a montré son utilité dans le diagnostic de MND (20,21).

A notre connaissance, la TEP au ^{18}F -FDG dans l'HPN n'a fait l'objet que de quelques publications (21-26), sur un petit nombre de patients (7 à 20 patients HPN), et essentiellement en comparant des patients HPN à des sujets 'contrôles'. Un hypométabolisme du striatum (21,23), du thalamus et parfois cortical (23,26) a été décrit chez des sujets HPN en comparaison d'une population contrôle. Dans leur série comparant des patients atteints d'HPN de patients atteints asymptomatiques de ventriculomégalie de découverte fortuite, Miyazaki et al. (23) ont montré que l'hypométabolisme du thalamus et du striatum n'était présent que dans l'HPN et n'était pas uniquement lié à la dilatation des ventricules. Calcagni et al. (25) ont rapporté une amélioration précoce du métabolisme cérébral global entre la TEP pré et post-thérapeutique chez les patients R.

Le but de cette étude est d'évaluer l'intérêt de la TEP au ^{18}F -FDG cérébrale réalisée en pré-thérapeutique chez les patients présentant une HPN, comme facteur prédictif de réponse motrice à la dérivation.

2. Patients et méthode

Population

Les patients adressés à l'assistance publique des hôpitaux de Marseille pour une suspicion d'HPN ayant bénéficié d'une TEP au ^{18}F -FDG dans le service de Médecine nucléaire entre 2010 et 2019 avant la réalisation d'une dérivation chirurgicale du LCR ont été inclus rétrospectivement.

Recueil des données

Une analyse rétrospective de données standardisées a été réalisée, en collectant les données cliniques, biologiques et d'imagerie des patients ; tous évalués dans le service de neurologie spécialisé dans les pathologies du mouvement. Ils ont bénéficié d'une TEP au ^{18}F -FDG dans le service de Médecine Nucléaire dans l'année des investigations cliniques. La TEP était réalisée car il y avait initialement un doute diagnostique, ils ont ainsi bénéficié du dosage des biomarqueurs du LCR, et pour certains d'une tomographie par émission monophotonique (TEMP) des transporteurs dopaminergiques.

Les délais entre la réalisation des TEP et la chirurgie étaient de 15 mois en moyenne, avec un délai maximal de 36 mois. Vingt patients atteints d'une probable HPN ont été sélectionnés. Ils présentaient tous des troubles de la marche à type de marche lente et à petits pas et des troubles cognitifs, et la plupart des troubles urinaires (14/16).

Une amélioration de la marche après ponction lombaire déplétive était démontrée par des mesures

objectives : augmentation de la vitesse de la marche, et diminution du nombre de pas sur un test de marche standardisé sur 7 mètres. L'imagerie cérébrale montrait une augmentation de taille des ventricules en faveur d'une HPN. Aucun patient n'avait d'antécédent pouvant être responsable d'HPN secondaire avant le début des investigations (3). Seul un patient du groupe R avait présenté un accident vasculaire cérébral ischémique du territoire sylvien après le début de ses symptômes en rapport avec l'HPN dont il ne gardait pas de handicap significative, mais pour lequel une lésion séquellaire ischémique était visible en imagerie.

Les patients ont été dérivés dans le service de neurochirurgie par l'équipe spécialisée dans cette intervention, par une dérivation ventriculo-péritonéale au maximum trois ans après la réalisation de la TEP.

Les patients devaient avoir un suivi d'au moins un an après la dérivation. Trois patients ont été exclus car le suivi était trop court, et un patient a été exclu en raison d'un défaut d'archivage des images. Au total 16 patients ont été retenus, 11 hommes et 5 femmes, âgés de 69 à 83 ans au moment de la dérivation (âge moyen 74.7 ans).

Suivi

Le recueil des données de suivi était également rétrospectif. Les patients étaient classés en deux groupes selon leur réponse favorable ou non un an après la dérivation. L'évaluation de la réponse à la dérivation reposait sur la présence d'une amélioration de la marche à la fois subjective ressentie du patient et objectivée par le clinicien lors des consultations de suivi réalisées soit par des neurochirurgiens, soit par des neurologues. Une amélioration significative de la vitesse de la marche devait être observée (pas d'échelle d'évaluation quantitative). Si les patients ne présentaient pas d'amélioration de la vitesse de marche subjective et objectivée, ou que la marche nécessitait l'aide d'une canne ou autre aide ils étaient classés en mauvais réponders.

Acquisitions et reconstructions du ¹⁸F-FDG TEP-TDM

Les TEP ont été réalisées 30 minutes après injection intraveineuse d'une dose de 111 MBq de ¹⁸F-FDG, par une caméra TEP-SCANNER GE Discovery ST ou GE Discovery 710. Le patient était au repos, les yeux fermés dans un box calme les 30 minutes précédant l'acquisition. L'acquisition tridimensionnelle était de 15 minutes, avec une résolution axiale de 6.2mm, avec 47 coupes transverses jointives d'épaisseur 3.27mm. Les images ont été reconstruites selon un algorithme de reconstruction itérative de type OSEM avec 5 itérations et 32 sous-ensembles, associé à un scanner pour la correction d'atténuation, suivi d'une reconstruction en 3D suivant l'axe bi-commissural.

Analyse visuelle

Les examens ont bénéficié d'une interprétation visuelle par deux opérateurs indépendants, avec une analyse en concordance/discordance. Les images étaient interprétées selon la présence ou l'absence d'un hypométabolisme cérébral cortical diffus, du striatum, du thalamus, et du cervelet.

Analyse semi-quantitative

Une analyse semi-quantitative du métabolisme cérébral par région d'intérêts (ROIs) a été réalisée. Préalablement les images ont été prétraitées à l'aide du logiciel SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College, London, UK). Afin de limiter la variabilité interindividuelle du métabolisme glucidique, l'activité des régions d'intérêts était divisée par l'activité d'une région de référence. La région de référence choisie ici était du pont, en concordance avec des recommandations (27). La segmentation anatomique a été réalisée à l'aide de l'atlas AAL (automated anatomical labeling) (28). Les ROIs étudiées étaient le cortex global, le cervelet, le striatum, le thalamus et le mésencéphale. Ces régions ont été sélectionnées pour leur possible implication dans l'HPN (21,23,26).

Analyse statistique

Les caractéristiques des patients des groupes R et NR ont été comparés à l'aide de test statistiques (Test de Fisher pour la comparaison des genres, et comparaison des moyennes des autres paramètres avec le test de Welch pour des variables suivant une distribution normale). Les données de l'analyse semi-quantitative ont été comparées à l'aide d'un test de Student. Des courbes ROC ont été tracées, avec calcul de l'aire sous la courbe (ASC) pour chaque ROI. Une analyse par régression linéaire univariée a été utilisée pour étudier l'influence des caractéristiques des patients sur l'activité par ROI des données de l'analyse semi-quantitative.

3. Résultats

Caractéristiques de la population

Au total 16 patients ont été retenus, 8 bons répondeurs (âge moyen lors de la dérivation 76.1 ans, 5 hommes) et 8 mauvais répondeurs (âge moyen 73.3 ans, 6 hommes). Les caractéristiques des patients sont résumées dans le *tableau 1*. Les patients du groupe NR présentaient un score de Mattis (29) significativement plus bas ($p=0.0170$).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

Variable	R (N=8)	NR (N=8)	p value
Sexe masculin	5/8	6/8	1.0000
Troubles de la marche et troubles cognitifs	8/8	8/8	
Incontinence urinaire	7/8	7/8	
Age lors du TEP (moyenne, étendue)	75 (66-80)	72 (68-81)	0.2256
Age au moment de la dérivation (années)	76	73	0.2150
Age du début des symptômes (années)	72	69	0.1819
Délais moyen et la TEP et la dérivation (mois)	18	12	0,1490
Délais moyen entre le début des symptômes et la dérivation (mois)	45	47	0.7833
Echelle de Mattis /144	129.4 (123-135)	122.3 (117-131)	0.0170*
Taux de protéine TAU totale du LCR pg/ml (Normale <500, moyenne et étendue)	82 (26-119)	108.1 (38-180)	0.4054
Taux de protéine Beta-amyloïde pg/ml (Normale > 500, moyenne et étendue)	434.8 (125-618)	563.1 (373-886)	0.2648

*P<0,05**

Il n'y avait pas d'autre différence significative entre les deux groupes de sexe, d'âge de début des symptômes, d'âge au moment de la TEP ni d'âge au moment de la dérivation. Les délais moyens entre début des symptômes et dérivation et entre la réalisation de la TEP et la dérivation étaient comparables.

Le dosage des biomarqueurs du LCR (protéine Tau totale et Beta-amyloïde) ne montrait pas de différence significative entre les deux groupes (respectivement=0.4054 and p=0.2648) même si en moyenne le dosage des biomarqueurs Tau et Beta-amyloïde était plus bas dans le groupe R. Aucun patient ne présentait d'augmentation de la protéine Tau totale ni de pattern de MA.

Analyse visuelle du métabolisme cérébral en TEP au 18F-FDG

L'interprétation visuelle du métabolisme cérébral glucidique a été réalisée par deux opérateurs indépendants, avec une analyse en concordance/discordance selon la présence ou non d'un

hypométabolisme cortical diffus, du striatum, du thalamus, et du cervelet. Une concordance de 100% a été observée (cf. *Tableau 2*) Les anomalies du métabolisme cérébral apparaissent d'intensité variable entre les deux groupes (cf. *figure 1*).

