

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	8
1 - Contexte	9
2-Dégénérescence lobaire fronto-temporale de forme comportementale	9
a) Présentation clinico-radiologique.....	9
b) Physiopathologie.....	11
c) Critères diagnostiques	12
d) Diagnostics différentiels	14
e) Epidémiologie	14
f) Traitement.....	14
3- Hydrocéphalie chronique de l'adulte idiopathique (HCAi).....	15
a) Présentation clinique	15
b) Physiopathologie.....	17
c) Critères diagnostiques et controverses	18
d) Diagnostics différentiels	19
e) Epidémiologie	20
f) Traitement.....	21
g) Lien avec les maladies neurodégénératives	22
4- Objectifs de notre étude	23
ARTICLE.....	24
Abstract	25
Introduction	27
Materials and methods	27
Results	29
Discussion	33
Supplemental Data	35
DISCUSSION	40
BIBLIOGRAPHIE	43

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Imagerie caractéristique d'un patient atteint de DLFT (p. 10)

Figure 2 : Corrélation anatomo-clinique selon la série de Josephs et al. (p. 12)

Figure 3 : Imagerie caractéristique d'un patient atteint d'HCAi (p. 16)

Figure 4. Flow chart of iNPH prevalence measurement (p. 29)

Figure 5. Imaging features of iNPH-bv-FTLD patients (p. 31)

Figure 6. CSF A β_{42} , T-Tau and P-Tau in iNPH-bv-FTLD, bv-FTLD, and iNPH groups (p. 32)

Figure 7. Flow-chart presenting the effect of tap test and shunt on gait in patients in the iNPH-bv-FTLD and iNPH groups (p. 32)

Figure 8. Quantitative analysis of mean activity measured in basal ganglia VOI in patients who had an FDG-PET, from the iNPH-bv-FTLD and bv-FTLD groups (p. 38)

Figure 9. Longitudinal follow-up of patients treated by ventriculoperitoneal or atrial shunt (p. 39)

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Critères diagnostiques de Rascovsky traduits en français (p. 13)

Tableau 2 : Différences entre les critères diagnostiques « internationaux » et Japonais (p. 19)

Table 3. Demographical, clinical, and biological features of the bv-FTLD and Alzheimer disease populations seen in the Memory Resource and Research Centre of Nantes in 2019 (p. 35)

Table 4. Demographical and clinical features of patients in the iNPH-bv-FTLD, bv-FTLD, and iNPH groups (p. 36)

Table 5. Morphological imaging features of patients in the iNPH-bv-FTLD, bv-FTLD, and iNPH groups (p. 37)

Table 6. FDG PET and SPECT visual analysis of patients in the iNPH-bv-FTLD, bv-FTLD, and iNPH groups (p. 37)

ABREVIATIONS

AAN : American Academy of Neurology
APP : aphasies progressives primaires
APPnf : aphasie progressive primaire non fluente
APPs : aphasie progressive primaire sémantique
CHU : centre hospitalo-universitaire
CMRR : centre mémoire de ressource et de recherche
DESH: disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus
DLFT : dégénérescences lobaires fronto-temporales
DLFTc : dégénérescence lobaire fronto-temporale de forme comportementale
FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery
FUS : fused in sarcoma
GRN : granuline
HCAi : hydrocéphalie chronique de l'adulte idiopathique
HMPAO : hexa-méthyl-propyl-amineoxime
IRM : imagerie par résonance magnétique
JS-NPH : Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus
LCS : liquide cébrospinal
MA : maladie d'Alzheimer
MAPT : microtubule associated protein tau
MCL : maladie à corps de Lewy
MP : maladie de Parkinson
PSP : paralysie supra-nucléaire progressive
RT-QuIC : Real-time quaking-induced conversion
SCB : syndrome cortico-basal
SLA : sclérose latérale amyotrophique
TDM : tomodensitométrie
TDP-43 : TAR DNA-binding protein 43
TEP : tomographie par émission de positons

INTRODUCTION

1 - Contexte

J'ai choisi de faire un internat de neurologie avec d'emblée une forte curiosité intellectuelle pour les maladies neurodégénératives. Celles-ci peuvent se révéler cliniquement de bien des façons, fréquemment par la survenue de troubles cognitifs. C'est pour approfondir mes connaissances sur les sciences cognitives médicales que je me suis rapproché du centre mémoire de ressource et de recherche (CMRR) de Nantes, en quête d'un sujet de thèse. Dans le cadre du suivi de patients porteurs d'une dégénérescence lobaire fronto-temporale de forme comportementale (DLFTc), les docteurs Boutoleau-Bretonnière et Courtemanche avaient identifié plusieurs cas d'hydrocéphalie chronique de l'adulte idiopathique (HCAi). Il a été décidé que mon travail de thèse consisterait à tester l'hypothèse d'un lien entre ces pathologies a priori sans rapport.

2-Dégénérescence lobaire fronto-temporale de forme comportementale

Les dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT) constituent un groupe de maladies neurodégénératives qui peuvent se révéler par les différents syndromes suivants : la DLFTc (traitée dans cette thèse), les aphasies progressives primaires (APP) sémantique (APPs) ou non fluente (APPnf), et les syndromes de paralysie supra-nucléaire progressive (PSP) ou cortico-basal (SCB). La sclérose latérale amyotrophique (SLA), maladie apparentée aux DLFT, sera également évoquée mais non traitée dans cette thèse.

a) Présentation clinico-radiologique

Historiquement, la première description s'apparentant à un cas de DLFTc remonte à 1892 ; le neuropsychiatre Arnold Pick rapporte en effet le cas d'un homme de 71 ans qui présente une altération cognitive progressive associée à des épisodes d'agressivité. L'analyse autopsique permet à Pick de décrire une atrophie cérébrale asymétrique prédominant au lobe temporal gauche (1).

Une modification progressive, et de début insidieux, du comportement et de la personnalité caractérise les patients atteints de DLFTc (2). La présentation clinique est bien synthétisée dans les critères diagnostiques en vigueur, dits de Rascovsky (3), en six points :

- on retrouve chez ces patients une désinhibition responsable de comportements socialement inappropriés ou encore d'actions impulsives, l'ensemble pouvant conduire le patient à commettre des actes juridiquement répréhensibles, à se mettre en danger ou à perdre de l'argent.
- Une hyperoralité est fréquemment retrouvée avec des prises alimentaires compulsives, une augmentation de l'appétence pour le sucré et l'alcool, le tout pouvant être responsable d'une prise de poids.

- Il existe de manière concomitante une apathie, les patients manifestent de moins en moins d'intérêt pour leurs activités habituelles (hobbies, travail), pour les relations sociales ou encore pour leur hygiène.
- La perte d'intérêt relationnel s'accompagne généralement d'une perte d'empathie et d'un émoussement affectif ce qui peut générer du ressentiment de la part des proches.
- Des stéréotypies peuvent aussi survenir. Il s'agit de mouvements simples (stéréotypies gestuelles), de séquences verbales (propos stéréotypés, idées fixes), ou de rituels compulsifs plus complexes.
- Un syndrome dysexécutif est enfin fréquemment retrouvé lors de l'évaluation neuropsychologique. Il est classiquement associé à une préservation relative de la mémoire épisodique et des fonctions visuo-spatiales

Les patients sont généralement anosognosiques et la plainte émane de l'entourage.

Selon ces mêmes critères de Rascovsky, le diagnostic est conforté par l'imagerie cérébrale. L'imagerie morphologique (idéalement IRM) permet de mettre en évidence chez ces patients une atrophie qui concerne volontiers le lobe préfrontal, dans ses parties médiale, dorsolatérale et orbitale, ainsi que le lobe temporal antérieur, le gyrus cingulaire antérieur, la partie antérieure de l'insula, le striatum (4,5). L'IRM permet également d'éliminer un diagnostic différentiel non neurodégénératif. Lorsque l'atrophie n'est pas visible en imagerie morphologique, il est possible d'orienter le patient vers une imagerie métabolique (TEP/scintigraphie à l'HMPAO), qui montre de façon plus précoce un hypométabolisme/une hypoperfusion dans ces mêmes régions cérébrales (5) (figure 1).

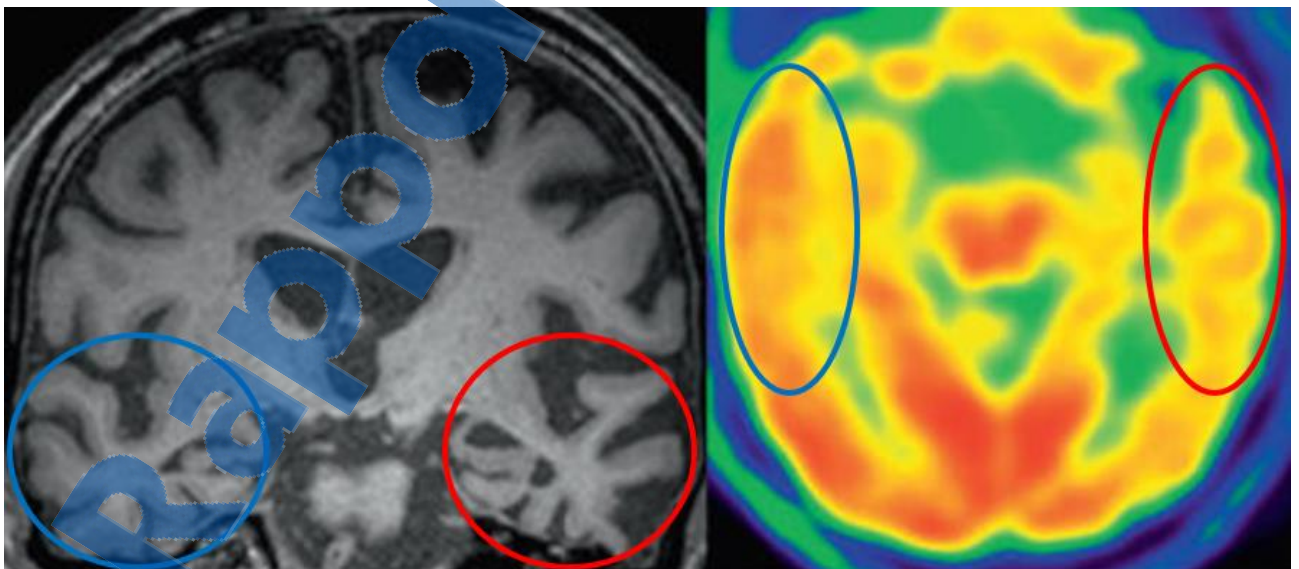


Figure 1 : Imagerie caractéristique d'un patient atteint de DLFT, d'après Ferrer Soler et al. (6). De gauche à droite : l'IRM (coupe coronale séquence T1) rapporte une atrophie asymétrique fronto-temporale gauche ; la TEP (coupe axiale) rapporte un hypométabolisme temporel gauche. Le lobe temporal le plus pathologique est entouré en rouge.

L'évolution est marquée par une aggravation des symptômes déjà présents, plus ou moins associée à l'apparition de nouveaux. Ces nouveaux symptômes correspondent globalement aux possibles chevauchements qui peuvent exister avec les autres syndromes du spectre des DLFT-SLA. Ainsi, les patients peuvent développer d'autres altérations cognitives, tels que des troubles du langage (APP), mais aussi des symptômes moteurs, en lien avec une atteinte des premiers et deuxième motoneurons (propre à la SLA) (7), ou rentrant dans le cadre d'un syndrome parkinsonien atypique (syndrome PSP et SCB) (8). Cette dégradation symptomatique se répercute sur les capacités fonctionnelles, une revue de 2013 montrant que l'autonomie des patients DLFTc est plus impactée encore que chez les patients porteurs d'une maladie d'Alzheimer (MA) ou d'APP (9). Le fardeau des aidants est également plus important dans la DLFTc comparée aux APP (10) ou à la MA (11), Guger et al. (10), ainsi que Boutoleau-Brettonnière et al. (12), montrant que ce retentissement est corrélé aux symptômes comportementaux. Enfin le pronostic vital est globalement comparable à celui de la MA, avec un décès qui intervient après un suivi médian de 6,5 (13) à 9,5 ans (14) selon les études.

b) Physiopathologie

Sur le plan neuropathologique sont observées une perte neuronale associée à une gliose, éléments classiques des maladies neurodégénératives, dans les mêmes régions qui apparaissent pathologiques en imagerie. Il existe donc une mort neuronale ciblée progressive, dont le mécanisme n'est pas identifié, et qui explique les symptômes. A titre d'exemple, il a été proposé que l'apathie soit notamment liée à la perte neuronale dans les régions préfrontales dorsolatérale, orbitofrontale et cingulaire antérieure, ainsi que dans le striatum (putamen), alors que la désinhibition serait plutôt associée à l'atteinte des structures temporales internes (amygdale et hippocampe) et du striatum (noyau acumbens) (15).

Un élément important est l'hétérogénéité des protéinopathies associées à la perte neuronale. Les dernières décennies ont permis de préciser la composition protéique principale des inclusions anormales identifiées dans les cellules survivantes (16). Josephs et al. (17), dans une revue de 2011, ainsi que Perry et al. (18), dans une étude de 2017, rapportent chez environ 250 patients DLFTc au total l'identification systématique de la composante protéique principale de ces inclusions et montrent que dans environ la moitié des cas il s'agit de la protéine Tau, dans l'autre moitié de la protéine TDP-43, et plus rarement de la protéine FUS. L'anomalie protéique sous-jacente peut être en lien avec le profil symptomatique, un exemple fort étant celui des patients qui développent une maladie du motoneurone associée (SLA) chez qui on retrouve quasiment 100% d'inclusion TDP-43 positives (17) (figure 2). Un autre élément essentiel pour comprendre la physiopathologie de la DLFTc est la mise en évidence d'anomalies génétiques fréquemment associées. Il existe en effet une part importante des cas de DLFTc dans lesquels on retrouve la notion d'une histoire familiale : Rohrer et al. ont ainsi montré en 2009 sur une cohorte de 74 patients DLFTc que 58% d'entre eux avait au moins un cas de trouble cognitif sévère parmi leurs apparentés et que 20% avait une histoire familiale fortement évocatrice d'une transmission autosomique dominante (19). Les gènes les plus fréquemment en cause sont *C9orf72* (responsable d'une protéinopathie TDP-43), *GRN* (qui code pour la protéine progranuline, protéinopathie TDP-43) et *MAPT* (qui code pour la protéine Tau, protéinopathie Tau) (20).

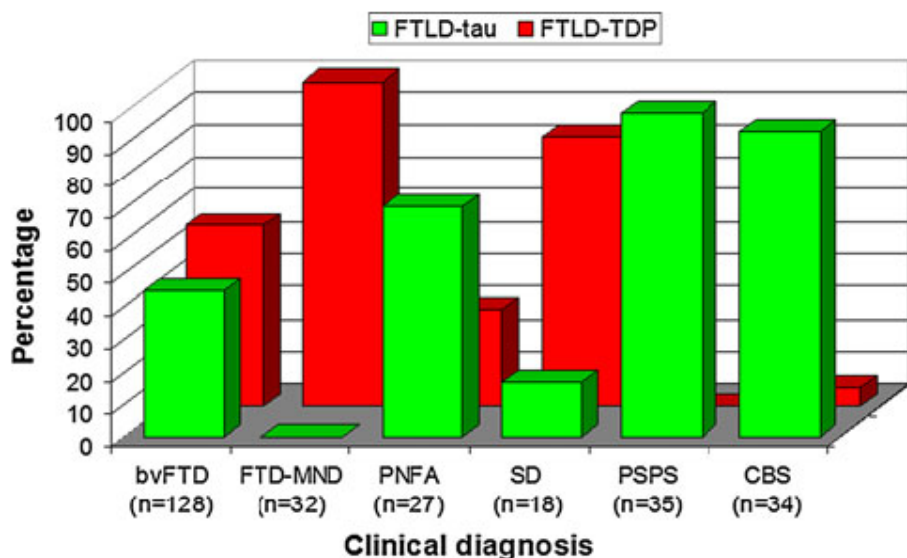


Figure 2 : Corrélation anatomo-clinique selon la série de Josefs et al. (21). La DLFTc (« bvFTD ») apparaît comme étant le syndrome le plus hétérogène au plan neuropathologique (40% de pathologie Tau, 50% de TDP-43). A l'inverse, la DLFTc-SLA (« FTD-MND ») correspond à une pathologie TDP-43 dans quasiment 100% des cas.

