



Thèse

2024

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Le rôle du syndrome amnésique de type hippocampique dans l'hydrocéphalie à pression normale idiopathique

Lingenberg, Alma

How to cite

LINGENBERG, Alma. Le rôle du syndrome amnésique de type hippocampique dans l'hydrocéphalie à pression normale idiopathique. Doctoral Thesis, 2024. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:179125

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:179125>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:179125](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:179125)

Unité de Neurologie Générale et Cognitive
Département des Neurosciences Cliniques
Service de Neurologie

Thèse préparée sous la co-direction du Professeur Gilles Allali et du Professeur François Herrmann

« Le rôle du syndrome amnésique de type hippocampique dans l'hydrocéphalie à pression normale idiopathique »

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Alma Anna-Maria LINGENBERG

de

Sion (Valais)

Genève

2023

DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Alma Anna-Maria LINGENBERG

originnaire de Sion (VS), Suisse

Intitulée :

Le rôle du syndrome amnésique de type hippocampique dans l'hydrocéphalie à pression normale idiopathique

La Faculté de médecine, sur le préavis du Comité directeur des thèses, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par-là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 8 avril 2024

Thèse n° **11203**



Antoine Geissbühler

Doyen

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

REMERCIEMENTS

Je remercie chaleureusement le Professeur Gilles ALLALI pour m'avoir proposé un poste d'assistante de recherche dans son groupe, sa passion, son accompagnement indéfectible dans la réalisation de ce travail, sa disponibilité constante, ses enseignements précieux en recherche et pour sa patience de quelques semestres avant de reprendre le manuscrit de cette thèse à tête reposée, en post-pandémie COVID-19.

Je tiens à remercier sincèrement mon co-directeur de thèse, le Professeur François HERRMANN, pour son engagement dans l'encadrement de cette thèse, ses enseignements méthodologiques passionnés et les discussions fort intéressantes, particulièrement au sujet des différents outils statistiques.

J'adresse mes remerciements au Professeur Stéphane ARMAND, co-auteur et responsable du Laboratoire de Cinésiologie Willy-Taillard, qui m'a permis de travailler en étroite collaboration avec son Laboratoire pour l'élaboration de cette thèse. Un grand merci à l'équipe de neuropsychologie, en particulier notre co-auteure la Professeure Julie PÉRON et la Docteure Marine THOMASSON, qui m'ont permis d'assister au bilan neuropsychologique des patients et qui m'ont conseillé au sujet des différentes épreuves cognitives utilisées.

Mes remerciements vont aussi à notre co-auteur le Professeur Frédéric ASSAL pour son accueil chaleureux au sein de l'Unité de Neurologie Générale et Cognitive, et qui a su satisfaire ma curiosité clinique par ses nombreux enseignements de signes cliniques inédits dans les troubles cognitifs.

Merci également à mon co-interne en Troubles du Mouvement, Patrick STANCU, pour sa relecture attentive et intéressée du présent manuscrit avec son œil de chercheur « cognitivo-logue ».

Je remercie également le Professeur Pierre MÉGEVAND pour ses conseils scientifiques précieux au détour d'un café et d'une lecture d'EEG lors de ma rotation en Épileptologie, ainsi que l'opportunité de poursuivre dans la recherche clinique en collaboration avec son équipe.

Finalement, je tiens à remercier mon compagnon, Cenani GERCEKCI, pour sa relecture attentive du manuscrit – en particulier, ses corrections de mise en page grâce à sa passion pour la typographie –, son soutien sans faille et ses conseils bienveillants. Merci également à ma famille et mes amis pour leur aide et leur soutien.

DÉCLARATIONS

Financement : ce projet a été financé par les Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG ; projets PRD 11-I-3 ; PRD 12-2013-I) et par le Fonds National Suisse (FNS ; numéro 320030_173153).

Alma Lingenberg a été soutenue par une bourse de la Fondation Henriette-Meyer pour l'année 2019.