Tableau 2 : Analyse visuelle du métabolisme cérébral

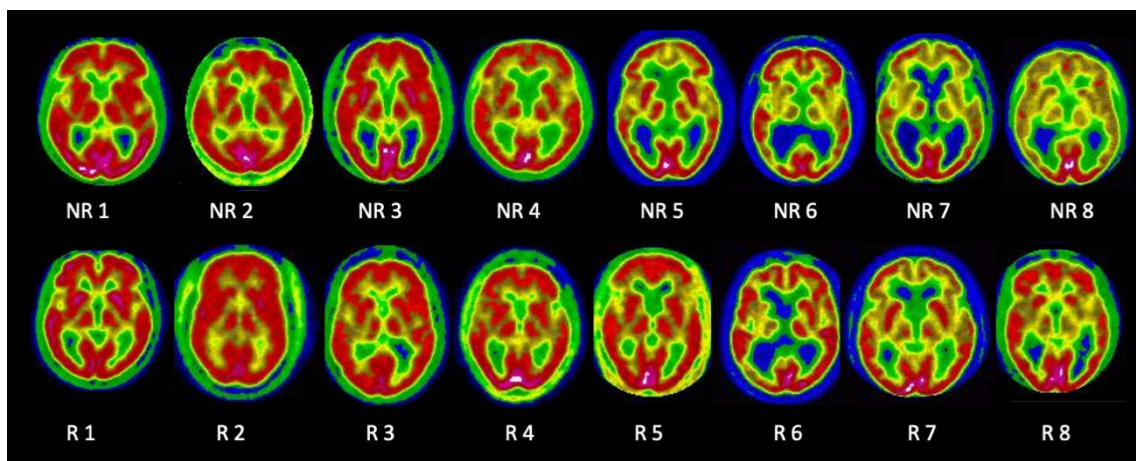
	R n=8	NR n=8
Hypométabolisme du cortex global	1/8	4/8
Hypométabolisme du striatum	1/8	3/8
Hypométabolisme du thalamus	1/8	3/8
Hypométabolisme du cervelet	1/8	4/8

Figure 1. Coupes axiales de référence de TEP au ¹⁸F-FDG passant par les noyaux gris centraux des 8 NR (ligne du dessus), et 8 R (ligne du bas) classés par ordre décroissant de métabolisme glucidique.

Sur les 8 NR, 4 patients présentaient un hypométabolisme cérébral diffus (NR 5 à 8), et 3 un hypométabolisme des thalamus et du striatum (NR 6 à 8).

Sur les 8 R, 1 patient présentait un hypométabolisme cortical (R 7), et 1 un hypométabolisme du striatum et du thalamus (R 8).

Le patient R 6 est celui ayant présenté un accident vasculaire ischémique cérébral sylvien droit après le début de ses symptômes en rapport avec l'HPN. Ainsi seul le côté gauche non atteint a été considéré pour l'analyse.



Les patients présentant un hypométabolisme du striatum (NR 6 à 8 et R 8) ont eu une TEMP des transporteurs dopaminergiques qui ne montrait pas de dénervation dopaminergique.

Un hypométabolisme du cortex global, du thalamus et du striatum était plus fréquemment observé chez les non NR. De plus, aucun patient du groupe R ne présentait à la fois d'hypométabolisme cortical et du thalamus et du striatum.

L'interprétation visuelle du métabolisme du striatum et du thalamus permettait d'identifier 3/8 NR, et 7/8 R. L'interprétation visuelle du métabolisme cortical permettait d'identifier 4/8 NR et 7/8 R ; et le critère combiné hypométabolisme cortical et hypométabolisme du thalamus et du striatum permettait d'identifier 3/8 NR et 8/8 R.

Analyse semi-quantitative du métabolisme cérébral en TEP au ¹⁸F-FDG

L'analyse semi-quantitative (cf. *Tableau 3*) confirmait une diminution significative du métabolisme thalamique chez les NR ($p=0.037$), et une tendance à un hypométabolisme du striatum ($p=0.075$) et du mésencéphale ($p=0.129$).

Il n'y avait pas de différence de métabolisme entre le groupe R et NR au niveau du cortex global ni du cervelet.

Tableau 3 : Activité moyenne par région d'intérêt

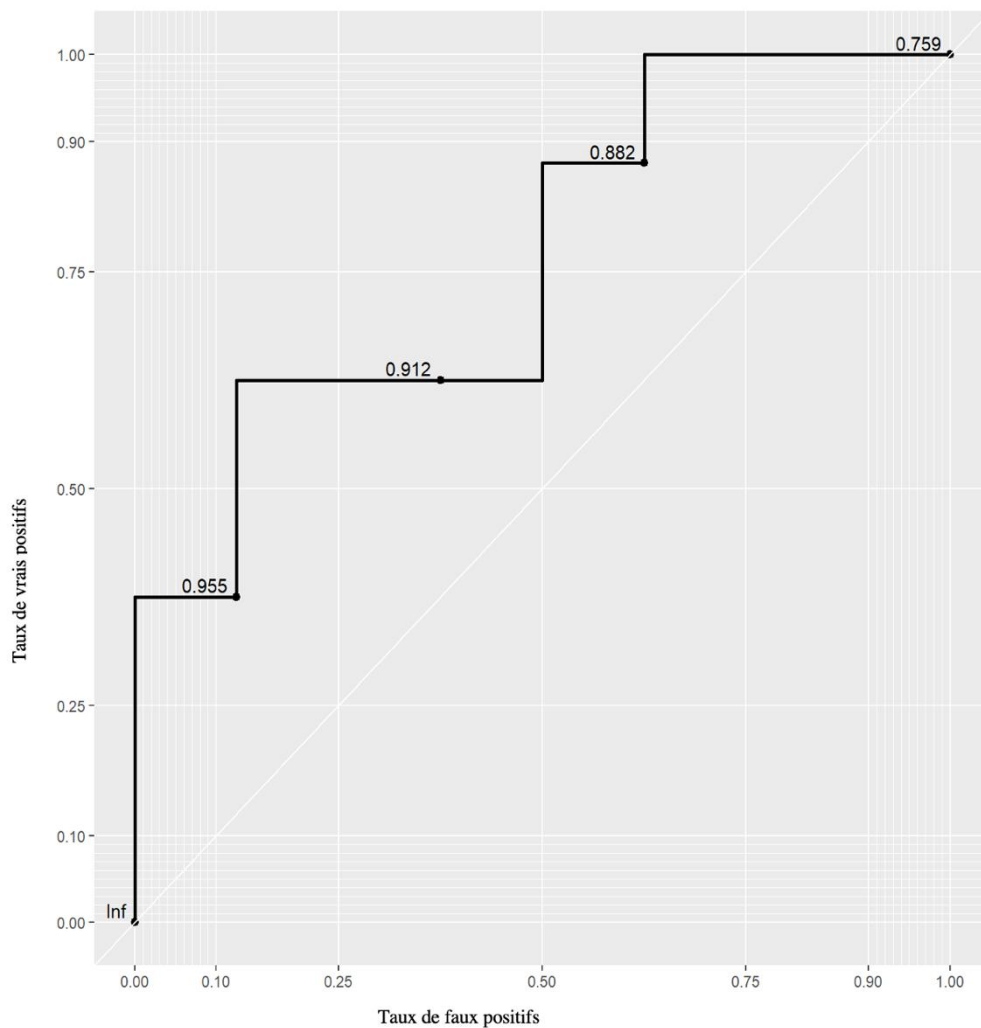
		Région d'intérêt				
		Cortex global	Cervelet	Striatum	Thalamus	Mésencéphale
Activité moyenne par ROI	NR	1.289927	1.372588	0.834763	0.867122	1.075977
	R	1.309057	1.376008	0.912794	0.975956	1.120032
	Valeur p	0.351843	0.472114	0.075223	0.036817*	0.128465

$p<0,05^*$

Les calculs d'ASC des courbes ROC réalisés pour chaque ROI montrait une meilleure performance du métabolisme des régions du thalamus et du striatum afin de discriminer les R des NR, avec une ASC respectivement 0.77 et 0.70. Les autres ROIs (cortex global, cervelet et mésencéphale) présentaient des AUC inférieure à 0.7.

La courbe ROC du métabolisme thalamique est représenté dans la *Figure 2*.

Figure 2 : Performance du métabolisme thalamique pour différencier les R des NR



L'influence des caractéristiques des patients sur l'activité par ROI est représentée dans le *Tableau 4*. L'analyse montre une association négative significative entre la protéine Beta-amyloïde et l'activité du thalamus (coefficient linéaire à -0.00044, $p=0.04368$), et une tendance à une association négative entre la protéine Beta-amyloïde et l'activité au niveau du striatum (coefficient linéaire à -0.00032, $p=0.06366$).

Le reste de l'analyse ne montre pas de corrélation entre les variables de sexe, d'âge lors du TEP ou d'âge du début des symptômes, de score de Mattis, de dosage de la protéine Tau du LCR et des activités au niveau des régions d'intérêt explorées.