A l'heure actuelle, il n'y a pas de théorie physiopathologique uniciste permettant de lier ces différentes observations, ce qui fait donc de la DLFTc un syndrome correspondant à une sous-entité du groupe hétérogène des DLFT. Il existe tout de même des pistes qui permettront peut-être un jour d'expliquer la vulnérabilité spécifique des régions fronto-temporales à ces différents processus pathologiques : c'est le cas notamment de la mise en évidence par Kim et al. en 2012 de deux sous-types de neurones (Von Economo et « fork cells ») comme cibles spécifiques du phénomène dégénératif dans la partie antérieure de l'insula de patients porteurs d'une forme précoce de DLFTc (22).

c) Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques actuels ont été proposés en 2011 par Rascovsky et al.. Ils ont été élaborés à partir d'un échantillon de 137 patients avec diagnostic anatomopathologique de DLFT confirmé. Leur sensibilité est nettement supérieure (86% de diagnostics « possibles ») aux anciens critères de 1998 (53%)(3). Selon ces nouveaux critères, les patients sont classés entre diagnostics « possible » (au moins 3 critères cliniques sur 6), « probable » (diagnostic possible + retentissement fonctionnel + diagnostic conforté par l'imagerie) ou « avec pathologie définie » (diagnostic possible + test génétique positif ou preuve histopathologique) (tableau 1).

1. Pathologie neurodégénérative : Le critère suivant doit être présent
A. Détérioration progressive du comportement et/ou de la cognition sur la base du suivi ou de l'interrogatoire (rapport d'un informant fiable)
2. Variant comportemental de DFT possible : Trois des symptômes comportementaux/cognitifs (A-F) doivent être présents. Ces symptômes doivent être persistants ou récurrents, plutôt qu'isolés ou rares
A. Désinhibition comportementale précoce ^a
Comportement social inapproprié
Perte des convenances ou de politesse
Actes impulsifs, irréfléchis, voire imprudents
B. Apathie/Inertie précoce ^a
Apathie
Inertie
C. Perte de sympathie ou d'empathie précoce ^a
Réponse diminuée aux besoins et sentiments des autres personnes
Baisse de l'intérêt social, altération des relations interpersonnelles, émoussement affectif
D. Comportement persévératif, stéréotypé ou compulsif/obsessionnel précoce ^a
Mouvements répétitifs simples
Comportements complexes compulsifs ou ritualisés
Stéréotypies verbales
E. Hyperoralité et changement des habitudes alimentaires ^a
Modifications des préférences alimentaires
Gloutonnerie, consommation aggravée d'alcool ou de cigarettes
Hyperoralité (exploration orale, consommation d'objets non comestibles)
F. Profil neuropsychologique (tous les symptômes suivants doivent être présents)
Déficit dans les tests exécutifs
Préservation relative de la mémoire épisodique
Préservation relative des fonctions visuospatiales
3. Variant comportemental de DFT probable : Tous les critères suivants doivent être présents
A. Remplit les critères de variant comportemental de DFT possible
B. Présence d'un déclin fonctionnel significatif (rapport de l'informant ou sur la base d'échelles cliniques de syndrome démentiel ou d'activités de vie quotidienne)
C. Résultats d'imagerie compatibles avec le diagnostic de variant comportemental de DFT (un des critères suivants doit être présent)
Atrophie frontale et/ou temporale antérieure en IRM ou scanner
Hypoperfusion ou hypométabolisme frontal et/ou temporal antérieur en SPECT ou TEP
4. Variant comportemental de DFT avec pathologie de DLFT définie : Le critère A et soit le critère B ou C doivent être présents
A. Remplit les critères de variant comportemental de DFT possible ou probable
B. Preuve histopathologique de DLFT par biopsie cérébrale ou examen post mortem
C. Présence d'une mutation génétique pathogène
5. Variant comportemental de DFT exclu : Les critères A et B doivent être négatifs pour tout diagnostic de variant comportemental de DFT. Le critère C peut être positif dans le cadre d'un diagnostic de variant comportemental de DFT possible, mais doit être négatif dans le cadre d'un diagnostic de variant comportemental de DFT probable
A. Le profil des troubles est mieux expliqué par une autre pathologie non neurodégénérative du système nerveux ou une autre affection médicale
B. Les altérations comportementales sont mieux expliquées par un diagnostic psychiatrique
C. Biomarqueurs fortement indicatifs de maladie d'Alzheimer ou d'autres pathologies neurodégénératives

Tableau 1 : Critères diagnostiques de Rascovsky traduits en français (23)

d) Diagnostics différentiels

L'un des pièges majeurs dans la démarche diagnostic de DLFTc réside dans le fait de ne pas se méprendre avec un diagnostic différentiel :

- une première notion est celle de phénocopie qui désigne des patients qui remplissent les critères de diagnostic « possible » de DLFTc mais dont les symptômes n'évoluent pas. Les hypothèses proposées pour expliquer les phénocopies sont celles d'un trouble psychiatrique ou d'un trouble du spectre autistique pour Hornberger et al. (24), ou encore d'un phénomène dégénératif très peu évolutif pour Kipps et al. (25). Les éléments aidant dans la distinction entre une DLFTc ou une phénocopie sont : des anomalies en imagerie morphologique ou métabolique, une atteinte des capacités fonctionnelles (activités de vie courante), les antécédents familiaux et/ou une anomalie sur les gènes impliqués dans les DLFTc (*C9orf72* notamment) (26).
- Parmi les diagnostics psychiatriques pouvant partiellement mimer une DLFTc, et qui participent ainsi à l'errance diagnostique initiale de ces patients, peuvent être cités le trouble bipolaire, la schizophrénie et la dépression (2).
- Les symptômes d'autres maladies neurodégénératives peuvent également être confondus avec ceux de la DLFTc. C'est le cas de la MA qui se présente parfois sous une forme frontale (27). Certains symptômes permettent de distinguer DLFTc et MA frontale, par exemple l'hyperoralité plutôt propre à la DLFTc (28) ou encore l'atteinte franche de la mémoire épisodique et des fonctions visuo-spatiales évocatrice de MA, mais c'est avant tout le dosage dans le liquide cérébro-spinal (LCS) des biomarqueurs de la MA qui permet de trancher. En effet, dans la MA, on mesure une baisse du ratio protéique $A\beta$ -42/ $A\beta$ -40 associée à une augmentation des formes totale et phosphorylée de la protéine Tau. Dans la DLFTc, le profil de ces biomarqueurs n'est pas altéré (29).

e) Epidémiologie

La DLFTc est une entité qui est rare puisque sa prévalence a récemment été estimée à 10/100 000 pour les 55-70 ans par Coyle-Gilchrist et al. à partir d'un échantillon d'habitants du Royaume-Uni, avec un âge médian au diagnostic à 63 ans (30). Malgré cela, c'est un diagnostic auquel il faut penser chez les patients jeunes puisqu'on estime notamment qu'elle est la 2 à 3^{ème} cause de trouble cognitif sévère chez les moins de 65 ans, derrière la MA (31,32).

f) Traitement

Comme pour les autres maladies neurodégénératives, il n'existe malheureusement pas de traitement curatif. Les pistes de recherche thérapeutiques actuelles s'attachent principalement à prévenir l'agrégation des protéines TDP-43 et Tau qui représentent les anomalies moléculaires les plus souvent liées à la DLFTc (33). Plusieurs essais cliniques de phase II se sont avérés négatifs, d'autres études sont actuellement en cours, notamment dans les formes génétiques ; on peut par exemple citer les études INFRONT-3, qui correspond à la phase 3 de l'évaluation d'un anticorps monoclonal (A001) qui vise à restaurer le taux de la protéine progranuline diminué par les mutations *GRN*, et FOCUS-C9, qui teste en phase 1b/2a

un oligonucléotide anti-sens (WVE-004) qui dégrade les ARNm anormaux issus des mutations *C9Orf72*.

Le principal volet de la prise en charge de ces patients est donc actuellement symptomatique. L'accompagnement des aidants et l'adaptation de l'environnement du patient sont les éléments essentiels de cette prise en charge. Certaines molécules peuvent aussi être utilisées, elles ont en fait obtenu leur autorisation de mise sur le marché dans d'autres pathologies et ont été introduites dans la DLFTc par analogie symptomatique, avec plus ou moins de rationnel physiopathologique. Mais le niveau de preuve de l'efficacité est faible car les études portent souvent sur peu de patients, sans groupe contrôle (34). Parmi ces traitements, on trouve les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine qui sont utilisés pour diminuer les troubles comportementaux ; on peut notamment citer la trazodone qui a montré une amélioration de plusieurs symptômes (désinhibition, hyperoralité et dépression) à l'issue d'un essai contrôlé randomisé (35) et qui bénéficie actuellement d'une autorisation temporaire d'utilisation. Les antipsychotiques sont également utilisés en cas de troubles comportementaux sévères, mais leur balance bénéfices/risques doit être bien pesée car ils sont particulièrement pourvoyeurs d'effets secondaires chez ces patients (syndrome parkinsonien et mortalité augmentée) (34).

3- Hydrocéphalie chronique de l'adulte idiopathique (HCAi)

a) Présentation clinique

La première description de cas d'HCAi en tant que pathologie à part entière est attribuée à Hakim et Adams en 1965. Ils étudient alors 6 patients (3 étant en fait atteints d'hydrocéphalies secondaires), ce qui leur permet de décrire la triade symptomatique (trouble de la marche, troubles cognitifs et troubles urinaires) s'améliorant avec la dérivation du LCS (36).

Les symptômes en lien avec l'HCAi s'installent classiquement de manière progressive avec au premier plan des troubles de la marche. Ceux-ci se caractérisent par une marche lente, émaillée de moments de blocage/hésitation (« freezing »), avec un polygone de sustentation élargi ainsi qu'une longueur et une hauteur de pas diminuées ; le demi-tour est exécuté de manière pathologique en étant nettement décomposé. La marche est également instable, responsable de chutes (37). Des troubles cognitifs sont souvent présents, le bilan neuropsychologique met en évidence une altération des fonctions exécutives associée à un ralentissement psychomoteur, une apathie, des troubles attentionnels ainsi que mnésiques (portant sur la récupération) (38). Enfin, ces patients présentent fréquemment des troubles urinaires, peu spécifiques, à type d'hyperactivité du détrusor avec urgenturie, pollakiurie et fuites urinaires (39).

L'imagerie cérébrale morphologique (IRM ou TDM) est essentielle pour poser le diagnostic. Elle montre une hydrocéphalie communicante, ainsi qu'un élargissement de certains espaces sous-arachnoïdiens (scissure sylvienne, sillon cingulaire, ou encore dilatation focale de sillons corticaux), qui s'avèrent disproportionnés par rapport à la trophicité cérébrale. La dilatation des ventricules latéraux est confirmée par la mesure de l'index d'Evans ($> 0,3$) qui correspond au rapport entre le diamètre interne maximal des cornes frontales et le diamètre interne maximal crânien bipariétal. L'hydrocéphalie est responsable d'une fermeture de l'angle calleux ($< \text{ou} = 90^\circ$) et d'un élargissement des cornes temporales au niveau des ventricules latéraux, ainsi que d'une perte de la concavité des parois du 3^{ème} ventricule. Contrastant avec ces dilatations excessives, les sillons de la convexité supérieure et de partie médiane du cerveau, ainsi que les espaces sous-arachnoïdiens au contact, sont classiquement fermés. La co-existence de ces espaces intracrâniens « dilatés » et « fermés » a été désigné sous le terme « disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus » (DESH) par la Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus (JS-NPH) à l'occasion de la 2^{ème} édition de ses recommandations sur l'HCA (40) (figure 3). Enfin, il existe souvent des anomalies périventriculaires (41), en hypersignal FLAIR à l'IRM et en hypodensité au TDM (voir « Physiopathologie »).

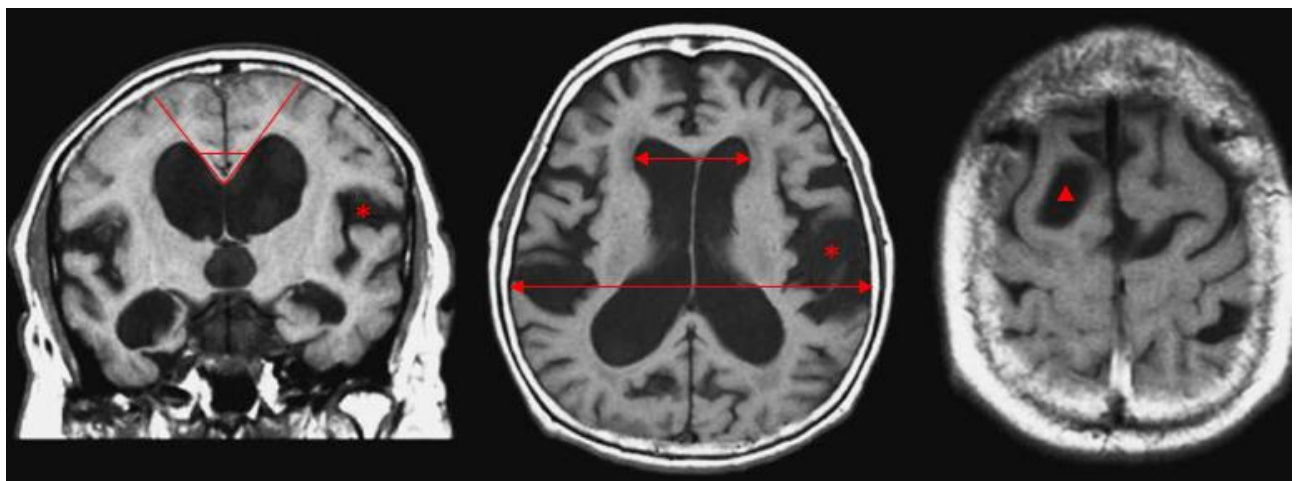


Figure 3 : Imagerie caractéristique d'un patient atteint d'HCAi, d'après Mori et al. (40). Coupes IRM T1 avec de gauche à droite : coupe coronale rapportant la dilatation des scissures sylviennes (astérisque rouge pour la scissure gauche) avec rétrécissement de l'angle calleux (mesure en rouge) et effacement des sillons médians et du vertex ; coupe transversale rapportant une hydrocéphalie avec mesure de l'index d'Evans à 0,32 (doubles flèches rouges) ; coupe transversale avec dilatations focales de certains sillons du vertex (triangle rouge pour l'un hémisphérique droit).

En pratique clinique il est difficile de bien différencier l'HCAi de ses nombreux diagnostics différentiels (voir « Diagnostics différentiels ») du fait de la fréquence élevée et de l'origine multifactorielle des symptômes de la triade chez les sujets âgés (ex : troubles urinaires et hypertrophie bénigne de prostate, troubles de la marche et atteinte de l'appareil locomoteur, etc.), mais aussi du fait de l'hydrocéphalie passive en lien avec une atrophie cérébrale plus fréquente avec l'avancée en l'âge. Il est alors intéressant de suivre les recommandations japonaises actualisées (42) qui soulignent l'apport diagnostique et pronostique d'une ponction lombaire associée à un test de drainage du LCS ou un test de perfusion. Le test de perfusion permet notamment de mesurer la résistance à l'écoulement du LCS, bien documentée chez les patients HCAi, tandis que le test de drainage prend la forme d'une série de ponctions lombaires déplétives qui permet dans un premier temps : 1) de s'assurer de la normalité de composition du LCS avec les analyses standards (cytologie et biochimie), 2) de confirmer si besoin la normalité apparente de la pression intrathécale, 3) d'évaluer l'effet de la soustraction de LCS sur les symptômes (marche ++) et 4) de vérifier la négativité des biomarqueurs de la MA (voir « Diagnostics différentiels »).

Les symptômes de ces patients s'aggravent au cours du temps en l'absence d'intervention thérapeutique. Un exemple est donné par le travail d'Andrén et al. qui exploitent les données d'une période durant laquelle 33 patients atteints d'HCAi ont vu la date de leur chirurgie de dérivation repoussée d'au moins 6 mois du fait de problématiques économique-administratives, et qui constatent une nette aggravation de l'ensemble des symptômes sur les 6 mois, une part de cette aggravation étant irréversible malgré l'intervention thérapeutique (43). En termes de survie, une autre étude menée par Andrén et al. a comparé environ 1000 patients HCAi avec 5000 contrôles en Suède, sur une médiane de suivi de 6 ans, et rapportent une sur-mortalité avec un hazard-ratio à 1,8, les analyses en sous-groupe suggérant que les patients répondeurs à la dérivation permanente du LCS pourraient perdre ce sur-risque (44).

b) Physiopathologie

Si l'on examine le cerveau des patients souffrant d'HCAi, l'analyse post-mortem des tissus ne rapporte pas de lésion spécifique qui permettrait d'éclairer les mécanismes physiopathologiques sous-jacents. Les notions de fibrose méningée/arachnoïdienne et de gliose périventriculaire sont décrites mais sans comparaison avec des sujets contrôles (45–47). Ce qui semble principalement ressortir de ces études neuropathologiques est l'identification fréquente de comorbidités pouvant participer à la symptomatologie, avec au premier plan des lésions micro-vasculaires ou neurodégénératives. Les lésions de type MA sont les plus souvent décrites (46,48).