Conflits d'intérêt : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Reconnaissance : personne.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	0
DÉCLARATIONS	2
1 INTRODUCTION	5
1.1 L'HYDROCÉPHALIE À PRESSION NORMALE	5
1.2 LES COMORBIDITÉS DE L'HPNi	6
1.2.1 <i>La pathologie Alzheimer</i>	7
1.2.2 <i>Maladies vasculaires</i>	7
1.2.3 <i>Autres maladies neurodégénératives</i>	8
1.3 ASPECTS COGNITIFS	8
1.3.1 <i>La mémoire épisodique dans l'HPNi</i>	9
1.3.1.1 Examen du syndrome amnésique de type hippocampique	9
1.3.2 <i>Lien entre cognition et marche dans l'HPNi</i>	11
1.4 OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES	11
2 MÉTHODE	13
2.1 PATIENTS.....	13
2.2 EXAMEN NEUROPSYCHOLOGIQUE	14
2.3 ANALYSE QUANTIFIÉE DE LA MARCHÉ.....	15
2.4 PONCTION LOMBAIRE SOUSTRACTIVE	16
2.5 COVARIABLES	17
2.6 PROCÉDURE STATISTIQUE.....	17
2.6.1 <i>Collecte des données</i>	17
2.6.2 <i>Outils statistiques</i>	18
3 RÉSULTATS	20
3.1 CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET ANALYSE DE LA MARCHÉ	20
3.1.1 <i>Comparaison des caractéristiques clinico-démographiques</i>	20
3.1.2 <i>Examen neuropsychologique</i>	22
3.1.3 <i>Analyse quantifiée de la marche</i>	24
3.2 MÉMOIRE ET ASSOCIATION AVEC LES BIOMARQUEURS DU LCR	24
3.3 RÉVERSIBILITÉ DE LA MARCHÉ ET DE LA COGNITION	25
4 DISCUSSION	28
4.1 MÉCANISMES SOUS-TENDANT LE DÉCLIN DE LA MÉMOIRE DANS L'HPNi	28
4.2 RÉVERSIBILITÉ DES SYMPTÔMES.....	32
4.3 LIMITATIONS	32
5 CONCLUSION	33
6 RÉFÉRENCES.....	34
7 ARTICLE ORIGINAL	46

1 INTRODUCTION

1.1 L'HYDROCÉPHALIE À PRESSION NORMALE

Parmi les démences, l'hydrocéphalie à pression normale idiopathique (HPNi) en représente la cause « réversible » la plus fréquente. Son incidence est estimée à 5.5/100'000¹. Sa prévalence augmente avec l'âge. En effet, près de 6 % des sujets âgés de plus de 80 ans en sont atteints dans une étude épidémiologique en Suède – dont les caractéristiques populationnelles peuvent être comparées à celle de la Suisse². L'HPNi a été décrite pour la première fois en 1964 par le Dr S. Hakim à Bogotá en Colombie, dans sa thèse et grâce à une série de six cas présentant tous un élargissement ventriculaire sans élévation de la pression intracrânienne lors de la mesure intraventriculaire directe^{3,4}. Cette maladie se caractérise par la triade clinique de troubles de la marche, de la cognition et de la miction, en association avec un élargissement tétraventriculaire à l'imagerie cérébrale. Son caractère réversible repose sur la possibilité d'un traitement invasif au moins partiellement curatif, l'utilisation d'un système de dérivation du liquide céphalo-rachidien (LCR).

À l'heure actuelle, le diagnostic repose sur deux séries de directives. Premièrement, les critères américano-européens édictés en 2005 permettent de définir trois niveaux de certitude diagnostique d'HPNi : « probable », « possible » ou « improbable »⁵. Brièvement, l'HPNi probable se caractérise par la présence de troubles de la marche caractéristiques et l'un des deux autres symptômes de la triade, évoluant de manière progressive depuis minimum trois mois. L'imagerie joue un rôle crucial en démontrant la présence d'un élargissement ventriculaire non attribuable à l'atrophie cérébrale, ni à un obstacle limitant l'écoulement du LCR.

Deuxièmement, la troisième révision des critères japonais en 2021 utilise le marqueur radiologique des espaces sous-arachnoïdiens élargis de manière disproportionnée (*disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus*, DESH) pour distinguer l'HPNi « DESH » et « non-DESH » afin de sélectionner les patients candidats au traitement invasif. Les directives japonaises définissent également une entité d'HPNi « définitive » basée sur la réponse clinique durable à la dérivation de LCR, en plus des degrés « possible » et « probable »⁶.

Il est à noter que dans les deux séries de critères, il convient d'écarter les causes alternatives pouvant participer au tableau clinique susmentionné, en particulier d'autres maladies neurodégénératives pour l'aspect des troubles cognitifs.

Trois problèmes majeurs se posent pour le diagnostic de l'HPNi : premièrement, la triade clinique n'est pas spécifique. Chacun des symptômes – isolés ou en combinaison l'un avec l'autre – peut se manifester chez des sujets âgés, ceci à partir de soixante ans en ce qui concerne les troubles urinaires⁷⁻⁹. Deuxièmement, la présentation clinique de l'HPNi peut être hétérogène¹⁰⁻¹⁴. Finalement, en raison de sa survenue à un âge avancé, l'HPNi est associée dans la majorité des cas à d'autres comorbidités neurologiques et non neurologiques, dont il peut être difficile de déterminer le degré de participation au tableau clinique^{1,15}.