Tableau 4: Corrélation entre les caractéristiques des patients et l'analyse semi-quantitative du métabolisme cérébral

Variable	Cortex global		Thalamus		Striatum		Cervelet		Mésencéphale	
	Estimate	Valeur p	Estimate	Valeur p	Estimate	Valeur p	Estimate	Valeur p	Estimate	Valeur p
Sexe	0.03887	0.4707	-0.08301	0.2199	-0.08877	0.1276	0.04914	0.3434	0.01560	0.7157
Age lors du TEP	0.00078	0.8950	0.00895	0.2214	0.00538	0.4076	-0.00670	0.2273	0.00335	0.4669
Age du début des symptômes	0.00201	0.7124	0.00928	0.1685	0.00761	0.1984	-0.0048	0.3522	0.00471	0.2628
Echelle de MATTIS	0.00191	0.7028	0.00233	0.7000	0.00109	0.8383	0.00287	0.5001	0.00247	0.5094
Protéine TAU totale du LCR	-0.00072	0.1844	-0.00118	0.1690	-0.00092	0.1635	0.00024	0.7122	-0.00032	0.5297
Protéine Beta amyloïde du LCR	-7.554th-05	0.6199	-0.00044	0.04368	-0.00032	0.06366	0.00016	0.3533	-0.00018	0.1713

4. Discussion

Un des principaux enjeux dans l'HPN est la sélection des candidats propices à la dérivation, et il n'y a pas encore de facteurs prédictifs clairement identifiés à ce jour. Seuls quelques auteurs ont étudié le métabolisme glucidique en TEP au ¹⁸F-FDG, principalement en comparant des patients HPN à des groupes contrôles, ou en évaluant les changements du métabolisme glucidique entre la TEP pré et post opératoire. A notre connaissance, aucune étude n'a été spécifiquement conçue pour évaluer la valeur prédictive de la TEP au ¹⁸F-FDG réalisée en préopératoire dans l'HPN comme facteur prédictif de la réponse motrice. Les résultats préliminaires de cette étude sont intéressants car ils retrouvent plus fréquemment un hypométabolisme cortical, du striatum et du thalamus chez les NR.

La population étudiée

Le choix de l'évaluation s'est porté sur l'amélioration de la marche à un an de la dérivation, ce qui nous paraissait une durée suffisante d'amélioration.

L'évaluation de la réponse était uniquement motrice, car elle apparaît dans la littérature comme la plus significative et fréquente (12) ; la présence d'une amélioration cognitive n'étant pas toujours retrouvée, voire discutée (20,30). Un critère plus reproductible comme l'utilisation d'échelle aurait été préférable néanmoins les patients étaient examinés par des médecins experts.

Dans notre étude le nombre de R (8/16 patients) peut paraître faible, mais est concordant avec plusieurs études qui retrouvent des taux similaires (16,17).

Les caractéristiques des deux groupes (*cf. Tableau 1*) montraient des différences sur certains points : le score de Mattis était plus faible dans le groupe NR, mais pas plus faible chez les patients présentant un hypométabolisme cortical que ceux n'en présentant pas.

Cependant dans notre étude seule la réponse motrice était évaluée, et plusieurs études n'ont pas mis en évidence de lien entre la sévérité de l'atteinte cognitive au départ et la réponse motrice à la dérivation (seule la réponse cognitive paraissait impactée).

Le dosage des biomarqueurs montrait une protéine Tau totale et Beta-amyloïde globalement plus basse dans le groupe R (même si cette différence n'apparaissait pas ici statistiquement significative). Ceci corrobore les données de la littérature qui retrouvent une baisse globale des biomarqueurs en cas d'HPN, avec une diminution plus marquée de la protéine Tau et Beta-amyloïde chez les patients bon répondeurs (31,32). De façon intéressante, il y avait une corrélation négative entre la protéine bêta-amyloïde et le métabolisme thalamique sur l'analyse par ROI, et une tendance à une corrélation négative avec le métabolisme striatal.

Les résultats de l'analyse du métabolisme en TEP : hypométabolisme des noyaux gris centraux

Notre étude retrouve dans l'HPN un hypométabolisme du striatum et du thalamus d'intensité variable de façon similaire à certaines études en TEP ^{18}F -FDG. De précédentes études montraient déjà une altération du DSC de ces régions en IRM (4) et en TEP ^{15}O -H₂O (33).

En TEP ^{18}F -FDG, Towley et al. (21) retrouvaient un hypométabolisme du striatum après correction d'atténuation par IRM en comparaison d'une population contrôle et d'autres MND.

Miyazaki et al. (23) rapportaient un hypométabolisme du striatum et du thalamus en comparaison d'un groupe contrôle, et en comparaison d'un groupe patients présentant une ventriculomégalie asymptomatique de découverte fortuite, montrant que l'hypométabolisme des striatum et thalamus n'était pas en rapport avec la présence d'une ventriculomégalie mais spécifique de l'HPN.

Mais le lien entre l'hypométabolisme du striatum et du thalamus et la réponse à la dérivation restait à définir.

Dans notre étude, l'analyse visuelle et semi-quantitative du métabolisme cérébral montre plus fréquemment un hypométabolisme du striatum et du thalamus dans le groupe NR (4/8 patients), que le groupe R (1/8).

Calcagni et al. (25) n'avaient pas retrouvé de différence de métabolisme en pré-thérapeutique entre les R et NR, mais l'évaluation de la réponse à la dérivation était effectuée très précocement à 7 jours de la chirurgie, et le groupe NR ne comprenait que 3 patients pour 17 dans le groupe R. Une étude DSC en TEMP (34) avait montré une diminution plus sévère globale du DSC en pré-thérapeutique chez les patients NR versus R.

Sur le plan physiopathologique, il est supposé que l'atteinte motrice dans l'HPN est liée à l'atteinte du striatum et du thalamus. Le striatum a un rôle dans la posture, la vitesse de la marche, les mouvements automatiques et de nombreuses connexions le relient au cortex moteur (35) le thalamus a également un rôle dans le mouvement (36).

Hypométabolisme cortical

Notre étude retrouve en analyse visuelle un hypométabolisme cortical diffus plus fréquemment chez les NR (4/8) que chez les R (1/8). Même si certains auteurs rapportent parfois dans l'HPN un hypométabolisme cortical fronto-temporal (23) voire diffus (26), la présence d'un hypométabolisme cortical diffus est possiblement en rapport avec une MND associée, ici non caractérisée dans le suivi des patients.

Ces résultats sont intéressants car la coexistence d'une MND dans l'HPN est fréquente, et que plusieurs études suggèrent des réponses motrices ou globales similaires à la dérivation en cas de MND associée ou non (7,8,10-13). Il a même été suggéré que la dérivation pourrait diminuer le dépôt cérébral de protéine bêta-amyloïde (37). Ces études évaluent la réponse à la dérivation en fonction de résultats de biopsies per-opératoires, ou alors plus récemment la présence de plaques amyloïdes en TEP (13) mais aucune étude n'avait évalué la présence d'un hypométabolisme cérébral diffus pour prédire la réponse à la dérivation.

Un point étonnant de nos résultats est que tous les patients du groupe NR qui présentaient un hypométabolisme du striatum et du thalamus avaient un hypométabolisme cortical associé (3 patients/4 ayant un hypométabolisme cortical du groupe NR), mais pas dans le groupe R où les patients avaient soit une atteinte corticale, soit une atteinte du striatum et du thalamus. Ainsi on pourrait se demander si ces hypométabolismes observés n'étaient pas en lien avec un syndrome parkinsonien pouvant être responsable d'un hypométabolisme striatal comme la paralysie supra-nucléaire progressive ou l'atrophie multi-systématisées (38).

Or dans notre étude ces patients avaient bénéficié d'une TEMP des transporteurs dopaminergiques ne montrant pas de dénervation dopaminergique, et le suivi de ces patients n'avaient montré d'argument pour l'un de ces syndromes parkinsoniens. De plus, le profil métabolique en TEP n'était pas évocateur de ces maladies.

Quant à la MA, elle ne semble pas dans la littérature être responsable d'un hypométabolisme des noyaux gris centraux (38). Towley et al. (21) n'avaient d'ailleurs pas retrouvé d'hypométabolisme des noyaux gris centraux dans la MA en comparaison de l'HPN et en comparaison d'une population contrôle.

Les limitations de l'étude

Le but de cette étude préliminaire est de déterminer l'intérêt de la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG comme facteur prédictif de réponse à la dérivation dans les HPN. Cette étude présente des limitations, principalement en rapport avec son caractère rétrospectif comme le faible nombre de patients car la réalisation d'une TEP n'était pas systématique dans la pratique courante avant la chirurgie, et des délais parfois longs (jusqu'à 3 ans) entre la réalisation de la TEP et la dérivation. Ces résultats méritent la réalisation d'une étude prospective avec un plus grand nombre de patients afin de les confirmer.

5. Conclusion

Cette étude préliminaire suggère qu'un hypométabolisme cérébral en particulier du thalamus, du striatum et cortical diffus est associé à une réponse motrice défavorable à la dérivation. La TEP au ^{18}F -FDG pourrait être un outil utile dans la démarche globale de décision thérapeutique dans l'HPN.

Version en anglais - ¹⁸F-FDG brain PET: a metabolic predictor factor for gait improvement after cerebrospinal fluid shunting in normal pressure hydrocephalus?