Ce sont avant tout les données de l'imagerie et de la ponction lombaire qui ont permis d'avancer sur la compréhension des mécanismes pathologiques en jeu. Un élément central apparaît être l'altération du cycle du LCS (49) avec une tendance au reflux dans les ventricules, un défaut d'accès à l'interstitium cérébral ainsi qu'aux voies d'élimination (notamment via l'altération de la circulation glymphatique (50)) ; ces phénomènes expliquent bien l'excès de LCS « mal-circulant » qui se traduit mécaniquement par des espaces dilatés (ex : ventricules latéraux) et d'autres contraintes (ex : sillons du vertex), et moléculairement par l'appauvrissement du LCS en certaines protéines de l'interstitium comme les peptides A β

(51). Les facteurs de risque cardio-vasculaires, plus fréquents chez les patients porteurs d'HCAi (52), ainsi que les troubles du sommeil (particulièrement l'apnée obstructive) (53) participent à ces perturbations de l'homéostasie du LCS par des mécanismes de rigidité artérielle et d'élévation des pressions veineuses respectivement. Associée à ces altérations de la dynamique du LCS, la souffrance des régions périventriculaires semble également au premier plan (49) ; les analyses IRM révèlent des altérations de la substance blanche, non seulement en termes de composition (passage trans-épendymaire de LCS) mais aussi de structure, et les études basées sur l'imagerie fonctionnelle rapportent un hypométabolisme des noyaux gris centraux (54,55). Ainsi, il est proposé que les troubles de la marche soient le résultat de l'atteinte de la substance blanche (sous-corticale frontale, du corps calleux et de la capsule interne) mais aussi de l'atteinte des noyaux gris centraux (49) ; les troubles cognitifs corrélerent eux avec les atteintes structurales de la substance blanche frontale périventriculaire (56). Enfin, il est également rapporté une souffrance cérébrale globale (neuro-inflammation (57) et augmentation de la chaîne légère des neurofilaments dans le LCS (58)) et un dysfonctionnement de la substance grise qui peuvent aussi expliquer en partie les symptômes.

De nouvelles pistes de recherche viendront peut-être de la génétique à l'avenir. En effet, Huovinen et al. ont étudié en 2016 une cohorte de 375 patients finlandais dérivés et ont identifié un ou plusieurs apparentés ayant au moins deux des trois symptômes de la triade pour 11% des patients, ou ayant une dérivation du LCS pour 5% (59). Comme le propose les auteurs, ces résultats pourraient être expliqués par de vrais cas familiaux d'HCA, mais le chiffre de 11% peut aussi simplement refléter le manque de spécificité des symptômes de la triade (voir « Diagnostics différentiels »). Quant au 5% d'apparentés dérivés (74 ans d'âge moyen), est-ce simplement le reflet d'une prévalence élevée de l'HCAi (voir « Epidémiologie ») associée à un recours au soin plus facile pour les familles sensibilisées à ce trouble ? Un élément en faveur de l'hypothèse familial réside à l'inverse dans le fait que les groupes HCA « sporadique » et « familiale » de l'étude ne sont pas parfaitement homogènes, avec notamment une dérivation plus tardive en moyenne de 3 ans dans le groupe HCA « familiale ».

c) Critères diagnostiques et controverses

Il n'existe à ce jour pas de « gold standard » pour le diagnostic de l'HCAi étant donné qu'aucune lésion spécifique n'a pu être identifiée et que le mécanisme pathologique n'est pas encore bien élucidé. Toutefois, la JS-NPH, dans une 3^{ème} édition traduite en anglais en 2021 (42), ainsi qu'un groupe d'experts états-uniens et européens, sous le terme d'« international guidelines » (Relkin et al., 2005) (60), proposent des recommandations de prise en charge diagnostique, dans l'espoir d'identifier sous le terme d'HCAi un groupe de patients le plus homogène possible. Selon les « international guidelines », il est possible de classer les patients en trois catégories en fonction de la probabilité que ceux-ci soient effectivement porteurs d'HCAi : probable (troubles de la marche associés à des troubles cognitifs et/ou urinaires, hydrocéphalie communicante non expliquée par l'atrophie cérébrale et pression d'ouverture du LCS normale), possible (certains éléments cliniques ou radiologiques mais sans un tableau complet et/ou avec un diagnostic différentiel non exclu) ou improbable. Les critères diagnostiques « internationaux » et japonais s'appuient sur des éléments similaires mais avec des différences notables dans le détail des critères cliniques et radiologiques (61), le

point d'écart le plus important étant que les japonais reconnaissent l'amélioration symptomatique due à la dérivation du LCS comme un fort argument diagnostique ; à l'inverse, les « internationale guidelines » différencient les démarches diagnostiques et thérapeutiques, considérant qu'il existe des patients non-répondeurs (du fait de comorbidités notamment) chez qui l'absence d'amélioration sous dérivation ne doit pas modifier les considérations diagnostiques initiales (tableau 2).

	Critères « internationaux » (2011)	Critères Japonais (2021)
<i>Clinique</i>	-Au moins 2 symptômes de la triade dont les troubles de la marche - > 40 ans	-au moins 1 symptôme de la triade - > 60 ans
<i>Radiologie</i>	-Fermeture de l'angle calleux, lésions de substance blanche périventriculaire, vide de flux en IRM (acqueduc de sylvius)	-DESH ++
<i>Dérivation du LCS</i>	-Pas de valeur diagnostique	-Diagnostic de certitude si efficace

Tableau 2 : Différences entre les critères diagnostiques « internationaux » et Japonais

La difficulté à élaborer des critères diagnostiques de certitude, la non-spécificité des symptômes, ainsi que la fréquence des comorbidités cérébrales, conduisent certains auteurs à remettre en doute la majorité des diagnostics d'HCAi faits en pratique clinique, comme Espay et al. (62) qui proposent que la plupart des cas sont en fait une présentation particulière d'un phénomène neurodégénératif sous-jacent, voire à interroger l'existence même de cette entité (63).

d) Diagnostics différentiels

L'absence de diagnostic de certitude implique la nécessité d'exclure les diagnostics différentiels avant de retenir celui d'HCAi :

- il convient dans un premier temps de rechercher une cause d'hydrocéphalie secondaire qui peut être consécutive à une hémorragie méningée, un traumatisme crânien, une néoplasie intra-crânienne ou encore une méningite. Cette entité est intéressante à distinguer car le pronostic du geste de dérivation est considéré meilleur que dans le cadre de l'HCAi (64).

- L'atteinte cérébrale micro-vasculaire est l'un des diagnostics différentiels majeurs du fait de sa fréquence importante, du large recouvrement symptomatique (troubles de la marche équivalents, mais aussi troubles cognitifs et urinaires), des anomalies radiologiques partagées (leucopathie périventriculaire) et des facteurs étiologiques communs avec l'HCAi (les facteurs de risque cardiovasculaires).
- Viennent ensuite les maladies neurodégénératives qui donnent un tableau d'autant plus trompeur que l'atrophie cérébrale dont elles sont responsables peut entraîner une hydrocéphalie, mais par dilatation passive des ventricules. Rentrant dans ce cadre, la maladie à corps de Lewy (MCL) associe troubles cognitifs et troubles de la marche du syndrome parkinsonien typique. La fluctuation des troubles cognitifs, l'atteinte des membres supérieurs par les troubles moteurs et leur dopa-sensibilité sont des arguments en faveur de la MCL.
- Le syndrome de PSP et le SCB sont également responsables de troubles cognitifs avec des troubles de la marche qui s'intègrent cette fois-ci dans un syndrome parkinsonien atypique. La mise en évidence d'une paralysie de l'élévation du regard est très en faveur d'un syndrome de PSP.
- Comme discuté dans le chapitre précédent (voir « Présentation clinique » de la partie « DLFTc »), la DLFTc peut associer aux troubles cognitivo-comportementaux caractéristiques des troubles de la marche s'intégrant aussi dans un syndrome parkinsonien atypique. Dans cette situation, c'est notamment le profil des troubles comportementaux qui peut aider à trancher, les anomalies en lien avec l'HCAi étant l'apathie et l'anxiété au premier plan (65,66), tandis que la DLFTc est associée de manière spécifique à des troubles de type persévération ou hyperoralité (28).
- Enfin, la MA est également un diagnostic différentiel régulièrement évoqué. En effet, des troubles de la marche peuvent apparaître chez ces patients. Ici un des éléments perturbant la démarche diagnostique est notamment le fait que les biomarqueurs du LCS, utilisés en pratique clinique pour identifier la pathologie de type Alzheimer sous-jacente, sont modifiés par les troubles de circulation du LCS liés à l'HCAi (67) ; leur dosage reste cependant recommandé par la JS-NPH (42).

Pour toutes les maladies neurodégénératives sus-citées, l'imagerie morphologique/fonctionnelle peut apporter de forts éléments diagnostiques en identifiant des zones d'atrophie/hypométabolisme-hypoperfusion focales témoignant du processus dégénératif ciblé.

e) Epidémiologie

En utilisant les « international guidelines », Adersson et al. ont récemment estimé la prévalence de l'HCAi à 3,7% chez les plus de 65 ans dans une cohorte de plus de 600 suédois tirés au sort, cette prévalence atteignant 8,9% chez les sujets de plus de 80 ans (68). Les estimations menées à partir des données des hôpitaux sont généralement beaucoup plus basses, comme dans cette étude récente d'Alvi et al. réalisée aux Etats-Unis qui rapporte une prévalence de 0,18% chez les patients de plus de 60 ans, avec une forte disparité de prise en charge selon les établissements (69). Ces chiffres s'avèrent cohérents avec une revue de la littérature de 2015 qui retrouve une prévalence de 1,3% chez les plus de 65 ans (études prospectives sur des cohortes hors système de soin) qui contraste fortement avec le nombre de

prises en charge chirurgicales documentées dans les données de soin et amènent les auteurs à conclure que l'HCAi est « extrêmement sous-diagnostiquée » (70). La prévalence de l'HCAi reste malgré tout un sujet très débattu, sa symptomatologie peu spécifique pouvant conduire aussi bien à un sur qu'un sous-diagnostic. Les études, qui se basent sur des populations sources souvent très différentes (bases de données de santé vs cohortes ad hoc), participent à ce flou. Un élément important qui fait par contre l'unanimité est l'augmentation de la prévalence avec l'âge, reconnu comme le facteur de risque principal de l'HCAi.

f) Traitement

Depuis les observations initiales de Hakim et Adams, la prise en charge de l'HCAi n'a pas fondamentalement évolué sur son principe. En effet, le traitement considéré efficace résulte en une dérivation du LCS de l'espace sous-arachnoïdien vers un espace extra-méningé. Pour ce faire, 3 méthodes de dérivation (ventriculo-péritonéale, ventriculo-atriale ou lombo-péritonéale) ont récemment été jugées équivalentes en termes de bénéfices/risques lors d'une revue de la littérature de 2018 (71). Dans sa revue de 2015, l'American Academy of Neurology (AAN) rapporte que la dérivation pourrait être efficace chez 83% (critères objectifs d'évaluation de la marche) à 96% (critères subjectifs) des patients préalablement bien sélectionnés (72), tandis que la JS-NPH précise, dans sa revue de 2021 (42), que cette amélioration symptomatique concerne en premier lieu les troubles de la marche, puis de la cognition, et enfin urinaires dans une moindre mesure.

Le bénéfice apporté à ces patients par la dérivation permanente du LCS est discuté à plusieurs niveaux. Etant donné que ses effets n'ont jamais été soumis à un essai randomisé en double aveugle, certains auteurs mettent en garde sur le fait que l'amélioration décrite pourrait uniquement être due à l'effet placebo de la chirurgie (63). Mais même chez les auteurs convaincus de l'intérêt de la dérivation du LCS, le constat est qu'il existe des patients répondeurs et d'autres non-répondeurs (60), le problème étant que la chirurgie est pourvoyeuse d'effets indésirables substantiels (environ 11% d'effets indésirables graves selon la revue de 2015 de l'AAN (72)) ; ces effets indésirables sont principalement le syndrome d'hyperdrainage responsable de céphalées voire d'hématome sous-dural et qui nécessite un réglage de la valve, la dysfonction mécanique de la dérivation (ex : obstruction) qui peut entraîner un ré-intervention, ou encore l'infection du site opératoire qui implique de retirer le matériel contaminé. Un important effort de recherche est donc fait pour identifier les paramètres qui permettraient de distinguer en amont les répondeurs des non-répondeurs. En croisant les résultats des revues récentes de l'AAN (2015) (72) et de la JS-NPH (2021) (42), l'élément fort pour identifier un futur patient répondeur apparaît être l'amélioration symptomatique sous dérivation transitoire du LCS (forte valeur prédictive positive), notamment dans le cadre de ponctions lombaires déplétives, même si, à l'inverse, un résultat négatif ne permet pas de préjuger du caractère répondeur ou non (très mauvaise valeur prédictive négative). Sont également en faveur d'une meilleure réponse à la dérivation, mais sans que leur valeur dans l'arbre décisionnel ne soit bien établie, les paramètres suivants : une élévation de la résistance à l'écoulement du LCS mesurée dans le cadre d'un test de perfusion, une perte de la réactivité de la perfusion cérébrale à l'acétazolamide évaluée en scintigraphie de perfusion, ou encore une élévation de la pression de base ou pulsatile lors d'un monitoring de la pression intracrânienne (méthode plus invasive qui n'est pas recommandé en première

intention). Enfin, sont plutôt associés à une moins bonne réponse à la dérivation, mais toujours sans valeur bien définie dans la décision thérapeutique, un dosage des biomarqueurs du LCS en faveur d'une pathologie de type Alzheimer (augmentation de Tau phosphorylée) ou d'une mort neuronale accélérée (augmentation de Tau totale ou de la chaîne légère des neurofilaments notamment).

Concernant le pronostic à moyen et long terme des patients dérivés, l'AAN suggère que l'efficacité pourrait chuter assez rapidement avec moins de la moitié des patients rapportant une amélioration des trois symptômes de la triade à 18 mois (72), tandis que la JS-NPH est plus optimiste en rapportant une amélioration persistante du score de Rankin modifié chez 70% des patients à 2 voire jusqu'à 6 ans de suivi. La JS-NPH précise que c'est principalement l'existence de comorbidités qui va déterminer ce bénéfice à long terme de la dérivation (42) ; l'étude rétrospective de Nakajima et al. sur une quarantaine de patients dérivés va justement dans ce sens en rapportant un seuil de Tau phosphorylée dans le LCS (30pg/mL) en-dessous duquel la grande majorité des patients bénéficient à long terme de la chirurgie, tandis que les patients au-dessus du seuil (en faveur d'une MA sous-jacente) présentent pour moitié d'entre eux une dégradation à 3 ans (73).

g) Lien avec les maladies neurodégénératives

Le lien entre l'HCAi et la MA est aujourd'hui bien reconnu et repose sur plusieurs observations. La principale d'entre elles est la fréquente mise en évidence de lésions de type MA chez les patients ayant reçu un diagnostic d'HCAi. En effet, deux études de 2011(48) et 2012(46) rapportent l'examen autopsique d'une vingtaine de patients HCAi au total, de 70 à 95 ans, et montrent que 95% d'entre eux sont porteurs de plaques séniles ; on peut citer en comparaison les travaux de Braak H. et E. qui ont estimé à partir d'une série autopsique de plus de 2500 patients non sélectionnés que ces mêmes plaques séniles sont trouvées chez 45% et 75% des patients de 70-75 ans et 85-90 ans respectivement (74). De nombreuses études rapportent quant à elles l'analyse des biopsies cérébrales prélevées au moment de la chirurgie de dérivation, les résultats sont assez variables allant de 25% (75) à 70% (76) des patients qui présentent des plaques séniles, mais sans groupe contrôle. Enfin quelques études plus récentes rapportent des résultats de TEP-amyloïde chez ces patients, dont une étude contrôlée qui compare trois groupes (HCAi, MA et contrôles) de 10 patients chacun et rapporte un profil qui tend vers celui des patients MA chez 50% des patients HCAi, tandis que les 50% restants s'apparentent plutôt aux contrôles (77). Un deuxième élément rapprochant les deux pathologies est la mise en évidence de troubles cognitifs de type MA chez certains patients HCAi (38), ainsi que le fait que, malgré la dérivation du LCS, près de la moitié des patients répondeurs évoluent vers des troubles cognitifs sévères au terme d'un suivi médian de 5 ans, une MA étant alors diagnostiquée dans plus d'un cas sur trois (études de Koivisto et al. à partir de plus de 150 patients répondeurs) (78). Pour finir, d'autres observations communes aux deux entités, cette fois-ci plutôt d'ordre physiopathologique, complètent ce lien avec notamment des anomalies de l'homéostasie du LCS (altération de la circulation glymphatique (79) ou de la production du LCS (80)), ou encore la présence en excès d'oligomères de la protéine A β dans le LCS (81).

Plus récemment (2021), une étude de Sakurai et al.(82) est venue proposer un lien entre HCAi et synucléinopathie. Les auteurs rapportent, de manière surprenante, le diagnostic

de maladie de Parkinson (MP) ou de MCL pour 40% des 80 patients HCAi chez qui 10 ans de suivi rétrospectif était disponible, le diagnostic s'appuyant notamment sur la technologie RT-QuIC, qui permet de détecter l'alpha-synucléine pathologique dans le LCS, chez près de la moitié de ces patients.

Enfin, avec moins d'éléments que pour la MA ou la MP/MCL, certains travaux suggèrent également un lien entre HCAi et DLFTc, particulièrement autour de l'expansion pathologique du gène *C9orf72*, anomalie génétique la plus fréquente dans la DLFTc. C'est principalement le cas de 2 études de Korhonen et al. avec premièrement un case report de 2017 d'un patient DLFTc confirmé (expansion *C9orf72*) qui développe une HCAi répondant à la dérivation au cours de son suivi (83), et deuxièmement avec un travail portant sur 2 groupes (possible HCAi et contrôle) de plus de 400 individus chacun qui rapporte une expansion *C9orf72* dans 1,6% des cas d'HCAi tandis qu'aucune n'est identifiée dans le groupe contrôle (84). Une dernière observation étonnante a été faite dans l'étude de Kämäläinen et al. (85) dans laquelle les biomarqueurs de la MA ont été dosés dans le LCS d'une cohorte de 40 patients porteurs d'une expansion *C9orf72* et souffrant d'une DLFT ou d'une SLA : 25% de ces patients, tous diagnostiqués DLFTc sauf un ayant une SLA, présentent un niveau abaissé d'Aβ-42 sans augmentation parallèle de tau totale ou phosphorylée ; les auteurs expliquent ce résultat par une probable, bien qu'inattendue, co-pathologie Alzheimer chez ces patients, mais une autre hypothèse serait celle d'une anomalie de l'homéostasie du LCS, semblable à ce qui se passe dans l'HCAi, sachant qu'aucune donnée d'imagerie cérébrale n'est mentionnée et que seule une autopsie a pu être réalisée rapportant une neuropathologie TDP-43 isolée.

4- Objectifs de notre étude

Devant le lien qui semble exister entre certaines maladies neurodégénératives et l'HCAi, ainsi que l'identification de plusieurs cas d'HCAi parmi les patients DLFTc suivis au CHU de Nantes, l'objectif de notre étude était de tester l'existence d'un éventuel lien entre DLFTc et HCAi. Pour ce faire, nous avons entrepris de comparer rétrospectivement la prévalence de l'HCAi entre les patients atteints de MA et de DLFTc qui ont été vus en consultation au CMRR de Nantes entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2019. Dans un deuxième temps, nous avons souhaité préciser le phénotype des patients porteurs du double diagnostic, ainsi que notre expérience thérapeutique en vie réelle, en les comparant avec des groupes équivalents de patients atteints uniquement d'HCAi ou de DLFTc.

ARTICLE

Idiopathic normal pressure hydrocephalus and frontotemporal dementia: an unexpected association

Adrien de Guilhem de Lataillade,^{1,3,8} Claire Boutoleau-Bretonnière,^{1,2,3} Jesus Aguilar-Garcia,⁴
Amandine Pallardy,⁵ Edith Bigot-Corbel,^{6,8} Vincent Roualdes,⁷ Julie Leroy,³ Philippe
Damier^{1,3,8†} and Hélène Pouclet-Courtemanche^{1,2,3†}

Abstract

Idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) has a complex multifactorial pathogenesis likely linked to neurodegeneration.

Here we compare the prevalence of iNPH in two groups of patients, one with behavioural variant of frontotemporal lobar degeneration (bv-FTLD) (n = 69) and the other with Alzheimer disease (n = 178), before describing more precisely the phenotype of patients with the association of iNPH and bv-FTLD (iNPH-bv-FTLD).

We report that the prevalence of iNPH was far higher in the group of patients with bv-FTLD than in the group of patients with Alzheimer disease (7.25% and 1.1%, respectively, $P = 0.02$). We show that iNPH-bv-FTLD patients share common clinical and para-clinical features of both iNPH and bv-FTLD patients, including CSF shunting efficacy in real life experience.

Overall, our results suggest a link between iNPH and bv-FTLD and should encourage neurologists to look for iNPH in their bv-FTLD patients in the event of gait disturbances; the benefit/risk balance could indeed be in favour of shunt surgery for selected patients with this newly described entity.

Author affiliations:

¹ INSERM, CHU Nantes, CIC 1413, Nantes, France

² CHU Nantes, Memory Resource and Research Centre of Nantes, Nantes, France

³ CHU Nantes, Department of Neurology, Nantes, France

⁴ CHU Nantes, Department of Neuroradiology, Nantes, France

⁵ CHU Nantes, Department of Nuclear Medicine, Nantes, France

⁶ CHU Nantes, Laboratory of Biochemistry, Nantes, France

⁷ CHU Nantes, Department of Neurosurgery, Nantes, France

⁸ Nantes University, Nantes, France

†These authors contributed equally to this work.

Running title: Hydrocephalus & frontotemporal dementia

Keywords: behavioural variant of frontotemporal lobar degeneration; Alzheimer disease; idiopathic normal pressure hydrocephalus

Abbreviations:

AD = Alzheimer disease

ALS = amyotrophic lateral sclerosis

bv-FTLD = behavioural variant of frontotemporal lobar degeneration

CGI-C = Clinical Global Impression of Change

DESH = disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus

FAB = Frontal Assessment Battery

FDG-PET = 18-F-fluorodeoxyglucose PET

iNPH = idiopathic normal pressure hydrocephalus

IQR25-75 = interquartile range

HMPAO-SPECT = hexa-methyl-propyl-amineoxime-single photon emission computed tomography

LP = lumbar puncture

MMSE = mini-mental state examination

MoCA = Montreal Cognitive Assessment

MRRCN = Memory Resource and Research Centre of Nantes

P-Tau = phosphorylated Tau^{181P}

VOI = volume of interest

SPECT = single photon emission computed tomography

T-Tau = total Tau

VAS = ventriculoatrial shunt

VPS = ventriculoperitoneal shunt

Introduction

Idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) is a progressive neurological syndrome characterized by gait impairment, cognitive disturbances, and urinary symptoms, associated with a disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus (DESH) (42,86). This is a frequent condition since the prevalence could exceed 3% beyond 65 years old and is near 10% in the elderly (68). Invasive treatment, i.e. lumboperitoneal, ventriculoatrial (VAS) or ventriculoperitoneal shunt (VPS), is indicated after a complete assessment of the benefit/risk balance.

The idiopathic origin of iNPH is debated. Some authors have recently postulated that most iNPH cases are actually a consequence of a neurodegenerative process (62), mainly Alzheimer disease (48,78). The frequent deterioration of cognition observed during the follow-up of iNPH patients, even after shunt surgery (78,87), supports such a view. To our knowledge, the association with the behavioural variant of frontotemporal lobar degeneration (bv-FTLD) has previously been reported in only one case report (83).

In the present study, we investigated the prevalence of iNPH in our yearly database of Alzheimer disease and bv-FTLD patients. In a second step, we described clinical, morphological, and functional imaging and biological features of iNPH associated with bv-FTLD.

Materials and methods

Assessment of iNPH prevalence

Patients

Patients with probable Alzheimer disease with amnesic presentation defined following the 2011 NIA-AA criteria (88) and patients with possible or probable bv-FTLD defined by the 2011 Rascovsky's criteria (3), seen between 1 January and 31 December 2019 in the MRRCN (Memory Resource and Research Centre of Nantes), were included. Patients with a history of head trauma with parenchymal consequences, clinical stroke, meningitis or subarachnoid haemorrhage, ≥ 4 lacunar infarcts, cerebral amyloid angiopathy, alcoholism, an association with Lewy body disease or Parkinson disease were excluded. All patients underwent a standardized evaluation including clinical examination, neuropsychological assessment and brain imaging (MRI or CT scan). When needed for diagnosis, patients had functional imaging [18-F-fluorodeoxyglucose PET (FDG-PET) or hexa-methyl-propyl-amineoxime-single photon emission computed tomography (HMPAO-SPECT)] and lumbar puncture (LP). Data were harvested from the care software of MRRCN. All data was collected with informed consent of patients under institutional board approval.

Idiopathic normal pressure hydrocephalus diagnosis

Clinical symptoms and brain imaging data were analysed by two neurologists (HPC and ADGDL). The diagnosis was based on the American-European guidelines (except for the criterion of CSF opening pressure) (60). We required the gait or balance impairment to have a marked impact on daily life.

Investigation of idiopathic normal pressure hydrocephalus associated with frontotemporal dementia

Patients

We included all the patients with the association of iNPH and bv-FTLD (iNPH-bv-FTLD patients) seen in 2019 and 2020 at the MRRCN. In addition, we included an equal number of

consecutive patients with bv-FTLD (with no criteria for iNPH) and iNPH patients (with the same diagnostic criteria as above and no criteria for Alzheimer disease or bv-FTLD) seen during this same 2019-2020 period to obtain comparable samples.

Clinical and neuropsychological assessments

All selected patients had a complete thorough examination, including clinical, neurological, and neuropsychological evaluations. When indicated (probable iNPH diagnosis, no contra-indication for LP or shunting), a tap test with three subtractive LPs (40 mL) were performed on three successive days. In order to evaluate clinical improvement, patients were assessed, before and the day after the third LP, for walking by a physiotherapist [the improvement was measured with the CGI-C (Clinical Global Impression of Change), in which scores range from 1 (very much improved) to 4 (no change), from a video-recorded gait examination (assessment of stride length and height, balance, swing, walking cadence and stride numbers) on a 10-meter round-trip], and for cognition [MMSE (Mini-Mental State Examination), MoCA (Montreal Cognitive Assessment) and FAB (Frontal Assessment Battery)]. In the case of a shunt, the CGI-C for walking was assessed 1 to 3 months after the surgery.

Imaging analyses

All patients had MRI, except for three iNPH patients who had CT scan. In the iNPH-bv-FTLD and bv-FTLD groups, most patients also had FDG-PET or hexa-methyl-propyl-amineoxime-SPECT. An analysis, blinded to clinical features, of morphological and functional imaging was made by a radiologist (JA) and a nuclear physician (AP), respectively. For functional imaging, a visual/qualitative analysis was firstly done combining SPECT and PET data, then a quantitative comparison of the mean activity of the volume of interest (VOI) was made from PET imaging only; all these analyses were realized after cerebellar normalisation.

Cerebrospinal fluid analysis

Cerebrospinal fluid (CSF) was collected according to our standardized procedure (see supplemental data). CSF A β ₄₀, A β ₄₂, total Tau (T-tau) and phosphorylated Tau^{181P} (P-Tau) were measured using a commercially available sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (INNOTEST; Fujirebio Europe NV, Gent, Belgium) according to the manufacturer's instructions. To compare measures made at different periods, the CSF biomarker levels were expressed relative to the cut-offs applied at the moment of the collection.

Statistical analysis

Qualitative variables were expressed as frequencies and percentages. Quantitative variables were expressed as median, interquartile range (IQR₂₅₋₇₅) or mean, standard deviation. In the first part of the study, Fisher's exact test was used for qualitative variables and Student's test was used for quantitative variables. In the second part of the study, the three groups of patients were compared using Fisher's exact test for qualitative variables, and Kruskal-Wallis' then Dunn's tests for quantitative variables. Comparisons of quantitative variables between two groups were performed using the Mann-Whitney test. Outliers were excluded if identified by Grubb's test. Statistical testing was done at the two-tailed α level of 0.05. Data were analysed using BiostaTGV (<https://biostatgv.sentiweb.fr/>) and GraphPad Prism.

Results

Prevalence of iNPH is higher among bv-FTLD than Alzheimer disease patients

In 2019, 75 patients with bv-FTLD and 222 with Alzheimer disease were seen in MRRCN. After the application of exclusion criteria, 69 patients with bv-FTLD and 178 with Alzheimer disease were compared for iNPH prevalence (Fig. 4). The diagnosis of bv-FTLD was quoted as possible for 11 (15.9%), probable for 54 (78.3%), and genetically confirmed for four patients (5.8%; three with a *C9Orf72* expansion, and one with a *GRN* mutation). Two bv-FTLD patients (2.9%) had amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Alzheimer disease patients were significantly older (73.1 ± 8.3) than bv-FTLD patients (65.7 ± 8.3) ($P < 0.0001$). MMSE at diagnosis was similar in the two groups (23.0 ± 4.3 and 21.9 ± 5.3) (Supplemental data, table 3). Clinical and radiological criteria for iNPH were met in five (7.25%) bv-FTLD patients and two (1.1%) Alzheimer disease patients ($P = 0.02$) (Fig. 4). No patient among the 44 excluded Alzheimer disease subjects met the iNPH diagnostic criteria.

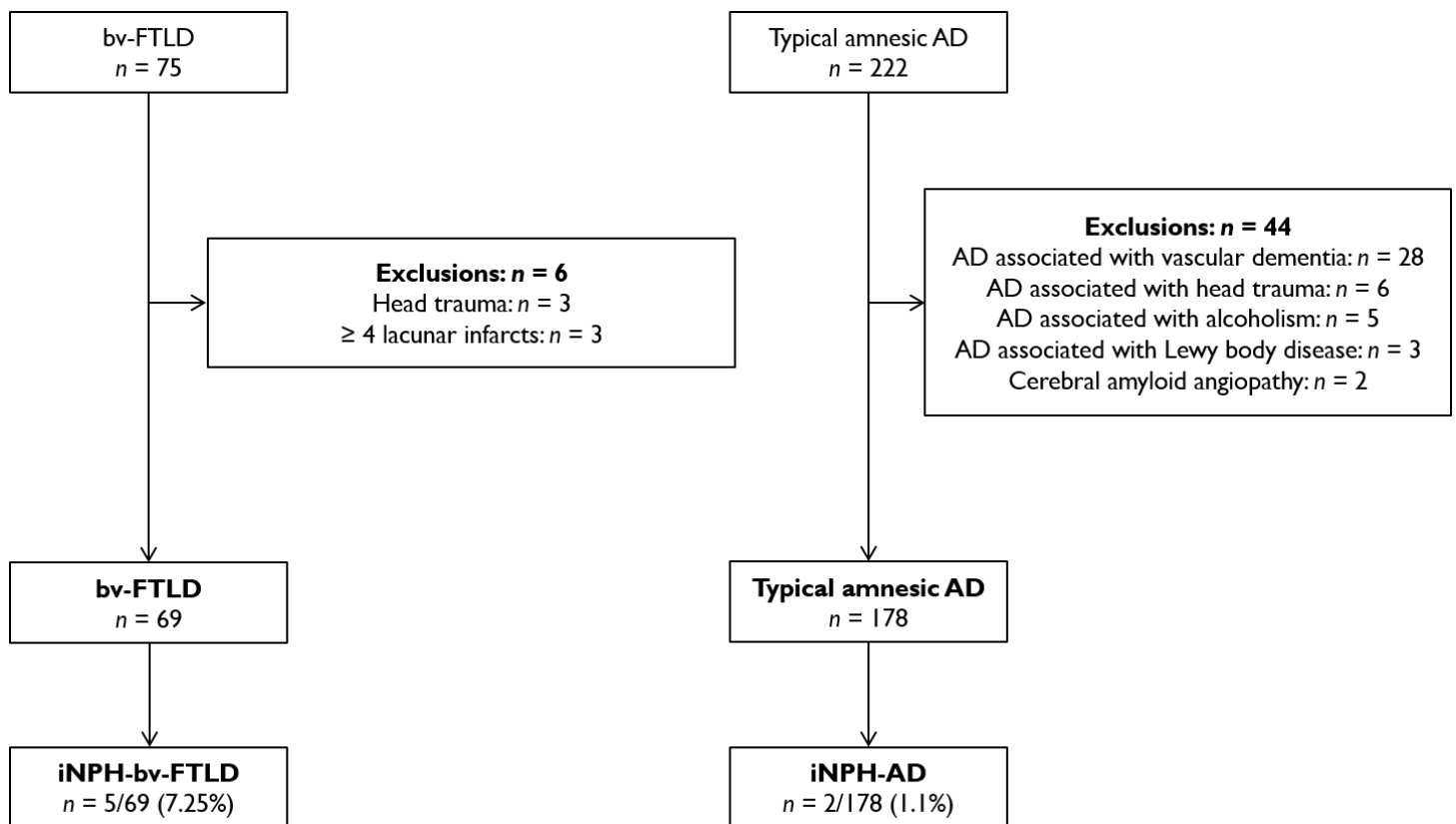


Figure 4. Flow chart of iNPH prevalence measurement. iNPH was diagnosed in 5 (7.25%) of the 69 bv-FTLD patients and in 2 (1.1%) of the 178 Alzheimer disease (AD) patients seen in 2019 ($P = 0.02$).