Summary

Introduction

Normal pressure hydrocephalus (NPH) remains misunderstood with hypothesis suggesting a neurodegenerative component and even question on whether it is an independent entity.

NPH's treatment consisting of cerebrospinal fluid shunt presents some risks and inconsistent benefits, primarily impacting gait. There is a major issue around the selection of patients who will be able to present a significant benefit after CSF-shunting; however, no clear predictor factor has been so far identified.

This preliminary study aims to evaluate the predictive value of ¹⁸F-FDG positron emission tomography (PET) performed prior to CSF-shunting in NPH on motor response.

Methods

Sixteen patients with suspected NPH who underwent ¹⁸F-FDG PET before CSF-shunt surgery between 2010 and 2019 were included retrospectively and divided into two groups based on their gait response one year after surgery, as responders (R) or non-responders (NR). Cerebral metabolism was assessed using visual and semi-quantitative analyses. Five regions of interest (ROIs) were selected: the global cortex, the cerebellum, the thalamus, the striatum, and the midbrain.

Results:

The visual interpretation showed variable ¹⁸F-FDG uptake of the striatum, the thalamus and the global cortex. Hypometabolism of these structures were more often observed in NR, and additionally none of patients showing hypometabolism of the striatum, the thalamus the and cortex were R. Based on these results, the visual interpretation of the striatum and thalamus allowed to identify 3/8 NR, and 7/8 R. The visual interpretation of the cortex allowed to identify 4/8 NR, and 7/8 R. The

visual interpretation of combined cortical and striatum and thalamus hypometabolism allowed to identify 3/8 NR, and 8/8 R.

The semi-quantitative analysis confirmed significantly lower thalamic metabolism in NR compared to GR ($p=0.037$), and also a trend to a lower metabolism of striatum ($p=0.075$) and the midbrain ($p=0.129$), with an AUC (area under curve) of 0.77 for the thalamus metabolism to discriminate between R and NR.

Conclusion: This preliminary study suggests that brain hypometabolism, especially of the thalamus and the striatum, is associated with a poor response to CSF-shunting. ^{18}F -FDG PET could be useful in the process of selecting proper candidates for CSF-shunt surgery.

1. Introduction

Normal pressure hydrocephalus (NPH) is characterized by the clinical triad first described by Hakim and Adams associating gait disturbance, cognitive impairment, and urinary incontinence; (1) in the presence of tetraventricular enlargement and improvement after CSF withdrawal by lumbar puncture (2). Idiopathic NPH is opposed to secondary NPH which has many causes (arachnoid hemorrhage, head trauma...) (3)

The pathophysiology of NPH has not been completely elucidated and appears to be due to disturbance of CSF dynamics and of cerebral blood flow (CBF), especially in periventricular regions (4,5). Some hypotheses support a common pathophysiology between NPH and Alzheimer's disease (AD) by alteration of CSF circulation and accumulation of toxic molecules such as amyloid-beta peptide (6, 7).

The co-existence of another neurodegenerative disorders (NDD) at diagnosis such as AD is common and probably underestimated, some histological studies reporting 40% to 67% of AD association (8,9). This raises the question as to whether NPH is a standalone disease (18).

However, the main issue in NPH is the selection of patients who will be able to present a significant benefit after surgery, and maybe not the presence of a co-existing NDD at diagnosis as many studies report similar gait or overall improvement after surgery in the co-existence of another NDD at diagnosis (8-13)

NPH's treatment consists of neurosurgical CSF-shunting such as ventriculoperitoneal shunting. It sometimes causes complications and some patients do not benefit from this surgery (14). The number of non-responders (NR) varies in the literature depending on the evaluation criteria and the duration of follow-up, with a decrease in the effect 6 months after surgery (15) (about 20% (16) to 50% (17) of NR after one year and up to 60% to 70% (15, 18) of NR after 3 to 5 years). Among the other NPH triad symptoms, gait disturbance is more likely to improve after surgery (19, 20).

No clear predictor factor has been identified to date. Some predictor factors have been suggested such as a younger age at the time of surgery (17) and a short delay of surgery after the onset of symptoms (20).

The use of ¹⁸F-FDG PET in NPH is yet to be determined while this exam-is useful in the diagnosis of NDD (20,21). To our knowledge, only a few authors have assessed ¹⁸F-FDG PET in NPH. (21-26), on small samples (7 to 20 NPH patients), and essentially comparing NPH groups to control groups. A decreased metabolism in the striatum (21,23), the thalamus and sometimes the cortex (23,26) is

reported in comparison to a control population. Moreover, Miyazaki and al. (23) showed that hypometabolism of the thalamus and striatum was specific to NPH when comparing NPH cases to asymptomatic ventriculomegaly cases fortuitously discovered. Finally, Calcagni and al. (25) reported an early improvement in the overall cerebral metabolism in 17 NPH R cases when assessing preoperative and postoperative metabolism.

The aim of this preliminary study is to assess the predictive value of preoperative ^{18}F -FDG PET in NPH as a predictor factor of gait response.

2. Materials and methods

Population studied

All patients referred to the University hospital of Marseille, France, with suspected NPH who underwent a ^{18}F -FDG PET in the Department of Nuclear Medicine between 2010 and 2019 before CSF-shunting were included retrospectively.

Data collection

A retrospective analysis of standardized data collection was performed. Standardized Clinical, biological and imaging data were collected. All patients had been examined by Movement Disorders Department of Neurology experts. Patients all underwent a ^{18}F -FDG PET in the Department of Nuclear Medicine in a period of one year following clinical investigations. PET was performed because there was initially a doubt about the diagnosis, thereby patients also benefited from CSF biomarkers evaluation and for some of them a dopamine transporter single photon emission computed tomography (SPECT). PET were performed over a mean period of 15 months before shunt surgery, with a maximum period of 36 months.

Twenty patients with suspected NPH were selected. They all presented with gait disturbance and cognitive impairment, and most of them with urinary symptoms (14/16). They showed a slow walking, with short steps. A CSF tap test was performed, and patients all showed gait improvement based on clinician's evaluation, and on objective measures : a stand up and go test on a distance of 7 meters was performed, with an improvement of walking speed, and / or a decrease in the number of steps after CSF withdrawal. Neuroimaging showed enlarged ventricles supportive of NPH. Patients had no risk factors for secondary NPH before the onset of the investigations (3). One patient in the R group had had an ischemic stroke after the onset of his NPH related symptoms and

recovered without any clinically significant aftereffects, but with an ischemic sequelae on neuroimaging.

Patients underwent ventriculoperitoneal shunting in the Department of Neurosurgery in a delay of maximum three years after PET imaging. The minimum follow-up period after shunting was one year. Three patients were excluded because the follow-up was too short, and one patient was excluded due to an archiving failure. A total of 16 patients were included, 11 men and 5 women, aged 69 to 83 at the time of shunt (mean age 74.7).

Follow-up

Follow-up data collection also was retrospective. Patients were divided into two groups based on their response one year after shunt surgery. Shunt responsiveness was based on gait improvement, assessed by patients and clinicians. There had to be a subjective gait improvement experienced by the patient associated with an objective gait improvement assessed by either by neurosurgeons or neurologists. A significant improvement in walking speed had to be observed (no scale used). If patients did not have a subjective and an objective gait improvement, or if walking needed an assistance such as cane or other, they were classified as NR.

¹⁸F-FDG PET acquisitions and reconstructions

PET images were acquired 30 minutes after intravenous injection of 111 MBq of ¹⁸F-FDG, by a GE Discovery ST PET/CT camera or GE Discovery 710 PET/CT camera. Patients were at rest in a quiet box with eyes closed 30 minutes before the acquisition. The three-dimensional acquisition was of 15 minutes, with an axial resolution of 6.2mm and 47 contiguous transverse sections of the brain of 3.27 mm thickness. Images were reconstructed using an OSEM-type iterative reconstruction algorithm with 5 iterations and 32 subsets. Images were corrected for attenuation using a scan, followed by a 3D reconstruction along the bi-committal axis.

Visual analysis

A visual interpretation of glucose cerebral metabolism was performed by two different operators, with analysis of concordance/discordance. PET images were classified according to the presence or absence of hypometabolism of the global cortex, the striatum, the thalamus and the cerebellum.

Semi-quantitative analysis

A semi-quantitative analysis based on the analysis of regions of interest (ROIs) was conducted. Images were processed using the SPM8 software (Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College, London, UK). In order to limit for inter-individual variability of glucose uptake, the activity of the regions of interest was divided by the activity of a selected reference region. The

reference region chosen here was the pons, consistent with recommendations (27). Anatomical segmentation was performed using the AAL (automated anatomical labeling) atlas (28). ROIs studied were the global cortex, the cerebellum, the striatum, the thalamus and the midbrain. These regions were selected because of their possible involvement in NPH (21,23,26).

Statistical analysis

Patients characteristics in both groups were compared using statistical tests (exact Fisher test for sex comparison, comparison of averages using the Welch test after assessing for normal variables distribution, in the presence of different variance).

Data from the semi-quantitative analysis were compared using a student t-test. ROC curves and area under the curve (AUC) of these curves were performed for each metabolic ROI.