Clinical, imaging, and biological features of iNPH associated with bv-FTLD

Nine patients meeting the diagnostic criteria for both iNPH and bv-FTLD were seen in 2019 (five) and 2020 (four) at the MRRCN and were compared to nine bv-FTLD and nine iNPH patients (Supplemental data, table 4).

iNPH-bv-FTLD patients compared to iNPH and bv-FTLD patients

iNPH-bv-FTLD patients differed from iNPH patients solely in terms of their cognitive profile. In the iNPH group, some patients met one or two of Raskovsky's clinical criteria but none had perseverations and only one had hyperorality (Supplemental data, table 4).

iNPH-bv-FTLD patients differed from bv-FTLD patients in terms of MRI features. In the latter group, only dilated Sylvian fissures and enlargement of the temporal horns were observed (Fig. 5A and B, table 5 in supplemental data). Gait or balance impairment was not observed among bv-FTLD patients, and sphincter disorder was observed in only one bv-FTLD patient (Supplemental data, table 4).

Frontotemporal atrophy or hypometabolism was observed in most iNPH-bv-FTLD and bv-FTLD patients, but were also found in some iNPH patients (Fig. 5A and C, tables 5 and 6 in supplemental data).

Deep brain region hypometabolism in iNPH-bv-FTLD patients

Combining SPECT and PET qualitative analyses, severe periventricular hypoperfusion/metabolism was observed more frequently in the iNPH-bv-FTLD group than in the bv-FTLD group (75% and 11.1%, respectively, $P = 0.02$); basal ganglia hypoperfusion/metabolism was observed in all iNPH-bv-FTLD patients but in only half (55.5%) of the bv-FTLD patients (ns, $P = 0.08$) (Supplemental data, table 6). Data from iNPH patients were too sparse (only four patients) to allow statistical comparison, but 50% and 75% of them showed severe periventricular and basal ganglia hypoperfusion/metabolism, respectively. Quantitative analyses of PET imaging data showed that basal ganglia mean activity was indeed significantly lower in the iNPH-bv-FTLD group compared to the bv-FTLD group, ($P < 0.05$ for all basal ganglia VOIs; for right caudate and putamen, $P = 0.05$) (Fig. 5H and I, Fig. 8 in supplemental data).

CSF abnormalities in iNPH-bv-FTLD patients

CSF A β ₄₂, T-Tau and P-Tau were significantly lower in the iNPH-bv-FTLD group than in the bv-FTLD group ($P = 0.0012$, 0.03 and 0.02, respectively) (Fig. 6). No patient had an Alzheimer disease CSF biomarkers profile.

Tap test and CSF derivation improved gait disturbances in iNPH-bv-FTLD patients

In the iNPH-bv-FTLD and iNPH groups, tap test led to an improvement of gait disturbance: in six out of seven patients (85.7%) and seven out of nine patients (77.8%), respectively (Fig. 7). The level of improvement measured with the CGI-C was similar in both groups (median CGI-C = 2, range 1-4) (Supplemental data, table 4).

Five iNPH-bv-FTLD patients had shunt surgery (four VPS and one VAS): walking had improved in all patients at the three-month post-surgery evaluation (median CGI-C = 2, range 1-4). One patient had a ventriculocisternostomy without any improvement (Fig. 7). Median follow-up of the five patients was 16 months; one had functional worsening, mainly because of cognitive decline 22 months after surgery, the other four patients were still benefitting from their shunt surgery at 3-, 5-, 16-, and 24-month follow-up examinations (Supplemental data, Fig. 9).

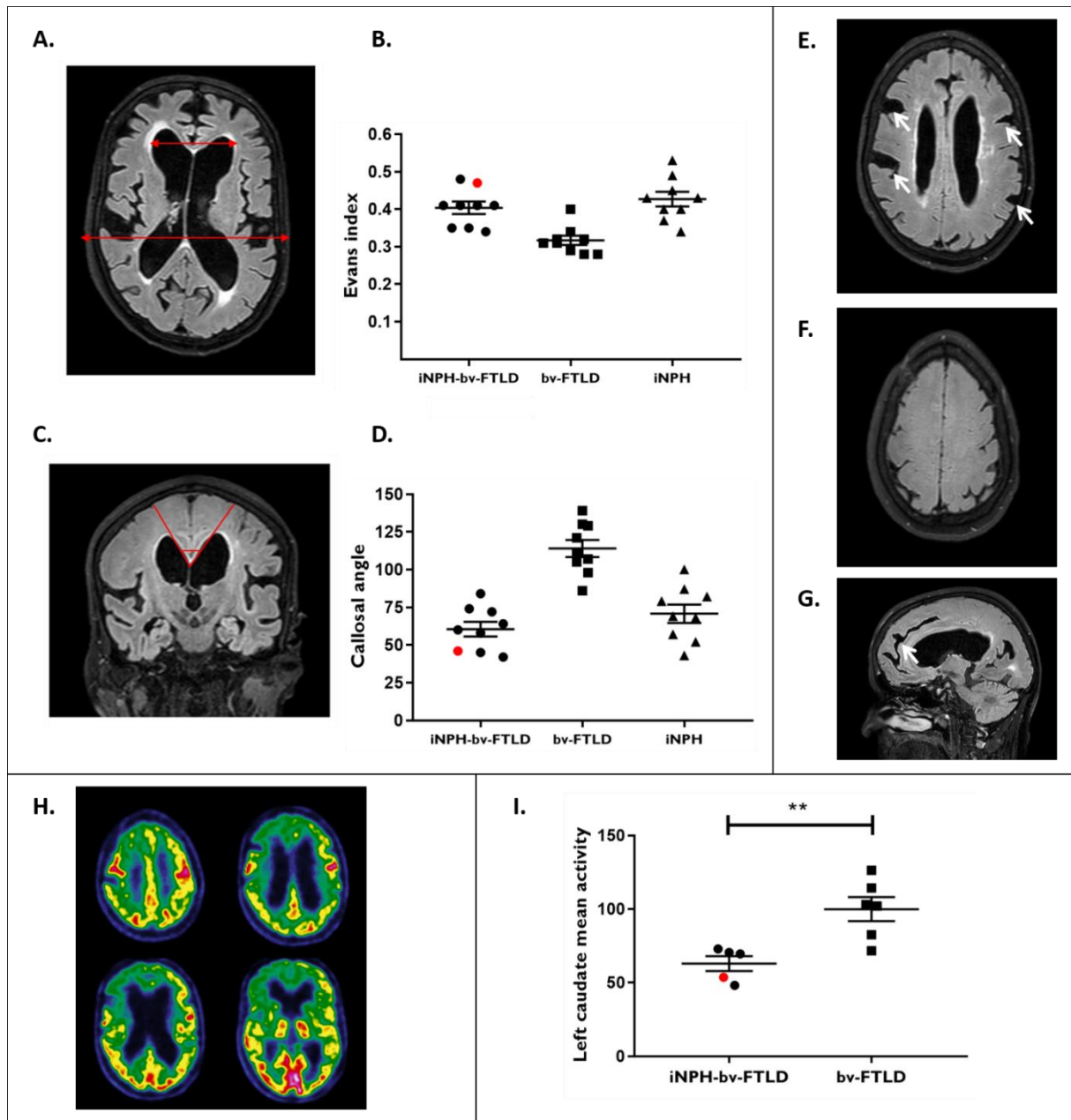


Figure 5. Imaging features of iNPH-bv-FTLD patients

(A) Axial T2-FLAIR MR image of an iNPH-bv-FTLD patient, showing frontotemporal asymmetrical atrophy, with a right predominance, and ventriculomegaly with two segments (red arrows) used to calculate the Evans index. (B) Evans index for all patients of the three groups. (C) Coronal T2-FLAIR MR image of the same patient, showing a sharp callosal angle (red lines) and a convexity of the third ventricular walls. (D) Callosal angle (degrees) for all patients of the 3 groups. (E, F, G) Other T2-FLAIR MR images of the same iNPH-bv-FTLD patient: focal dilated sulci (E, arrows), tight superior sulci at the convexity (F), cingulate sulcus sign (G, arrow). (H) FDG-PET images of the same patient, showing a diffuse hypometabolism of the subcortical and striatal structures that might be secondary to the iNPH, although the anterior and right predominance could be in favour of the association with bv-FTLD. (I) As an example of basal ganglia hypometabolism, quantification of mean left caudate activity is shown for patients who had FDG-PET imaging. The values are normalized to the mean value of the bv-FTLD group. **: $P < 0.01$. On each graph, the red symbol corresponds to the quantitative value of the illustrative patient.

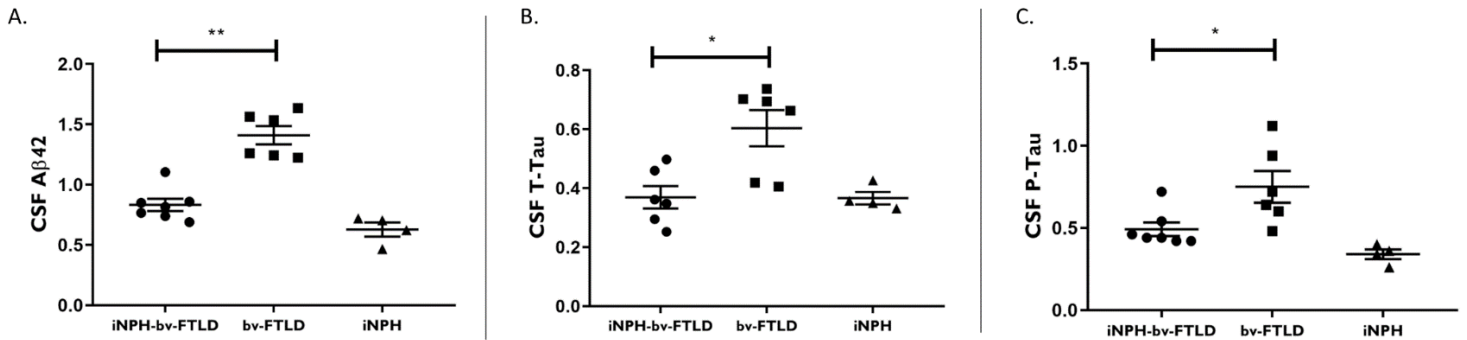


Figure 6. CSF A β ₄₂ (A), T-Tau (B) and P-Tau (C) in iNPH-bv-FTLD ($n = 7/9$), bv-FTLD ($n = 6/9$), and iNPH ($n = 4/9$) groups. To compare measures made at different periods, the CSF biomarker levels were expressed relative to the cut-offs applied at the moment of the collection. One T-Tau value from the iNPH-bv-FTLD group was excluded as it was identified as an outlier.

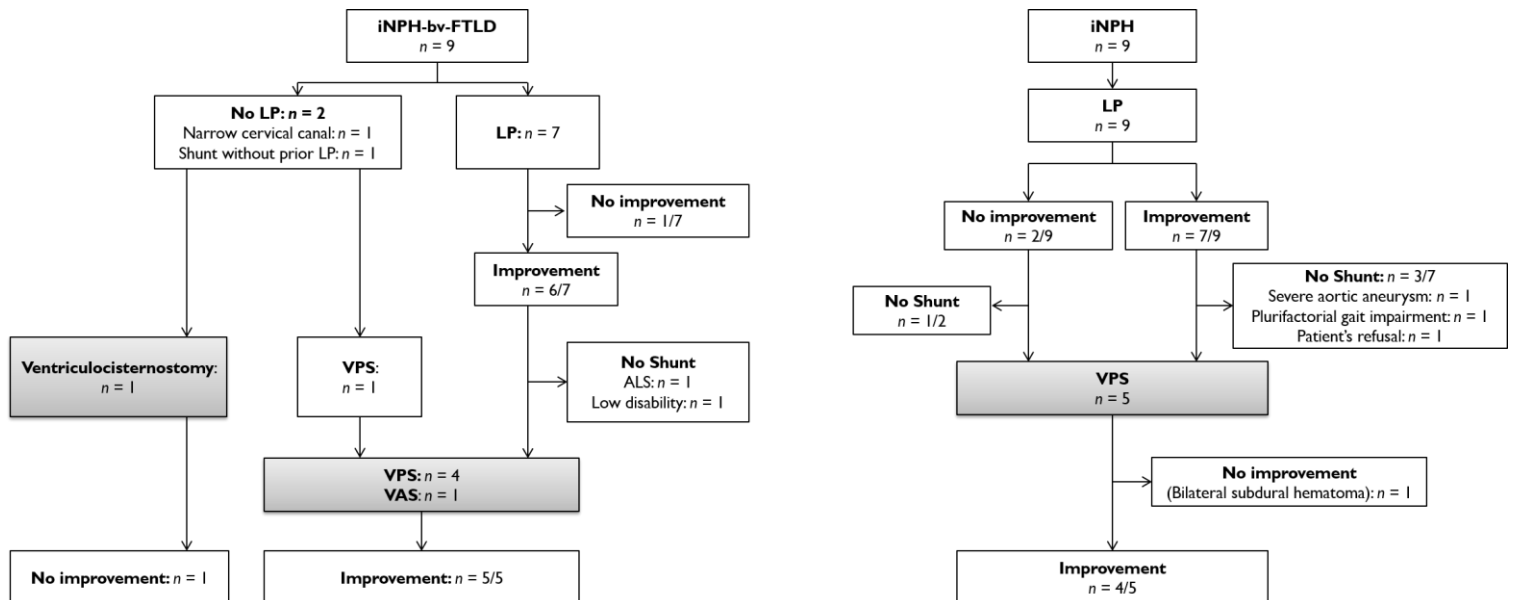


Figure 7. Flow-chart presenting the effect of tap test (subtractive lumbar punctures) and shunt on gait in patients in the iNPH-bv-FTLD and iNPH groups. The effect on gait was assessed 3 months after shunt surgery. LP: lumbar puncture, ALS: amyotrophic lateral sclerosis, VPS: ventriculoperitoneal shunt, VAS: ventriculoatrial shunt.

Discussion

Here, we report for the first time a high prevalence of iNPH cases among a bv-FTLD population, a prevalence far higher than that observed in a group of Alzheimer disease patients followed in the same Centre. Reinforcing our observation, the mean age (age being the main risk factor for iNPH) was higher in the Alzheimer disease group than in the bv-FTLD group.

iNPH-bv-FTLD patients share classical features of both iNPH patients (i.e. Adams and Hakim's triad, hydrocephaly with DESH criteria on MRI (89), cingulate sulcus sign (90), walking improvement after CSF derivation) and bv-FTLD patients (i.e. behavioural disturbances, frontal and/or temporal atrophy, non-Alzheimer disease CSF biomarkers, and for one patient amyotrophic lateral sclerosis). Interestingly, an improvement of gait (but not of behavioural, cognitive and/or sphincter disturbances) was observed among the five iNPH-bv-FTLD patients 3 months after shunt surgery, an improvement that was maintained over time for some of them. The absence of improvement after ventriculocisternostomy in one patient does not rule out the diagnosis of iNPH associated with bv-FTLD, given that this procedure is known to be less effective than VPS or VAS (91). These observations should encourage clinicians to consider shunting in order to improve gait in iNPH-bv-FTLD patients. Moreover, shunting in the event of a comorbid neurodegenerative condition is currently debated in the field of Alzheimer disease (92); there are conflicting results from prospective studies trying to correlate gait and cognitive short-term outcomes after CSF depletion, with either biopsy samples (75,76) or amyloid-PET imaging assessment of the amyloid burden (93,94). In the current state of knowledge, it seems reasonable to consider the improvement that CSF shunting could provide, at least on gait symptoms.

It is surprising that an association between bv-FTLD and iNPH has not previously been reported. The observation of ventriculomegaly, attributed to subcortical atrophy in bv-FTLD, might have been neglected. The systematic analysis of iNPH criteria in our bv-FTLD cohort probably allowed us to evidence this previously unknown association. Interestingly, a recent study reported a 1.6% prevalence of *C9orf72* expansion (one major genetic cause of bv-FTLD) in an iNPH group, whereas no such expansion was observed in the control group (84), suggesting a genetic link between iNPH and bv-FTLD.

Our study has several limitations. First of all, the diagnoses of iNPH and bv-FTLD were based on clinical and radiological criteria, despite iNPH criteria still being a subject of discussion (95), and bv-FTLD was not ascertained on pathological data. The risk here is to confound the coincidence of the two diseases with either a "behavioural variant of iNPH" or an asymptomatic atrophy-linked ventriculomegaly in bv-FTLD patients. The first hypothesis is not supported by the observation in a majority of iNPH-bv-FTLD patients, but not among our iNPH patients group, of hyperorality and perseverations, which are quite specific behavioural symptoms of bv-FTLD (28). Furthermore, these symptoms are unusual among neuropsychiatric manifestations observed in isolated iNPH patients (i.e. apathy, sleepiness, depression, and anxiety) (65,66,96). Concerning the atrophy-linked ventriculomegaly hypothesis, DESH signs on morphological imaging are not seen in isolated bv-FTLD. Moreover, the decreased CSF biomarkers (58,67) and the basal ganglia and periventricular hypometabolism (54,55) in the iNPH-bv-FTLD patients support a true underlying normal pressure hydrocephalus process. Lastly, the difficulty in identifying Alzheimer disease in iNPH patients, notably due to misleading CSF biomarkers in iNPH ($A\beta_{42}$, T-Tau and P-Tau are usually low due to abnormalities in protein drainage into the CSF) (67), could have led us to underestimate the prevalence of iNPH among our Alzheimer disease patients.

Further research is needed after this first observation. The increased prevalence of iNPH needs to be confirmed in other series of bv-FTLD patients. Neuropathological assessment of

iNPH-bv-FTLD patients should provide interesting cues to elucidate the relationship between neurodegenerative processes and iNPH, especially since, beside the documented link with Alzheimer disease, a recent study suggests a high incidence of synucleinopathies among iNPH patients (82). Finally, more cases, a long-term follow-up, and standardized improvement criteria are mandatory to confirm the usefulness of a shunt in treating iNPH-bv-FTLD patients.

In conclusion, we report an unexpected high prevalence of iNPH cases among a bv-FTLD population, which suggests for the first time a pathophysiological link between these two entities initially thought to be unrelated. Clinicians are encouraged to look for iNPH in bv-FTLD patients, particularly in the case of associated gait or balance disturbances, as CSF shunting can be a useful treatment.

Funding

The study was supported by the Nantes University Hospital and the Nantes University.

Competing interests

The authors report no competing interests.

Supplemental Data

Supplementary file 1. Material and methods: cerebrospinal fluid analysis

Lumbar punctures were performed using a 25-gauge needle, and CSF samples were collected in a 5-mL polypropylene tube. Each CSF sample was transferred at 4°C to the corresponding local laboratory within 4 hours after collection and was then centrifuged at 2,100 g for 10 minutes at 4°C. The CSF was aliquoted in 2-mL polypropylene tubes and stored at –80°C to await further analysis.

Table 3. Demographical, clinical, and biological features of the bv-FTLD and Alzheimer disease populations seen in the Memory Resource and Research Centre of Nantes in 2019

	Bv-FTLD (n = 69)	AD (n = 178)	P
Men	39 (56.5%)	62 (34.8%)	<0.001
Age at the first evaluation (years) (mean ± SD)	65.7±8.3	73.1±8.3	<0.0001
Age in 2019 (years) (mean ± SD)	68.8±8.2	76.5±8.2	<0.0001
Duration of symptoms at first visit (years) (mean ± SD)	3.1±2.8	2.2±2.0	0.04
Duration of symptoms in 2019 (years) (mean ± SD)	5.6±4.2	5.5 ±3.5	ns
MMSE at diagnosis (mean ± SD)	23.0±4.3	21.9±5.3	ns
Bv-FTLD Genetically confirmed Probable Possible	4 (5.8%) 3 C9orf72 expansion, 1 GRN mutation 54 (78.3%) 11 (15.9%)		
Amyotrophic lateral sclerosis	2 (2.9%)		
Dosage of CSF biomarkers AD diagnosis supported by CSF biomarkers or amyloid-PET imaging	62 (84.9%) 0	84 (47.8%) 84	

Table 4. Demographical and clinical features of patients in the iNPH-bv-FTLD, bv-FTLD, and iNPH groups

	iNPH-bv-FLDT (n = 9)	Bv-FTLD (n = 9)	iNPH (n = 9)
Men	3 (33.3%)	6 (55.5%)	7 (77.8%)
Age at the first evaluation (years) (Median, IQR25-75)	67 [64.5;74]	65 [62;69]	73 [65.5;74]
Genetically definite bv-FTLD	0	2 (22.2%)	NA
Probable bv-FTLD	8 (88.9%)	7 (77.7%)	
Possible bv-FTLD	1 (11.1%)	0	
Duration of symptoms at first evaluation (years) (Median, I25-75)	1 [1;3]	2 [1;5]	2 [0.5;3]
Duration of symptoms at last evaluation (years) (Median, I25-75)	5 [2;8.5]	5.5 [3.25;6.75]	4 [3;6.5]
ALS	1 (11.1%)	0	0
MMSE at diagnosis (Median; IQR25-75)	23 [16;27]	24 [20.5;27]	27 [26;28]
Number of Raskovsky's clinical criteria at the last visit (Median, IQR25-75)	6 [5;6]	6 [5;6]	1 [1;2]
Behavioural disinhibition	9 (100%)	8 (88.9%)	2 (22.2%)
Apathy	9 (100%)	7 (77.7%)	2 (22.2%)
Loss of empathy	8 (88.9%)	9 (100%)	1 (11.1%)
Perseverative behaviours	6 (66.7%)	9 (100%)	0
Hyperorality	8 (88.9%)	9 (100%)	1 (11.1%)
Physical neglect	9 (100%)	7 (77.7%)	0
Gait disturbance	9 (100%)	0	9 (100%)
Falls	8 (88.9%)	0	6 (66.7%)
Use of cane, rollator, or wheelchair	4 (44.4%)	0	4 (44.4%)
Sphincter disorders	8 (88.9%)	1 (10%)	8 (88.9%)
Improvement of gait after LPs, measured with the CGI-C (Median, range)	2 [1-4] (n = 7)		2 [1-4] (n = 9)
Improvement of gait after shunt, measured with the CGI-C (Median, range)	2 [1-4] (n = 5)		3 [2-4] (n = 5)

CGI-C scores range from 1 (very much improved) to 4 (no change).

Table 5. Morphological imaging features of patients in the iNPH-bv-FTLD, bv-FTLD, and iNPH groups

	iNPH-bv-FLDT (n = 9)	Bv-FTLD (n = 9)	iNPH (n = 9)	P
MRI/CT-scan	9/0	9/0	6 / 3	
Fronto-parietal gradient	6 (66.7%)	3 (33.3%)	3 (33.3%)	
Frontal and/or temporal atrophy	7 (77.8%)	5 (55.5%)	4 (44.4%)	
Asymmetric atrophy	4 (44.4%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)	
Evans index (median, IQR25-75)	0.41 [0.35;0.41]	0.31 [0.29;0.33]	0.43 [0.40;0.45]	
Tight superior sulci at the convexity	8 (88.9%)	1 (11.1%)	7 (77.8%)	
Callosal angle (median, IQR25-75)	60 [46 ;72]	111 [101.5;129.5]	69 [57;82]	
Cingular sulcus sign	4 (44.4%)	0	5 (55.5%)	
Convexity of the third ventricular walls	4 (44.4%)	0	4 (44.4%)	
Dilated Sylvian fissures	7 (77.8%)	3 (33.3%)	5 (55.6%)	
Leucopathy				0.25
FAZEKAS 0	0	3	3	
FAZEKAS 1	4	4	2	
FAZEKAS 2	1	1	3	
FAZEKAS 3	4	1	1	
Deep lacunar infarcts (≤ 3)	2 (22.2%)	1 (11.1%)	0	ns

Table 6. FDG PET and SPECT visual analysis of patients in the iNPH-bv-FTLD, bv-FTLD, and iNPH groups

		iNPH-bv-FLDT (n =8/9)	Bv-FTLD (n = 9/9)	iNPH (n = 4/9)	P iNPH-bv-FLDT vs bv-FTLD
FDG PET / SPECT		5/3	6/3	2/2	
Antero-posterior gradient		5 (62.5%)	6 (66.7%)	1 (25%)	ns
Asymmetrical perfusion or metabolism		2 (25%)	4 (44.4%)	3 (75%)	ns
Frontal hypometabolism	Absent (> 85%)	0	0	1 (25%)	ns
	Mild (75-80%)	3 (37.5%)	3 (33.3%)	1 (25%)	
	Moderate (50-75%)	3 (37.5%)	5 (55.5%)	2 (50%)	
	Severe (< 50%)	2 (25%)	1 (11.1%)	0	
Temporal hypometabolism	Absent (> 85%)	0	0	0	ns
	Mild (75-80%)	3 (37.5%)	3 (33.3%)	1 (25%)	
	Moderate (50-75%)	4 (50%)	5 (55.5%)	3 (75%)	
	Severe (< 50%)	1 (12.5%)	1 (11.1%)	0	
Parietal hypometabolism	Absent (> 85%)	1 (12.5%)	0	0	ns
	Mild (75-80%)	4 (50%)	6 (66.6%)	2 (50%)	
	Moderate (50-75%)	3 (37.5%)	3 (33.3%)	2 (50%)	
	Severe (< 50%)	0	0	0	
Basal ganglia hypometabolism		8 (100%)	5 (55.5%)	3 (75%)	0.08
Subcortical periventricular hypometabolism	Absent (>25%)	0 (0%)	2 (22.2%)	0	0.02
	Moderate (10-25%)	2 (25%)	6 (66.6%)	2 (50%)	
	Severe (<10%)	6 (75%)	1 (11.1%)	2 (50 %)	

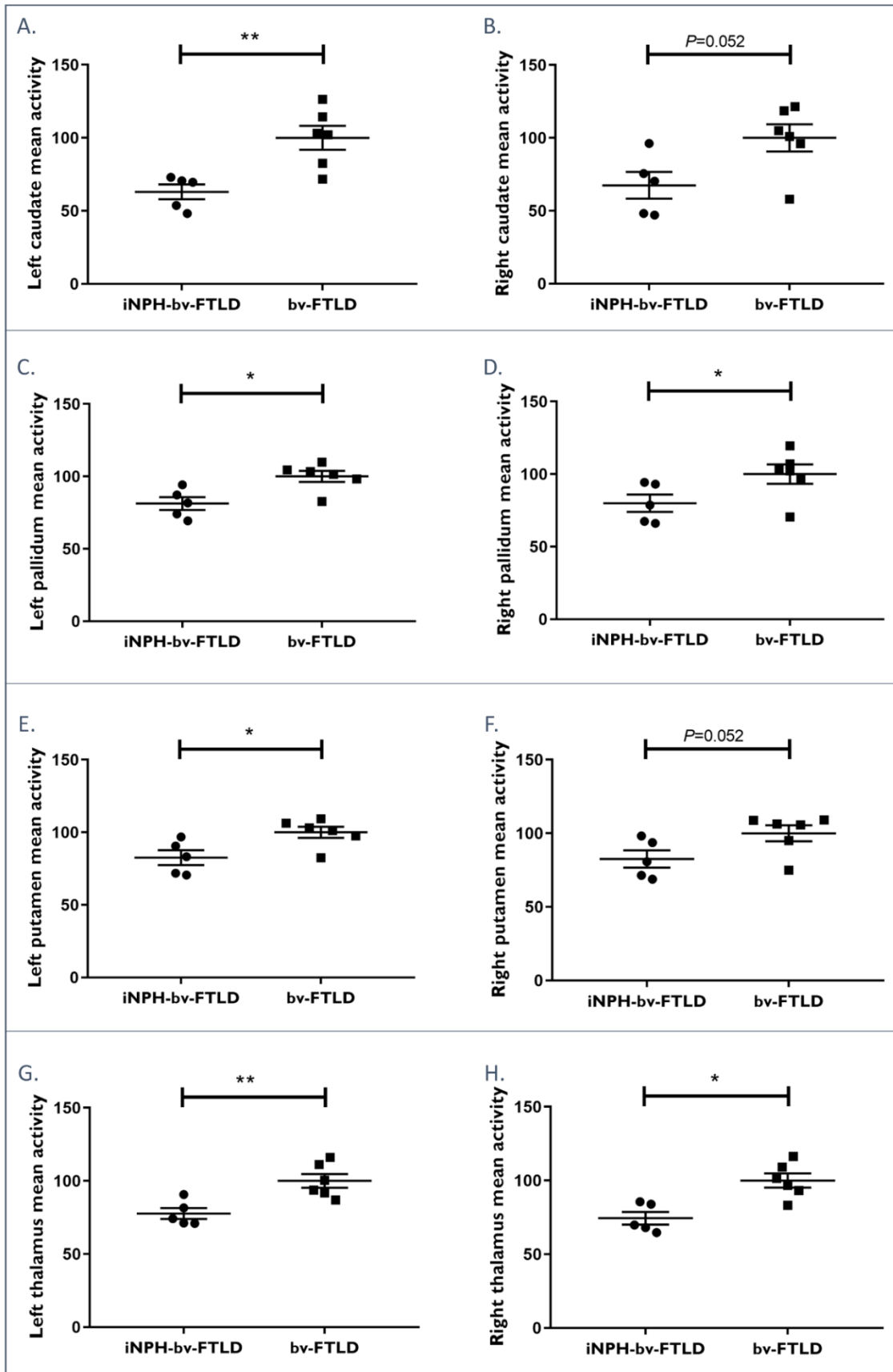


Figure 8. Quantitative analysis of mean activity measured in basal ganglia VOI in patients who had an FDG-PET, from the iNPH-bv-FTLD and bv-FTLD groups. Left (A) and right (B) caudate, left (C) and right (D) pallidum, left (E) and right (F) putamen, left (G) and right (H) thalami.

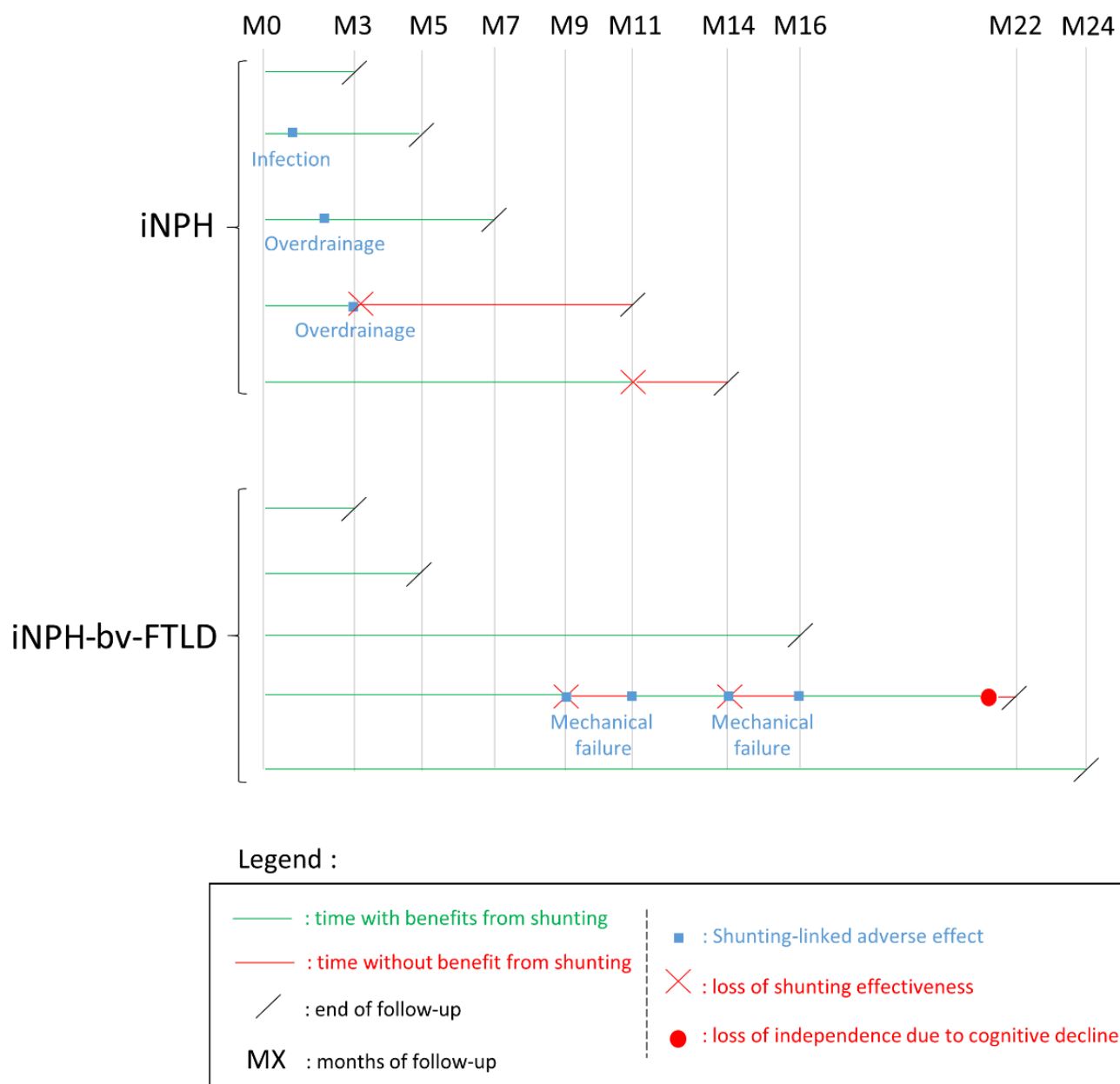


Figure 9. Longitudinal follow-up of patients treated by ventriculoperitoneal (VPS) or atrial (VAS) shunt. Median follow-ups are 7 and 16 months for iNPH and iNPH-bv-FTLD patients, respectively.