A logistic regression model was constructed to compare patients' characteristics with the activity of each ROI (from the semi-quantitative regions).

3. Results

Population characteristics

A total of 16 patients were included, 8 R (mean age at shunting 76.1 years, 5 men) and 8 NR (mean age at shunting 73.3 years, 6 men). Patients characteristics are summarized in *Table 1*.

The Mattis dementia rating scale (29) was significantly lower in NR patients ($p=0.0170$). There was no other significant difference between the two groups, in gender, age at the onset of symptoms, age at time of PET or age at the time of shunt. The average delay between the onset of symptoms and shunting was comparable as well as the average delay between PET and shunting. The CSF biomarkers evaluation (Total Tau Protein and Beta Amyloid protein) did not show a significant difference between the two groups ($p=0.4054$ and $p=0.2648$, respectively) although the average total Tau and Beta Amyloid protein was lower in the R group. None of the patient had an increase of the Total Tau protein or a typical pattern of AD.

Table 1: Patient's characteristics

Variable	R (N=8)	NR (N=8)	p value
Gender Male	5/8	6/8	1.0000
Gait disorders and cognitive impairment	8/8	8/8	
Urinary incontinence	7/8	7/8	
Age in years at PET (average, range)	75 (66-80)	72 (68-81)	0.2256
Age in years at shunt	76	73	0.2150
Average age at onset of symptoms (years)	72	69	0.1819
Average delays between PET and shunt (months)	18	12	0,1490
Average delays between onset of symptoms and shunt (months)	45	47	0.7833
Mattis scale /144	129.4 (123-135)	122.3 (117-131)	0.0170*
Total TAU pg/ml biomarkers (Normal <500, average and range)	82 (26-119)	108.1 (38-180)	0.4054
Beta amyloid pg/ml biomarkers (Normal 500, average and range)	434.8 (125-618)	563.1 (373-886)	0.2648

P = <0.05*

Visual analysis of brain metabolism in ¹⁸F-FDG PET

The visual analysis of glucose cerebral metabolism was performed by two independent operators. PET images were classified according to the presence or absence of hypometabolism of the global cortex, the striatum, the thalamus, and the cerebellum with an analysis of concordance / discordance. A concordance of 100% was observed (*see table 2*). The visual interpretation showed variable ¹⁸F-FDG uptake of these regions between NR and R (*see Figure 1*).

Hypometabolism of the global cortex, the thalamus and the striatum were more often observed in NR. Additionally, none of patients showing both hypometabolism of the striatum and thalamus and hypometabolism of the cortex were R.

The visual interpretation of the striatum and thalamus allowed to identify 3/8 NR, and 7/8 R. The visual interpretation of the cortex allowed to identify 4/8 NR, and 7/8 R. The visual interpretation of combined cortical and striatum and thalamus hypometabolism allowed to identify 3/8 NR, 8/8 R.

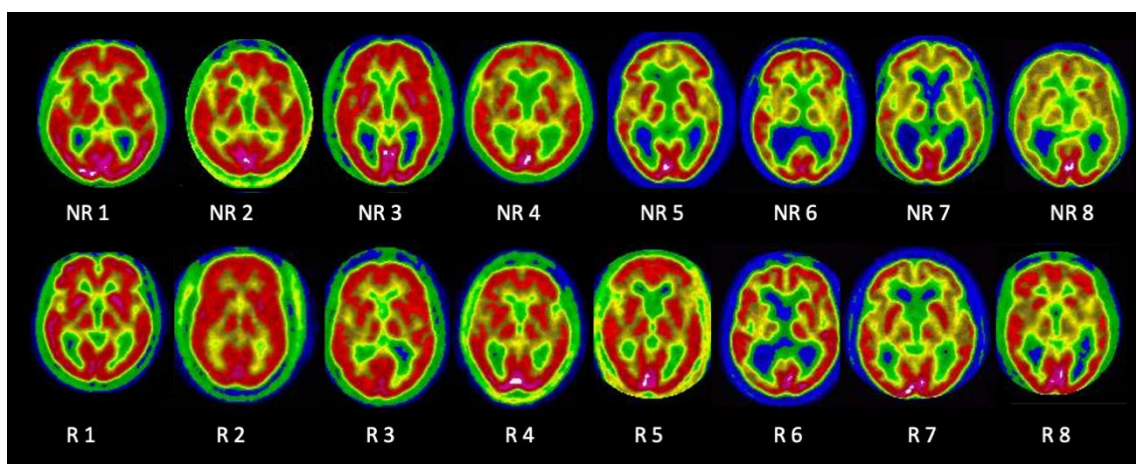
Table 2 : Visual analysis of brain metabolism

	R n=8	NR n=8
Hypometabolism of the global cortex	1/8	4/8
Hypometabolism of the striatum	1/8	3/8
Hypometabolism of the thalamus	1/8	3/8
Hypometabolism of the cerebellum	1/8	4/8

Figure 1. ¹⁸F-FDG PET axial cut at the level of the basal ganglia of the 8 NR (top line) and of the 8 R classified in decreasing order of glucose uptake

Of the 8 NR, 4 patients had diffuse cortical hypometabolism (NR 5 to 8), and 3 patients had hypometabolism of the thalamus and striatum (NR 6 to 8).

Of the 8 R, 1 patient had cortical hypometabolism (R 7), and 1 had striatal and thalamic hypometabolism (R 8). The patient number 6 of the R group was the one who presented a right sylvian ischemic stroke after the onset of his NPH related symptom, with an ischemic sequela on neuroimaging. Thus, only the left side was considered for analysis.



Patients with hypometabolism of the striatum (NR 6 to 8 and R8) had a dopamine transporter SPECT that did not show any significant dopamine denervation.

Semi-quantitative analysis of brain metabolism in ¹⁸F-FDG PET

The semi-quantitative analysis (see Table 3) confirmed significantly lower thalamic metabolism in NR compared to R (p=0.037), and a trend to a lower metabolism of the striatum in NR (p=0.075) and the midbrain (p= 0.129).

There was no metabolism difference between the R and NR groups in the global cortex or the cerebellum.

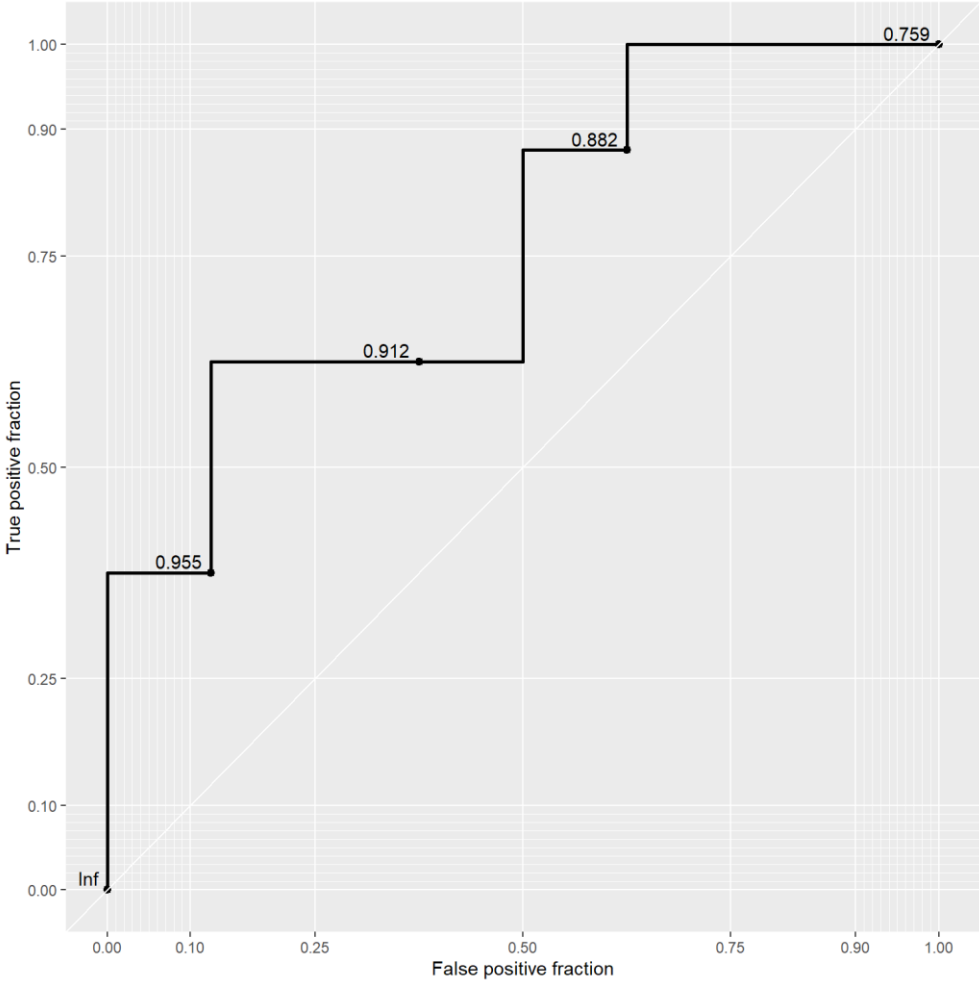
Table 3: Mean Activity per Region of Interest

		Region of interest				
		Global cortex	Cerebellum	Striatum	Thalamus	Midbrain
Mean activity value per ROI	NR	1.289927	1.372588	0.834763	0.867122	1.075977
	R	1.309057	1.376008	0.912794	0.975956	1.120032
p value		0.351843	0.472114	0.075223	0.036817*	0.128465

t-test ; p <0.05*

AUC were performed for the activity of each metabolic ROI. Regions of the thalamus and striatum had better AUC with respectively 0.77 and 0.70. Others ROIs had AUC lower than 0.7. Thalamus ROC curve is presented in Figure 2.

Figure 2: Performance of Thalamus metabolism to differentiate R and NR patients



The relation between patients’ characteristics and the activity per ROI is shown in an univariate linear regression model in *Table 4*.

It shows a significant negative association between Beta amyloid protein and thalamus activity (estimate at -0.00044, $p=0.04368$), and a trend to a negative association between Beta amyloid protein and the striatum activity (estimate at -0.00032, $p=0.06366$).

There were no other significant association found between gender, age at PET, age at onset of symptoms, Mattis scale, CSF biomarkers Tau protein, and ROIs activities.

Table 4: Correlation between Patient Characteristics and Semi-Quantitative Analysis of Brain PET Metabolism

Variable	Global cortex		Thalamus		Striatum		Cerebellum		Midbrain	
	Estimate	Value p	Estimate	Value p	Estimate	Value p	Estimate	Value p	Estimate	Value p
Gender	0.03887	0.4707	-0.08301	0.2199	-0.08877	0.1276	0.04914	0.3434	0.01560	0.7157
Age at PET	0.00078	0.8950	0.00895	0.2214	0.00538	0.4076	-0.00670	0.2273	0.00335	0.4669
Age at onset of symptoms	0.00201	0.7124	0.00928	0.1685	0.00761	0.1984	-0.0048	0.3522	0.00471	0.2628
MATTIS scale	0.00191	0.7028	0.00233	0.7000	0.00109	0.8383	0.00287	0.5001	0.00247	0.5094
CSF TAU protein	-0.00072	0.1844	-0.00118	0.1690	-0.00092	0.1635	0.00024	0.7122	-0.00032	0.5297
CFS beta amyloid protein	-7.554th-05	0.6199	-0.00044	0.04368	-0.00032	0.06366	0.00016	0.3533	-0.00018	0.1713

4. Discussion

There is a major issue in NPH on the choice of proper candidates for shunting, and no clear predictor factors have been identified to date. Only few authors have assessed the use of ¹⁸F-FDG PET, essentially comparing NPH to control groups, or changes in the glucose metabolism between the pre and postoperative PET. To our knowledge, no study was specifically designed to evaluate the predictive value of ¹⁸F-FDG preoperative PET in NPH to assess the motor response.

These preliminary results are interesting as they suggest a more frequent cortical, striatal and thalamic hypometabolism in the NR.

Population studied

The evaluation criterion was gait improvement one year after shunting, which seemed to be a sufficient duration of improvement. It was solely on gait, as it appears in the literature as the most significant and frequent (12). Actually, many studies do not report a cognitive improvement after CSF-shunting (20,30). A more reproducible criterion such as scale would have been preferable, however patients were examined by experts.

In our study the number of R (8/16 patients) may appear low but is consistent with several studies that find similar rates (16,17). The characteristics of both groups (*see Table 1*) showed some differences: Mattis' scale was lower in the NR group, but there was no significant difference in Mattis' scale in patients with cortical hypometabolism compared to those with no cortical hypometabolism.

In our study, only gait response was evaluated. In the literature, there seems to be no link between the severity of cognitive impairment before shunting and gait response after shunting (only cognitive response appeared to be impacted).

The CSF biomarker evaluation showed a trend to a lower level of total Tau and beta-amyloid proteins in the R group, consistent with other studies finding a lower level of biomarkers of Tau and beta-amyloid proteins in R patients (31, 32). Interestingly, there was a significant negative correlation between beta-amyloid protein and thalamic metabolism on the semi-quantitative analysis, and a trend to a negative correlation with striatal metabolism.

PET analysis results: hypometabolism of the striatum and thalamus

Our study finds in NPH hypometabolism of the striatum and thalamus, in the same way as some other studies ¹⁸F-FDG PET studies. Previous studies had highlighted a decrease in these regions' cerebral blood flow using perfusion MR imaging (4) and O15-H2O PET (33). Using ¹⁸F-FDG PET, Towley and al. (21) found hypometabolism of the striata when using partial volume correction on MRI compared to a control group, and to other NDD. Miyazaki and al. (23) reported hypometabolism of the striata and thalamus in comparison to a control group, and in comparison to a group with asymptomatic ventriculomegaly, suggesting that this striatum and thalamus hypometabolism was not only related to the ventriculomegaly but was specific to NPH.

But whether there is a relation between hypometabolism of the regions and shunt response still had to be investigated. In our study, qualitative and semi-quantitative analyses of brain metabolism more frequently show hypometabolism of the striatum and thalamus in the NR group (4/8 patients), than in the R group (1/8). Calcagni and al. (25) did not find any metabolism difference on the preoperative PET between the NR and R groups, but the shunt response evaluation was performed very early (7 days after surgery), and the NR group consisted of only 3 patients (whereas there were 17 patients in the R group). A study of the cerebral blood flow (CBF) in SPECT (34) showed a more severe global decrease in CBF in the NR compared to the R on the preoperative SPECT evaluation. From a pathophysiological point of view, it is assumed that gait impairment in NPH is related to the impairment of the striatum and thalamus. The striatum has a role in posture, walking speed,

automatic movements and has many connections with the motor cortex (35) and the thalamus also has a role in movement. (36)

Cortical Hypometabolism

In the qualitative analysis, this study found a more frequent global cortical hypometabolism in NR (4/8) than in R (1/8). Although some authors report frontotemporal (23) or even global cortical hypometabolism (26) in NPH, the presence of a global cortical hypometabolism may be related to co-existing NDD, which was not well characterized in patient follow-up. These results are interesting because the coexistence of a NDD in NPH is common, and several studies suggest similar gait or global improvement whether there is an associated NDD or not (7,8, 10-13) It has even been suggested that CSF-shunt may decrease brain Beta-amyloid proteins deposition (37). These previous studies evaluated the response to shunting based on results of preoperative biopsies, or more recently the presence of amyloid plaques in PET (13), but no study had assessed the presence of global cerebral hypometabolism to predict the response to shunting.

A surprising point in our results is that all patients in the NR group who had hypometabolism of the striatum and thalamus also had a cortical hypometabolism (3 patients out of 4 with cortical hypometabolism in NR), but not in the R group where patients had either cortical or basal ganglia hypometabolism. One may wonder if these hypometabolism observed are not related to an underlying parkinsonian syndrome known to cause hypometabolism of the striatum such as progressive supranuclear palsy, or multi system atrophy (38). However, in this study patients with striatal hypometabolism had benefited from dopamine transporter SPECT that did not show any dopamine denervation, and during follow up there were no evidence of such parkinsonian syndrome. In addition, the PET profile was not evocative of these diseases. In the literature, AD does not seem to cause hypometabolism of the basal ganglia (38). In this line, Towley and al. (21) did not find hypometabolism of basal ganglia in AD compared to a control group.

Study limitations

This preliminary study aims to determine the potential interest of brain ¹⁸F-FDG PET as a predictor factor in NPH. It shows some limitations, mainly due to its retrospective nature such as the low number of patients since PET was not systematically performed before surgery, and sometimes a long delay between PET acquisition and shunting (up to 3 years). Our results support to conduct a prospective study with a larger number of patients to confirm these results.

5. Conclusion

This preliminary study suggests that brain hypometabolism, especially of thalamus and striatum combined with cortical hypometabolism, is associated with a poor response to CSF-shunting. ¹⁸F-FDG PET could be useful in the process of selecting proper candidates for CSF-shunt surgery.

Discussion complémentaire et perspectives

Résumé des résultats de notre étude

Notre étude compare le métabolisme de 8 patients présentant une amélioration motrice à un an de la dérivation (les répondeurs (R)), à 8 patients non-répondeurs (NR). L'analyse du métabolisme est double : visuelle et semi-quantitative par région d'intérêt. Un hypométabolisme du striatum, du thalamus, et du cortex global est plus fréquemment retrouvé chez les patients NR, en particulier aucun des patients présentant initialement un hypométabolisme du striatum, du thalamus et du cortex n'est bon répondeur. L'analyse semi-quantitative confirme une diminution significative du métabolisme thalamique chez les NR ($p=0.037$), et une tendance à un hypométabolisme du striatum ($p=0.075$). L'aire sous la courbe ROC est de 0.77 pour le métabolisme thalamique, pour discriminer les R des NR.

Les résultats de notre étude : un pattern métabolique prédictif ?

Nous avons retrouvé chez les NR l'association d'un hypométabolisme cortical global, du thalamus et du striatum.

Dans la littérature, certains auteurs rapportent un hypométabolisme cortical (26, 23), alors que d'autres ne rapportent qu'un hypométabolisme du thalamus (21), faisant discuter la présence d'une MND associée en cas d'atteinte du métabolisme cortical.