DISCUSSION

L'objet de cette discussion de thèse est de compléter la discussion de l'article scientifique qui s'avère limitée dans sa taille par le format de soumission choisi.

Parmi les points discutés dans l'article, le principal est l'association entre HCAi et DLFTc que suggère la prévalence accrue d'HCAi dans la DLFTc (7,25%) en comparaison de la MA (1,1%) dans notre étude transversale. Il convient toutefois d'interpréter notre résultat au regard des biais liés au caractère rétrospectif de notre étude. En effet, notre évaluation reposait principalement sur les comptes rendus de suivi des médecins ayant participé aux consultations des patients inclus pour répondre à l'objectif principal (4 praticiens différents), ainsi que sur les comptes rendus et l'analyse des clichés des imageries cérébrales. Concernant les comptes rendus de consultation, les Dr Boutoleau-Bretonnière ou Courtemanche ont réalisé les consultations pour seulement 63% des patients MA contre 94% des patients DLFTc ($p < 0,001$). Cet élément révèle un biais d'évaluation dont on ne peut pas exclure qu'il soit responsable d'une surestimation du nombre de cas d'HCAi dans notre cohorte de patients DLFTc, et/ou d'une sous-estimation dans le groupe MA. Il faut toutefois noter que l'analyse phénotypique en seconde partie de l'article permet d'écarter raisonnablement la première hypothèse devant l'homogénéité du groupe de patients « iNPH-bv-FTLD » tant sur les données biologiques (biomarqueurs du LCS et imagerie fonctionnelle) que cliniques (troubles comportementaux). Concernant les données d'imagerie cérébrale, au moment de notre étude, les clichés étaient autant disponibles sur le logiciel du CHU de Nantes pour les patients DLFTc que pour les patients MA (39% vs 36% respectivement, $p = 0,66$) suggérant que l'accès à ces données brutes devaient être équivalent pour ces deux groupes de patients au moment des consultations. Il convient de préciser que, malgré ce faible pourcentage d'imagerie disponible sur le logiciel, la plupart des patients venaient en consultation avec leur CD d'imagerie, permettant ainsi aux praticiens d'accéder aux clichés. Un second biais est l'absence de prise en compte de certains possibles facteurs de confusion, au premier rang desquels figurent les facteurs de risque cardiovasculaire et les troubles du sommeil. En effet, comme exposé en introduction (voir « Physiopathologie » dans « HCAi »), ceux-ci sont liés à la physiopathologie de l'HCAi et n'ont pourtant pas pu être comparés entre nos populations MA et DLFTc du fait d'une trop grande hétérogénéité de recueil dans la base de données. L'idéal aurait été de pouvoir intégrer ces différentes données dans une analyse multivariée de type régression logistique, mais malheureusement, le nombre d'« événements » (diagnostic d'HCAi) dans nos deux cohortes aurait de toute façon été trop faible pour envisager une telle analyse qui requiert au minimum 10 « événements » pour chaque facteur de confusion potentiel intégré au modèle (97). Nous avons par contre tenu compte d'un facteur de confusion majeur qu'est l'âge (principal facteur de risque d'HCAi), qui s'avère plus élevé chez nos patients MA (76,5 vs 68,8 ans, $p < 0,0001$) et qui suggère donc un risque de surestimation du nombre d'HCAi dans la cohorte MA, renforçant ainsi nos résultats.

Comme évoqué dans le paragraphe précédent, l'une des forces de notre étude réside dans l'analyse phénotypique détaillée des patients double diagnostic (« iNPH-bv-FTLD ») qui conforte l'existence d'une réelle co-pathologie, à la fois HCAi et DLFTc, et donne des clés aux praticiens pour l'identification de ces cas particuliers. En effet, ces patients combinent les caractéristiques des deux pathologies (triade symptomatique d'Hakim et Adams avec critères DESH à l'IRM pour l'HCAi, hyperoralité et persévérations avec biomarqueurs non en faveur d'une MA pour la DLFTc), y compris celles qui n'interviennent pas dans les critères diagnostics, et donc dans la constitution des cohortes, comme l'hypométabolisme des ganglions de la base, l'abaissement des biomarqueurs du LCS et l'amélioration de la marche à la dérivation du LCS).

Notre discussion met aussi en avant l'originalité de nos résultats en comparaison de la littérature existante sur le sujet. Par rapport aux deux études princeps de Korhonen et al. (un case

report (83) et une mesure de prévalence d'expansion *C9orf72* dans une cohorte HCAi (84)), notre travail suggère un lien entre DLFTc et HCAi en se basant pour la première fois sur la comparaison de deux cohortes de patients atteints de maladies neurodégénératives (MA et DLFTc). Nos cohortes s'avèrent d'ailleurs comparables à celles étudiées par d'autres centres de soin, c'est notamment le cas avec une étude de 2021 menée à Lille par Leroy et al. (13) sur plus de 400 patients DLFTc et 13 000 patients MA qui rapporte de manière concordante à nos données une prédominance de femme dans les cohortes MA (environ 70%) et des patients DLFTc plus jeunes de 10 ans que les MA à la première évaluation.

Un autre point discuté est l'efficacité de la dérivation chez les patients ayant un double diagnostic d'HCAi et de DLFTc. Au-delà de l'absence d'un groupe contrôle et du caractère non-aveugle des évaluations, qui sont des biais forts mais malheureusement classiques pour les données sur la dérivation du LCS, l'absence de standardisation des évaluations de la marche, des fonctions cognitive et urinaire après intervention ne permet pas de décrire de façon objective l'effet de la dérivation chez ces patients. En effet, nous avons dû principalement nous appuyer sur l'évaluation subjective que les neurologues et neurochirurgiens ont documentée dans leurs comptes rendus de consultations. Ces données ne sont pas sans valeur comme l'illustre l'écart raisonnable de résultats obtenus dans l'étude de kahlon et al. (98) entre critères subjectifs et objectifs : l'amélioration, chez 54 patients HCAi dérivés, est identifiée dans 96% des cas selon des critères subjectifs et 83% des cas selon les critères objectifs, soit une surestimation d'environ 15%. Mais ces données n'ont pas la qualité requise pour peser dans des décisions thérapeutiques futures, elles font simplement office de résultat préliminaire qui encourage à aller plus loin dans l'évaluation de l'intérêt de la dérivation chez ces patients, étant donné que médecins et patients ont rapporté un vécu subjectif positif de l'expérience. De manière à corriger ce problème de qualité de données, des démarches ont été entreprises au sein du service de neurologie où l'évaluation standardisée à réaliser dans le cadre du parcours d'un patient HCAi a été revue en y intégrant des épreuves qui font consensus comme le test « Timed Up and Go » et le test de Tinetti par exemple.

Nous évoquons également l'utilité d'un examen anatomopathologique des tissus cérébraux de nos patients « iNPH-bv-FTLD ». Concernant la DLFTc, syndrome pour lequel la corrélation clinico-pathologique est la moins bonne dans le spectre des DLFT, il serait intéressant de savoir si l'association à une HCAi permet de prédire l'anomalie moléculaire sous-jacente. Devant les éléments de lien existants avec l'expansion pathologique *C9orf72* présentés dans l'introduction de cette thèse (voir « Lien avec les maladies neurodégénératives » dans « HCAi »), on pourrait faire l'hypothèse d'une protéinopathie TDP-43 associée à ce double diagnostic ; le fait que l'un de nos patients « iNPH-bv-FTLD » présente justement une SLA concomitante s'intègre également bien dans cette hypothèse, malgré le fait qu'aucune expansion *C9orf72* n'ait pu être identifiée chez nos 9 patients ayant le double diagnostic. Concernant l'HCAi maintenant, l'exemple des recherches sur la MA montre qu'il est possible d'envisager des liens physiopathologiques entre protéinopathies des maladies neurodégénératives et trouble de l'homéostasie du LCS. C'est notamment le cas d'Aβ-42 qui ne s'accumule pas uniquement dans le parenchyme cérébral, mais aussi dans les parois vasculaires, les méninges et les plexus choroïdes ce qui pourrait participer respectivement à une moindre résorption du LCS au niveau des capillaires et des villosités arachnoïdiennes, ainsi qu'à une diminution de la production du LCS (80). Les données neuropathologiques des patients au double diagnostic HCAi-DLFTc, ainsi qu'HCAi-MP/MCL, pourraient donc apporter de nouvelles hypothèses physiopathologiques.

En guise de point final à ce travail, on peut retenir que nos données suggèrent un lien entre HCAi et DLFTc. Elles incitent donc à une poursuite des recherches dans ce sens, ainsi qu'à une attention accrue de la part des neurologues aux signes d'HCAi chez leurs patients DLFTc.

BIBLIOGRAPHIE

1. Manuscript A. FTD and ALS : a tale of two diseases. 2013;8(3):273–94.
2. Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2015 Oct 24 [cited 2021 Dec 6];386(10004):1672–82. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/26595641/>
3. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(9):2456–77.
4. Rhys Davies R, M. Kipps C. Lobar Atrophy in Frontotemporal Dementia: Diagnostic and Prognostic Implications. *Curr Alzheimer Res*. 2011;999(999):1–5.
5. Gordon E, Rohrer JD, Fox NC. Advances in neuroimaging in frontotemporal dementia. *J Neurochem* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2021 Dec 7];138 Suppl 1:193–210. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/27502125/>
6. Soler CF, Giatrakou V, Papa S, Scheffler M, Frisoni GB. Démences frontotemporales : Mise à jour. *Rev Med Suisse*. 2017 Nov 8;13(582):1917–23.
7. Burrell JR, Kiernan MC, Vucic S, Hodges JR. Motor Neuron dysfunction in frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(9):2582–94.
8. Le Ber I, Guedj E, Gabelle A, Verpillat P, Volteau M, Thomas-Anterion C, et al. Demographic, neurological and behavioural characteristics and brain perfusion SPECT in frontal variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2006;129(11):3051–65.
9. Lima-silva TB, Bahia VS, Nitrini R, Yassuda MS. Functional Status in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia : A Systematic Review. 2013;2013.
10. Guger M, Raschbacher S, Kellermair L, Vosko MR, Eggers C, Forstner T, et al. Caregiver burden in patients with behavioural variant frontotemporal dementia and non-fluent variant and semantic variant primary progressive aphasia. *J Neural Transm* [Internet]. 2021;128(10):1623–34. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00702-021-02378-0>
11. Boutoleau-Bretonnière C, Vercelletto M, Volteau C, Renou P, Lamy E. Zarit burden inventory and activities of daily living in the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(3):272–7.
12. Boutoleau-Bretonnière C, Lebouvier T, Volteau C, Jaulin P, Lacomblez L, Damier P, et al. Prospective evaluation of behavioral scales in the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;34(2):75–82.
13. Leroy M, Bertoux M, Skrobala E, Mode E, Adnet-Bonte C, Le Ber I, et al. Characteristics and progression of patients with frontotemporal dementia in a regional memory clinic network. *Alzheimer's Res Ther*. 2021;13(1):1–11.
14. Kansal K, Mareddy M, Sloane KL, Minc AA, Rabins P V., McGready JB, et al. Survival in Frontotemporal Dementia Phenotypes: A Meta-Analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2016;41(1–2):109–22.
15. Zamboni G, Huey ED, Krueger F, Nichelli PF, Grafman J. Apathy and disinhibition in frontotemporal dementia: Insights into their neural correlates. *Neurology*. 2008;71(10):736–42.
16. Mackenzie IRA, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration : an update. 2010;1–4.
17. Josephs KA, Hodges JR, Snowden JS, Mackenzie IR, Neumann M, Mann DM, et al. Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia Semantic dementia. 2011;137–53.
18. Perry DC, Brown JA, Possin KL, Datta S, Trujillo A, Radke A, et al. Clinicopathological correlations in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain*. 2017;140(12):3329–45.
19. Rohrer JD, Beck J, Isaacs AM, Authier A, Warren JD, Mead S. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. 2009;1451–6.
20. Pottier C, Ravenscroft TA, Sanchez-Contreras M, Rademakers R. Genetics of FTLT: overview and what else we can expect from genetic studies. *J Neurochem*. 2016;138:32–53.
21. Josephs KA, Hodges JR, Snowden JS, MacKenzie IR, Neumann M, Mann DM, et al. Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2011 Aug

[cited 2021 Dec 7];122(2):137–53. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/21614463/>

22. Kim EJ, Sidhu M, Gaus SE, Huang EJ, Hof PR, Miller BL, et al. Selective frontoinsular von economo neuron and fork cell loss in early behavioral variant frontotemporal dementia. *Cereb Cortex*. 2012;22(2):251–9.
23. Lebouvier T, Bertoux M, Leroy M, Lebert F, Deramecourt V, Pasquier F. Diagnostic positif et étiologique des démences frontotemporales. Vol. 10, *Pratique Neurologique - FMC*. 2019. p. 101–11.
24. Hornberger M, Shelley BP, Kipps CM, Piguet O, Hodges JR. Can progressive and non-progressive behavioural variant frontotemporal dementia be distinguished at presentation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(6):591–3.
25. Kipps CM, Nestor PJ, Dawson CE, Mitchell J, Hodges JR. Measuring progression in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2008;70(22):2046–52.
26. Kipps CM, Hodges JR, Hornberger M. Nonprogressive behavioural frontotemporal dementia: Recent developments and clinical implications of the “bvFTD phenocopy syndrome.” *Curr Opin Neurol*. 2010;23(6):628–32.
27. Li CH, Fan SP, Chen TF, Chiu MJ, Yen RF, Lin CH. Frontal variant of Alzheimer’s disease with asymmetric presentation mimicking frontotemporal dementia: Case report and literature review. *Brain Behav [Internet]*. 2020 Mar 1 [cited 2021 Dec 7];10(3). Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/31989779/>
28. Vijverberg EGB, Dols A, Krudop WA, Peters A, Kerssens CJ, Van Berckel BNM, et al. Diagnostic Accuracy of the Frontotemporal Dementia Consensus Criteria in the Late-Onset Frontal Lobe Syndrome. *Dement Geriatr Cogn Disord [Internet]*. 2016 May 1 [cited 2021 Dec 6];41(3–4):210–9. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/27160162/>
29. Struys H, Van Broeck B, Timmers M, Fransen E, Slegers K, Van Broeckhoven C, et al. Diagnostic Accuracy of Cerebrospinal Fluid Amyloid- β Isoforms for Early and Differential Dementia Diagnosis. *J Alzheimer’s Dis*. 2015;45(3):813–22.
30. Coyle-Gilchrist ITS, Dick KM, Patterson K, Rodríguez PV, Wehmann E, Wilcox A, et al. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*. 2016;86(18):1736–43.
31. Vieira RT. Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. *Clin Pract Epidemiol Ment Heal*. 2013;9(1):88–95.
32. Loi SM, Eratne D, Goh AMY, Wibawa P, Farrand S, Kelso W, et al. A 10 year retrospective cohort study of inpatients with younger-onset dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2020;(March).
33. Panza F, Lozupone M, Seripa D, Daniele A, Watling M, Giannelli G, et al. Development of disease-modifying drugs for frontotemporal dementia spectrum disorders. *Nat Rev Neurol [Internet]*. 2020;16(4):213–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41582-020-0330-x>
34. Tsai RM, Boxer AL. Therapy and clinical trials in frontotemporal dementia: past, present, and future. *J Neurochem*. 2016;138:211–21.
35. Trieu C, Gossink F, Stek ML, Scheltens P, Pijnenburg YAL, Dols A. Effectiveness of Pharmacological Interventions for Symptoms of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: A Systematic Review. *Cogn Behav Neurol*. 2020;33(1):1–15.
36. Missori P, Paolini S, Curr A. From congenital to idiopathic adult hydrocephalus: a historical research. *Brain [Internet]*. 2010 [cited 2021 Dec 7];133(Pt 6):1836–49. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/20176576/>
37. Ishikawa M, Yamada S, Yamamoto K. Agreement study on gait assessment using a video-assisted rating method in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *PLoS One*. 2019;14(10):1–12.
38. Picascia M, Zangaglia R, Bernini S, Minafra B, Sinforiani E, Pacchetti C. A review of cognitive impairment and differential diagnosis in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Funct Neurol*. 2015;30(4):217–28.
39. Sakakibara R, Kanda T, Sekido T, Uchiyama T, Awa Y, Ito T, et al. Mechanism of bladder dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurol Urodyn [Internet]*. 2008 [cited 2021 Dec 15];27(6):507–10. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/18092331/>
40. 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):775–8.