Dans notre étude le suivi des patients (de minimum 1 an) n'a pas permis de caractériser une MND sous-jacente :

- I. Il n'y avait pas d'argument pour un syndrome parkinsonien (TEMP des transporteurs dopaminergiques négative notamment), pas de diagnostic lors du suivi de PSP ni d'atrophie multi systématisée. De plus la TEP ne montrait pas de pattern évocateur d'AMS ni de PSP. Cependant le diagnostic différentiel entre PSP et HPN en TEP est probablement difficile (hypométabolisme du striatum dans les deux cas, atteinte corticale frontale possible en cas d'HPN également).
- II. Les MA ne donnent pas de troubles de la marche comme dans les HPN. De plus, il n'y a pas d'hypométabolisme du striatum et du thalamus dans les MA, et l'étude des biomarqueurs du LCR de ces patients n'était pas en faveur d'une MA même si parfois le profil typique de biomarqueurs en cas de MA et HPN associé peut faire défaut.
- III. La démence lobaire fronto-temporale peut être responsable d'hypométabolisme du striatum et du thalamus, mais d'une part sur le plan clinique elle n'a pas du tout la même présentation que l'HPN et n'est pas vraiment un diagnostic différentiel et d'autre part en TEP

il existe en général un hypométabolisme asymétrique de ces structures, associé à un hypométabolisme fronto-temporal ce qui n'était pas non plus le pattern que nous retrouvions dans notre étude.

Ainsi on pourrait se demander quel est le mécanisme ou la maladie sous-jacente expliquant l'atteinte corticale diffuse :

- S'agit-il de MND associées que nous n'avons pas pu caractériser (pas de biopsie per-opératoire pour analyse histologique) ?

-S'agit-il d'un pattern de formes HPN-MA, qui serait un continuum de la même maladie comme le suggèrent certaines hypothèses scientifiques (6) ?

- S'agit-il d'un nouveau pattern métabolique décrit qui serait concordant avec le fait que l'HPN est une maladie diffuse, dont le retentissement n'est pas que sous-cortical et périventriculaire ?

D'ailleurs le thalamus présente de nombreuses connexions avec le cortex (36, 49).

Les résultats de notre étude : les biomarqueurs du LCR

Dans cette étude, le groupe répondeur (R) présentait un taux globalement plus bas de biomarqueur Tau et Beta-amyloïde que le groupe non-répondeur (NR) même si les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs, de façon similaire à certaines études (31,32).

De façon intéressante, l'analyse par régression logistique univariée évaluant l'influence de certains facteurs sur le métabolisme cérébral par région d'intérêt en analyse semi-quantitative a montré une association négative significative entre le taux de protéine Beta-amyloïde et l'activité du thalamus (coefficient linéaire à -0.00044, $p=0.04368$), et une tendance à une association négative entre la protéine Beta-amyloïde et l'activité au niveau du striatum (coefficient linéaire à -0.00032, $p=0.06366$). De même il y avait une corrélation négative entre le taux de protéine Tau et l'activité au niveau thalamus (coefficient linéaire à -0.00118, $p=0.1690$) et du striatum (coefficient linéaire à -0.00092, $p=0.1635$) même si elle n'était pas statistiquement significative. Il y aurait donc peut-être une association négative entre le taux des biomarqueurs et le métabolisme ie. que l'augmentation des biomarqueurs dans l'HPN serait liée à une diminution du métabolisme du thalamus et striatum.

Ceci est intéressant à mettre en parallèle avec le fait que les biomarqueurs sont globalement plus élevés chez les patients NR.

Utilisation de la TEP au ^{18}F -FDG

L'intérêt de la TEP dans l'HPN est probablement sous-estimé. La réalisation d'une TEP au ^{18}F -FDG lors des explorations de l'HPN pourrait avoir une double utilité : elle pourrait être utile dans la prise de

décision thérapeutique, et également faire suspecter une MND sous-jacente en cas de pattern spécifique en TEP.

La comparaison de patients atteints de PSP et d'HPN en TEP au ¹⁸F-FDG n'a jamais été publiée, il serait intéressant de comparer une série de patients PSP d'une série de patients HPN en TEP pour comparer les profils métaboliques.

Perspectives :

Ces résultats préliminaires sont encourageants, et il serait intéressant de mener une étude prospective en collaboration avec le service de neurologie et de neurochirurgie pour les confirmer. Une étude prospective permettrait d'inclure potentiellement un plus grand nombre de patients par la réalisation d'une TEP systématique avant dérivation et de s'affranchir d'un éventuel biais de sélection en cas de réalisation d'une TEP chez les patients pour qui il existe un doute diagnostique. Une étude prospective permettrait de réaliser un recueil des données plus exhaustif, avec des données objectives notamment sur la marche avant et après dérivation par l'utilisation d'échelles. Des données plus précises sur les troubles cognitifs et urinaires pourraient aussi être recueillis.

Un plus grand nombre de sujets permettrait aussi d'avoir une analyse plus fine du métabolisme cérébral en réalisant une analyse quantitative à l'échelle du voxel avec le logiciel SPM ; dans cette étude le faible nombre de sujet rendait une telle analyse peu pertinente. Cette analyse permet de comparer le métabolisme cérébral de deux sujets ou de deux groupes voxel par voxel. Les images acquises lors de la TEP sont prétraitées pour être compatible avec le logiciel SPM. Puis SPM effectue une normalisation spatiale par rapport à un atlas anatomique pour que chaque voxel corresponde à une même localisation quel que soit le sujet, permettant ensuite de faire des analyses statistiques par groupe du métabolisme cérébral quantifié par voxel.

Une approche multimodale pourrait aussi être envisagée en associant la TEP à d'autres variables cliniques, biologiques ou d'imagerie. Les résultats montrant une corrélation négative entre biomarqueurs du LCR et métabolisme cérébral étaient particulièrement intéressants, et méritent d'être approfondis.

Une approche combinant TEP et IRM en partenariat avec l'équipe de neuroradiologie permettrait de comparer des paramètres fonctionnels ou anatomiques acquis en IRM, au métabolisme cérébral.

Même si ces traceurs ne sont pas disponibles dans la pratique courante, on pourrait imaginer combiner la réalisation de TEP au ¹⁸F-FDG avec la réalisation d'une TEP avec des traceurs marqueurs de plaques amyloïdes ou de protéines tau, afin d'avoir une meilleure idée du mécanisme physiopathologique sous-jacent.

Conclusion

L'HPN est une maladie dont le traitement neurochirurgical peut améliorer considérablement les symptômes patients, notamment moteurs. Les bénéfices inconstants de la dérivation neurochirurgicale du LCR rendent la recherche de facteurs prédictifs indispensable. Notre étude suggère que la TEP au 18F-FDG réalisée en pré-thérapeutique pourrait être un facteur prédictif métabolique de la réponse à la dérivation, montrant que les patients non-répondeurs à la chirurgie présentent plus fréquemment sur l'analyse visuelle un hypométabolisme du thalamus, du striatum et du cortex global. Une approche par analyse semi-quantitative a confirmé ces résultats au niveau du thalamus et du striatum. Une étude prospective permettrait de confirmer ces résultats.

Références

1. Hakim S, Adams RD. The Special Clinical Problem of Symptomatic Hydrocephalus with Normal Cerebrospinal Fluid Pressure Observations on Cerebrospinal Fluid Hydrodynamics. :21.
2. Mori E, Ishikawa M, Kato T, Kazui H, Miyake H, Miyajima M, et al. Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Second Edition. *Neurol Med Chir(Tokyo)*. 2012;52(11):775- 809.
3. Daou B, Klinge P, Tjoumakaris S, Rosenwasser RH, Jabbour P. Revisiting secondary normal pressure hydrocephalus: does it exist? A review. *Neurosurgical Focus*. 1 sept 2016;41(3):E6.
4. Virhammar J, Laurell K, Ahlgren A, Larsson E-M. Arterial Spin-Labeling Perfusion MR Imaging Demonstrates Regional CBF Decrease in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol*. nov 2017;38(11):2081- 8.
5. Momjian S, Owler BK, Czosnyka Z, Czosnyka M, Pena A, Pickard JD. Pattern of white matter regional cerebral blood flow and autoregulation in normal pressure hydrocephalus. *Brain*. mai 2004;127(Pt 5):965- 72.
6. Silverberg GD, Mayo M, Saul T, Rubenstein E, McGuire D. Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis. *Lancet Neurol*. août 2003;2(8):506- 11.
7. Bech-Azeddine R, Høgh P, Juhler M, Gjerris F, Waldemar G. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: clinical comorbidity correlated with cerebral biopsy findings and outcome of cerebrospinal fluid shunting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 2007;78(2):157- 61.
8. Golomb J, Wisoff J, Miller D, Boksay I, Kluger A, Weiner H, et al. Alzheimer's disease comorbidity in normal pressure hydrocephalus: prevalence and shunt response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juin 2000;68(6):778- 81.
9. Hamilton R, Patel S, Lee EB, Jackson EM, Lopinto J, Arnold SE, et al. Lack of Shunt Response in Suspected Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus with Alzheimer Disease Pathology. *Ann Neurol*. oct 2010;68(4):535- 40.
10. Yasar S, Jusue-Torres I, Lu J, Robison J, Patel MA, Crain B, et al. Alzheimer's disease pathology and shunt surgery outcome in normal pressure hydrocephalus. *PLoS One [Internet]*. 7 août 2017 [cité 7 sept 2020];12(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5546572/>
11. Bech RA, Waldemar G, Gjerris F, Klinken L, Juhler M. Shunting Effects in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus; Correlation with Cerebral and Leptomeningeal Biopsy Findings. *Acta Neurochir (Wien)*. 1 juin 1999;141(6):633- 9.
12. Wu EM, El Ahmadieh TY, Kafka B, Caruso J, Aoun SG, Plitt AR, et al. Ventriculoperitoneal Shunt Outcomes of Normal Pressure Hydrocephalus: A Case Series of 116 Patients. *Cureus [Internet]*. [cité 9 sept 2020];11(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6502283/>
13. Hiraoka K, Narita W, Kikuchi H, Baba T, Kanno S, Iizuka O, et al. Amyloid deposits and response to shunt surgery in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Journal of the Neurological Sciences*. 15 sept 2015;356(1):124- 8.

14. Halperin JJ, Kurlan R, Schwalb JM, Cusimano MD, Gronseth G, Gloss D. Practice guideline: Idiopathic normal pressure hydrocephalus: Response to shunting and predictors of response: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 8 déc 2015;85(23):2063.
15. Kahlon B, Sjunnesson J, Rehncrona S. LONG-TERM OUTCOME IN PATIENTS WITH SUSPECTED NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUS. *Neurosurgery*. 1 févr 2007;60(2):327- 32.
16. Toma AK, Papadopoulos MC, Stapleton S, Kitchen ND, Watkins LD. Systematic review of the outcome of shunt surgery in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir*. 1 oct 2013;155(10):1977- 80.
17. Bådagård H, Braun M, Nilsson D, Stridh L, Virhammar J. Negative predictors of shunt surgery outcome in normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2020;141(3):219- 25.
18. Espay AJ, Prat GAD, Dwivedi AK, Rodriguez-Porcel F, Vaughan JE, Rosso M, et al. Deconstructing normal pressure hydrocephalus: Ventriculomegaly as early sign of neurodegeneration. *Annals of Neurology*. 2017;82(4):503- 13.
19. Hong YJ, Kim M-J, Jeong E, Kim J-E, Hwang J, Lee J-I, et al. Preoperative biomarkers in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus showing a favorable shunt surgery outcome. *Journal of the Neurological Sciences*. 15 avr 2018;387:21- 6.
20. McGirt MJ, Woodworth G, Coon AL, Thomas G, Williams MA, Rigamonti D. Diagnosis, Treatment, and Analysis of Long-term Outcomes in Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery*. 1 oct 2005;57(4):699- 705.
21. Townley RA, Botha H, Graff-Radford J, Boeve BF, Petersen RC, Senjem ML, et al. 18F-FDG PET-CT pattern in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *NeuroImage: Clinical*. 1 janv 2018;18:897- 902.
22. Jagust WJ, Friedland RP, Budinger TF. Positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose differentiates normal pressure hydrocephalus from Alzheimer-type dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. nov 1985;48(11):1091- 6.
23. Miyazaki K, Hanaoka K, Kaida H, Chiba Y, Ishii K. Changes in cerebral glucose metabolism caused by morphologic features of prodromal idiopathic normal pressure hydrocephalus. *EJNMMI Res [Internet]*. 16 déc 2019 [cité 5 août 2020];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6915186/>
24. Calcagni ML, Lavallo M, Mangiola A, Indovina L, Leccisotti L, De Bonis P, et al. Early evaluation of cerebral metabolic rate of glucose (CMRglu) with 18F-FDG PET/CT and clinical assessment in idiopathic normal pressure hydrocephalus (INPH) patients before and after ventricular shunt placement: preliminary experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. févr 2012;39(2):236- 41.
25. Calcagni ML, Taralli S, Mangiola A, Indovina L, Lavallo M, De Bonis P, et al. Regional Cerebral Metabolic Rate of Glucose Evaluation and Clinical Assessment in Patients With Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus Before and After Ventricular Shunt Placement: A Prospective Analysis. *Clinical Nuclear Medicine*. juin 2013;38(6):426–431.
26. Tedeschi E, Hasselbalch SG, Waldemar G, Juhler M, Høgh P, Holm S, et al. Heterogeneous cerebral glucose metabolism in normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. déc 1995;59(6):608- 15.

27. Caroli A, Frisoni GB. Quantitative evaluation of Alzheimer's disease. *Expert Rev Med Devices*. sept 2009;6(5):569- 88.
28. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*. janv 2002;15(1):273- 89.
29. Marson DC, Dymek MP, Duke LW, Harrell LE. Subscale validity of the Mattis Dementia Rating Scale. *Arch Clin Neuropsychol*. 1997;12(3):269- 75.
30. Savolainen S, Hurskainen H, Paljärvi L, Alafuzoff I, Vapalahti M. Five-Year Outcome of Normal Pressure Hydrocephalus with or Without a Shunt: Predictive Value of the Clinical Signs, Neuropsychological Evaluation and Infusion Test. *Acta Neurochir (Wien)*. 1 juin 2002;144(6):515- 23.
31. Tarnaris A, Toma AK, Chapman MD, Keir G, Kitchen ND, Watkins LD. Use of cerebrospinal fluid amyloid- β and total tau protein to predict favorable surgical outcomes in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurosurg*. 2011 Jul;115(1):145-50.
32. Jingami N, Asada-Utsugi M, Uemura K, Noto R, Takahashi M, Ozaki A, et al. Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus has a Different Cerebrospinal Fluid Biomarker Profile from Alzheimer's Disease. *JAD*. 3 mars 2015;45(1):109- 15.
33. Owler BK, Momjian S, Czosnyka Z, Czosnyka M, Péna A, Harris NG, et al. Normal Pressure Hydrocephalus and Cerebral Blood Flow: A PET Study of Baseline Values. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1 janv 2004;24(1):17- 23.
34. Tanaka A, Kimura M, Nakayama Y, Yoshinaga S, Tomonaga M. Cerebral Blood Flow and Autoregulation in Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery*. 1 juin 1997;40(6):1161- 7.
35. Utter AA, Basso MA. The basal ganglia: An overview of circuits and function. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. janv 2008;32(3):333- 42.
36. Henderson JM, Carpenter K, Cartwright H, Halliday GM. Loss of thalamic intralaminar nuclei in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease: clinical and therapeutic implications. *Brain*. juill 2000;123 (Pt 7):1410- 21.
37. Moriya M, Miyajima M, Nakajima M, Ogino I, Arai H. Impact of cerebrospinal fluid shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus on the amyloid cascade. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0119973.
38. Ishii K. PET Approaches for Diagnosis of Dementia. *American Journal of Neuroradiology*. 1 nov 2014;35(11):2030- 8.
39. Brean A, Eide PK. Prevalence of probable idiopathic normal pressure hydrocephalus in a Norwegian population. *Acta Neurol Scand* 2008; 118:48–53
40. Jaraj D., Rabiei K., Marlow T., Jensen C., Skoog I., Wikkelso C. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurology*. 2014;82(16):1449-1454.
41. Shprecher D, Schwalb J, Kurlan R. Normal pressure hydrocephalus: diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2008;8(5):371-376

42. Sakakibara R, Kanda T, Sekido T, Uchiyama T, Awa Y, Ito T, Liu Z, Yamamoto T, Yamanishi T, Yuasa T, Shirai K, Hattori T. Mechanism of bladder dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurourol Urodyn.* 2008;27(6):507-10.
43. Marmarou A, Young HF, Aygok GA, Sawauchi S, Tsuji O, Yamamoto T, Dunbar J. Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a prospective study in 151 patients. *J Neurosurg.* 2005 Jun; 102(6):987-97
44. Broadening a classic clinical triad: The hypokinetic motor disorder of normal pressure hydrocephalus also affects the hand. *Nowak DA, Topka HR Exp Neurol.* 2006 Mar; 198(1):81-7.
45. Hajime Kitagaki et al., « CSF Spaces in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Morphology and Volumetry », 1998, 8.
46. Giordan E, Palandri G, Lanzino G, Murad MH, Elder BD. Outcomes and complications of different surgical treatments for idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* 2018 Nov 1:1-13.
47. Graff-Radford, Neill R. "Alzheimer CSF biomarkers may be misleading in normal-pressure hydrocephalus." *Neurology* vol. 83,17 (2014): 1573-5.
48. Neill R. Graff-Radford et David T. Jones, « Normal Pressure Hydrocephalus », *Continuum (Minneapolis, Minn.)* 25, no 1 (2019): 165- 86.
49. Lundin, F., A. Tisell, O. Dahlqvist Leinhard, M. Tullberg, C. Wikkelso, P. Lundberg, et G. Leijon. « Reduced Thalamic N-Acetylaspartate in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Controlled 1H-Magnetic Resonance Spectroscopy Study of Frontal Deep White Matter and the Thalamus Using Absolute Quantification ». *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 82, n° 7 (2011): 772-78
50. Chang, Chia-Cheng, Hiroyuki Asada, Toshiro Mimura, et Shinichi Suzuki. « A Prospective Study of Cerebral Blood Flow and Cerebrovascular Reactivity to Acetazolamide in 162 Patients with Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus: Clinical Article ». *Journal of Neurosurgery* 111, n° 3 (2009): 610-17.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.