41. Yin R, Wen J, Wei J. Progression in Neuroimaging of Normal Pressure Hydrocephalus. *Front Neurol*. 2021;12(November):1–6.
42. Nakajima M, Yamada S, Miyajima M, Ishii K, Kuriyama N, Kazui H, et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus (Third edition): Endorsed by the Japanese society of normal pressure hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2021;61(2):63–97.
43. Andrén K, Wikkelsø C, Tisell M, Hellström P. Natural course of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(7):806–10.
44. Andrén K, Wikkelsø C, Sundström N, Israelsson H, Agerskov S, Laurell K, et al. Survival in treated idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol* [Internet]. 2020;267(3):640–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09598-1>
45. Love S. NEUROPATHOLOGICAL INVESTIGATION OF DEMENTIA : A GUIDE FOR NEUROLOGISTS. 2005;
46. Leinonen V, Koivisto AM, Savolainen S, Rummukainen J, Sutela A, Vanninen R, et al. Post-mortem findings in 10 patients with presumed normal-pressure hydrocephalus and review of the literature. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2012;38(1):72–86.
47. McCarty AM, Jones DT, Dickson DW, Graff-Radford NR. Disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus (DESH) in normal pressure hydrocephalus misinterpreted as atrophy: autopsy and radiological evidence. *Neurocase* [Internet]. 2019 Jul 4 [cited 2021 Dec 14];25(3–4):151–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/31130064/>
48. Cabral D, Beach TG, Vedders L, Sue LI, Jacobson S, Myers K, et al. Frequency of Alzheimer’s disease pathology at autopsy in patients with clinical normal pressure hydrocephalus. *Alzheimer’s Dement*. 2011;7(5):509–13.
49. Wang Z, Zhang Y, Hu F, Ding J, Wang X. Pathogenesis and pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *CNS Neurosci Ther*. 2020;26(12):1230–40.
50. Ringstad G, Vatnehol SAS, Eide PK. Glymphatic MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Brain* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2021 Dec 15];140(10):2691–705. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28969373/>
51. Jeppsson A, Wikkelsö C, Blennow K, Zetterberg H, Constantinescu R, Remes AM, et al. CSF biomarkers distinguish idiopathic normal pressure hydrocephalus from its mimics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;1117–23.
52. Israelsson H, Carlberg B, Wikkelsö C, Laurell K, Kahlon B, Leijon G, et al. Vascular risk factors in INPH: A prospective case-control study (the INPH-CRasH study). *Neurology*. 2017;88(6):577–85.
53. Román GC, Jackson RE, Fung SH, Zhang YJ, Verma AK. Sleep-Disordered Breathing and Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus: Recent Pathophysiological Advances. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2019;19(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-019-0952-9>
54. 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 Clin*. 2018;18(September 2017):897–902.
55. 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*. 2019;9(1).
56. Kanno S, Abe N, Saito M, Takagi M, Nishio Y, Hayashi A, et al. White matter involvement in idiopathic normal pressure hydrocephalus: A voxel-based diffusion tensor imaging study. *J Neurol*. 2011;258(11):1949–57.
57. Tarkowski E, Tullberg M, Fredman P, Wikkelsö C. Normal pressure hydrocephalus triggers intrathecal production of TNF- α . *Neurobiol Aging*. 2003;24(5):707–14.
58. Jeppsson A, Zetterberg H, Blennow K, Wikkelsø C. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: pathophysiology and diagnosis by CSF biomarkers. *Neurology* [Internet]. 2013 Apr 9 [cited 2021 Dec 15];80(15):1385–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/23486875/>
59. Huovinen J, Kastinen S, Komulainen S, Oinas M, Avellan C, Frantzen J, et al. Familial idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci* [Internet]. 2016;368:11–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2016.06.052>

60. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, McL Black P. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* [Internet]. 2005 [cited 2021 Dec 17];57(3 Suppl):S24–216. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/16160425/>
61. Williams MA, Relkin NR. Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurol Clin Pract* [Internet]. 2013 Oct [cited 2021 Dec 20];3(5):375–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24175154/>
62. Espay AJ, Da Prat GA, Dwivedi AK, Rodriguez-Porcel F, Vaughan JE, Rosso M, et al. Deconstructing normal pressure hydrocephalus: Ventriculomegaly as early sign of neurodegeneration. *Ann Neurol* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2021 Dec 20];82(4):503–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28892572/>
63. Saper CB. Is there even such a thing as “Idiopathic normal pressure hydrocephalus”? *Ann Neurol* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2021 Dec 20];82(4):514–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28940258/>
64. Daou B, Klinge P, Tjoumakaris S, Rosenwasser RH, Jabbour P. Revisiting secondary normal pressure hydrocephalus: Does it exist? A review. *Neurosurg Focus*. 2016;41(3):1–12.
65. Kito Y, Kazui H, Kubo Y, Yoshida T, Takaya M, Wada T, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Behav Neurol*. 2009;21(3–4):165–74.
66. Mathew R, Pavithran S, Byju P. Neuropsychiatric Manifestations of Cognitively Advanced Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* [Internet]. 2018 [cited 2021 Dec 22];8(3):467–75. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/30631338/>
67. Graff-Radford NR. Alzheimer CSF biomarkers may be misleading in normal-pressure hydrocephalus. *Neurology* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2021 Dec 22];83(17):1573–5. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/25332445/>
68. Andersson J, Rosell M, Kockum K, Lilja-Lund O, Söderström L, Laurell K. Prevalence of idiopathic normal pressure hydrocephalus: A prospective, population based study. *PLoS One*. 2019;14(5):1–11.
69. Alvi MA, Brown D, Yolcu Y, Zreik J, Javeed S, Bydon M, et al. Prevalence and Trends in Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus in the United States: Insights from the National Inpatient Sample. *World Neurosurg* [Internet]. 2021;145:e38–52. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.09.012>
70. Martín-Láez R, Caballero-Arzapalo H, López-Menéndez LÁ, Arango-Lasprilla JC, Vázquez-Barquero A. Epidemiology of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Systematic Review of the Literature. *World Neurosurg* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2021 Dec 22];84(6):2002–9. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/26183137/>
71. 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*. 2019;131(4):1024–36.
72. 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. *Neurology*. 2015;85(23):2063–71.
73. Nakajima M, Miyajima M, Ogino I, Akib C, Kawamura K, Kamohara C, et al. Preoperative Phosphorylated Tau Concentration in the Cerebrospinal Fluid Can Predict Cognitive Function Three Years after Shunt Surgery in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2018 [cited 2022 Feb 4];66(1):319–31. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/30248058/>
74. Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging* [Internet]. 1997 Jul [cited 2021 Dec 27];18(4):351–7. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/9330961/>
75. 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*. 2017;12(8):1–11.
76. 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*. 2010;68(4):535–40.
77. 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. *J Neurol Sci* [Internet]. 2015;356(1–2):124–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2015.06.029>
78. Koivisto AM, Kurki MI, Alafuzoff I, Sutela A, Rummukainen J, Savolainen S, et al. High Risk of Dementia in

Ventricular Enlargement with Normal Pressure Hydrocephalus Related Symptoms 1. *J Alzheimer's Dis.* 2016;52(2):497–507.

79. Reeves BC, Karimy JK, Kundishora AJ, Mestre H, Cerci HM, Matouk C, et al. Glymphatic System Impairment in Alzheimer's Disease and Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Trends Mol Med [Internet]*. 2020;26(3):285–95. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.11.008>
80. 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 [Internet]*. 2003 Aug 1 [cited 2021 Dec 27];2(8):506–11. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/12878439/>
81. Kawamura K, Miyajima M, Nakajima M, Kanai M, Motoi Y, Nojiri S, et al. Cerebrospinal Fluid Amyloid- β Oligomer Levels in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *J Alzheimer's Dis.* 2021;83(1):179–90.
82. Sakurai A, Tsunemi T, Ishiguro Y, Okuzumi A, Hatano T, Hattori N. Comorbid alpha synucleinopathies in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol [Internet]*. 2021;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10778-1>
83. Korhonen VE, Solje E, Suhonen NM, Rauramaa T, Vanninen R, Remes AM, et al. Frontotemporal dementia as a comorbidity to idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH): a short review of literature and an unusual case. *Fluids Barriers CNS.* 2017;1–5.
84. Korhonen VE, Remes AM, Helisalmi S, Rauramaa T, Sutela A, Vanninen R, et al. Prevalence of C9ORF72 Expansion in a Large Series of Patients with Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord [Internet]*. 2019 May 1 [cited 2021 Dec 27];47(1–2):91–103. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/30861516/>
85. Kämäläinen A, Herukka SK, Hartikainen P, Helisalmi S, Moilanen V, Knuuttila A, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease in patients with frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis with the C9ORF72 repeat expansion. *Dement Geriatr Cogn Disord [Internet]*. 2015 May 28 [cited 2021 Dec 27];39(5–6):287–93. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/25791939/>
86. Williams MA, Malm J. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Continuum (Minneap Minn) [Internet]*. 2016 Apr 1 [cited 2022 Mar 22];22(2 Dementia):579–99. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/27042909/>
87. Jaraj D, Wikkelsø C, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Östling S, et al. Mortality and risk of dementia in normal-pressure hydrocephalus: A population study. *Alzheimers Dement [Internet]*. 2017 Aug 1 [cited 2022 Mar 22];13(8):850–7. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/28238737/>
88. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement [Internet]*. 2011 [cited 2022 Mar 22];7(3):263–9. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/21514250/>
89. Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, Kuwana N. Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Res [Internet]*. 2010 Oct 31 [cited 2022 Mar 22];7. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/21040519/>
90. Adachi M, Kawanami T, Ohshima F, Kato T. Upper midbrain profile sign and cingulate sulcus sign: MRI findings on sagittal images in idiopathic normal-pressure hydrocephalus, Alzheimer's disease, and progressive supranuclear palsy. *Radiat Med [Internet]*. 2006 Oct [cited 2022 Mar 22];24(8):568–72. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/17041793/>
91. Tudor KI, Tudor M, McCleery J, Car J. Endoscopic third ventriculostomy (ETV) for idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH). *Cochrane database Syst Rev [Internet]*. 2015 Jul 29 [cited 2022 Mar 22];2015(7). Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/26222251/>
92. Kang K, Park K-S, Lee S-W, Lee H-W, Hahm MH, Kim C-H, et al. On the Potential Benefit of Shunt Surgery in Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus Patients with Alzheimer's Disease Pathology. *Dement neurocognitive Disord [Internet]*. 2021 [cited 2022 Mar 22];20(4):108. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/34795774/>
93. Jang H, Park SB, Kim Y, Kim KW, Lee J Il, Kim ST, et al. Prognostic value of amyloid PET scan in normal

pressure hydrocephalus. *J Neurol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Mar 22];265(1):63–73. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/29128930/>

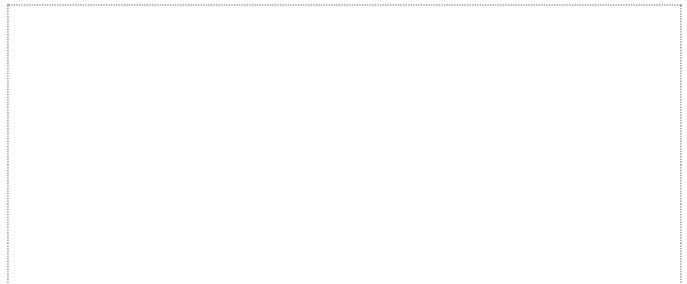
94. Hamdeh SA, Virhammar J, Sehlin D, Alafuzoff I, Cesarini KG, Marklund N. Brain tissue A β 42 levels are linked to shunt response in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurosurg* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Mar 22];130(1):121–9. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/29350601/>
95. Andersson J, Rosell M, Kockum K, Söderström L, Laurell K. Challenges in diagnosing normal pressure hydrocephalus: Evaluation of the diagnostic guidelines. *eNeurologicalSci* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Mar 22];7:27–31. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/29302622/>
96. Oliveira MF, Oliveira JRM, Rotta JM, Pinto FCG. Psychiatric symptoms are present in most of the patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2014 [cited 2022 Mar 22];72(6):435–8. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/24964110/>
97. El Sanharawi M, Naudet F. Comprendre la régression logistique. *J Fr Ophtalmol* [Internet]. 2013 Oct [cited 2022 Jan 11];36(8):710–5. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/842576/comprendre-la-regression-logistique>
98. Kahlon B, Sjunnesson J, Rehnecrona S. Long-term outcome in patients with suspected normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* [Internet]. 2007 Feb [cited 2021 Dec 27];60(2):327–32. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/17290183/>

Vu, le Président du Jury,



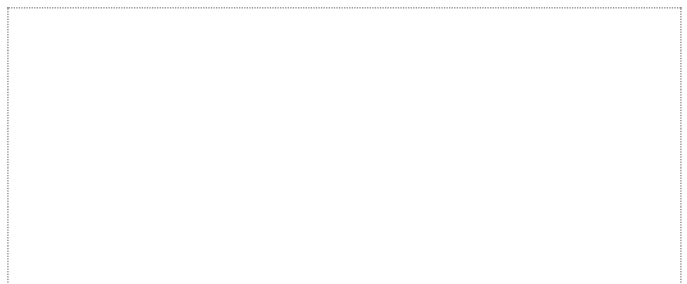
Pr Philippe DAMIER

Vu, le Directeur de Thèse,



Dr Hélène COURTEMANCHE

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Etude rétrospective au CMRR de Nantes sur un possible lien entre variant comportemental de dégénérescence lobaire fronto-temporale et hydrocéphalie chronique de l'adulte idiopathique

RESUME

La physiopathologie de l'hydrocéphalie chronique de l'adulte idiopathique (HCAi) implique probablement des processus neurodégénératifs. Contrairement à la maladie d'Alzheimer (MA), l'association avec la dégénérescence lobaire fronto-temporale comportementale (DLFTc) est peu décrite. L'objectif de notre étude était de rétrospectivement comparer la prévalence de l'HCAi parmi les patients DLFTc et MA vus en consultation en 2019 au CHU de Nantes, puis de décrire l'association HCAi-DLFTc. La prévalence de l'HCAi était de 7,25% parmi les patients DLFTc (5/69) contre seulement 1,1% parmi les MA (2/178) ($P = 0,02$). Les patients HCAi-DLFTc combinaient les caractéristiques des deux pathologies, y compris celles non liées aux critères diagnostiques. Nos résultats devraient encourager les neurologues à rechercher l'HCAi chez leurs patients DLFTc en cas de trouble de la marche ainsi qu'à poursuivre l'étude du lien entre ces deux pathologies.

MOTS-CLES

Variant comportemental de dégénérescence lobaire fronto-temporale – hydrocéphalie chronique de l'adulte idiopathique – Maladie d'Alzheimer