L'ensemble de ces problématiques peut aboutir à un sous-diagnostic. L'impact est conséquent, car cela peut retarder son traitement, qui consiste en la dérivation invasive de LCR. Les deux méthodes communément proposées sont la ponction lombaire (PL) soustractive pratiquée de manière itérative et l'implantation chirurgicale d'un drain ventriculaire ou lombaire permettant d'éliminer l'excès de LCR dans une cavité physiologique (en règle générale, le péritoine ou l'atrium cardiaque). Le bénéfice du traitement invasif a été démontré sur la réversibilité des symptômes – particulièrement la marche¹⁶ – et la qualité de vie des patients¹⁷⁻¹⁹. En revanche, il a été suggéré que le retard de traitement conduit à une réduction du caractère réversible des symptômes, d'où la nécessité d'identifier précocement les candidats au traitement invasif²⁰.

1.2 LES COMORBIDITÉS DE L'HPNI

En 2013, un groupe de travail international a établi six domaines d'intérêt à évaluer lors de la prise en charge du patient avec suspicion d'HPNi, afin d'identifier les comorbidités pouvant interférer avec le tableau clinico-radiologique : (1) troubles musculosquelettiques ; (2) troubles urinaires ; (3) maladies et facteurs de risque vasculaires ; (4) troubles neurocognitifs mineur et majeur en lien avec une pathologie Alzheimer ; (5) autres troubles cognitifs (maladie à corps de Lewy, maladie de Parkinson, démences fronto-temporales) ; (6) maladies psychiatriques²¹. La recherche de ces comorbidités est cruciale afin d'identifier adéquatement les candidats à un traitement potentiellement curatif, d'en évaluer le pronostic et d'identifier les facteurs confondants. Dans les sections suivantes, nous allons discuter les trois principales catégories de comorbidités d'intérêt dans le cadre de notre étude, en particulier la co-pathologie Alzheimer.

1.2.1 LA PATHOLOGIE ALZHEIMER

La pathologie Alzheimer au sens biologique se définit par la présence de marqueurs d'amyloïdose cérébrale et de neurodégénérescence fibrillaire liée à la protéine tau dans sa forme phosphorylée (p-tau) ou des lésions neuronales attribuables à la protéine tau totale (t-tau)²² : dans le LCR, ceci se traduit par une élévation de la t-tau ou p-tau, tandis que la protéine amyloïde- β_{1-42} (A β 42) est abaissée en raison de la formation d'agrégats à l'étage cérébral^{23,24}. Du point de vue neuropathologique, l'amyloïdopathie dans le tissu cérébral est typique de la maladie d'Alzheimer, tandis que la tauopathie est partagée avec d'autres maladies neurodégénératives²⁵.

Dans l'HPNi, la présence d'une co-pathologie Alzheimer est fréquente : 25-40 % des biopsies se sont avérées positives lors de l'analyse neuropathologique^{11,26-28}. Dans deux études post-mortem, jusqu'à 80 % des prélèvements ont montré la présence d'une pathologie Alzheimer concomitante à une HPNi avérée^{12,29}. *In vivo*, la concentration d'A β 42 est également diminuée dans le LCR comparativement à des sujets sains, quoiqu'à des degrés moindres par rapport à la maladie d'Alzheimer. De plus, les protéines tau se situent à des niveaux significativement moindres en comparaison à la maladie d'Alzheimer et aux sujets sains³⁰.

Le rôle que joue la co-pathologie Alzheimer dans l'HPNi n'est pas encore pleinement élucidé. Certaines études semblent montrer que les patients HPNi avec co-pathologie Alzheimer présentent une atteinte cognitive plus globale et tendent à moins bien répondre cliniquement à la dérivation de LCR^{26,31-34}. D'autres résultats contrastent avec cette affirmation et semblent montrer une réponse favorable indépendamment de la co-pathologie Alzheimer^{11,26,35,36}. Par conséquent, en absence de réponse claire, les cliniciens peuvent être victimes d'un biais de sélection négatif pour le traitement de ces patients avec un profil biologique Alzheimer, alors qu'ils pourraient éventuellement en bénéficier.

1.2.2 MALADIES VASCULAIRES

Le lien entre la charge vasculaire cérébrale et l'HPNi est bien établi par la prévalence augmentée de signes de maladie cérébrovasculaire en neuropathologie (par exemple épaississement

artériolaire)^{35,37,38} et la présence de leucoaraïose à l'imagerie^{39,40}. Au niveau systémique, l'hypertension artérielle en particulier, mais aussi le diabète sucré et les événements cérébrovasculaires, sont plus fréquemment retrouvés dans la population HPNi^{13,41-43}.

1.2.3 AUTRES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

La clinique des patients avec HPNi peut se rapprocher ou co-exister avec de nombreuses maladies neurodégénératives autres que la maladie d'Alzheimer, dont le diagnostic s'effectue par la combinaison de critères diagnostiques et de biomarqueurs diagnostiques ou de support (par exemple imagerie structurelle et métabolique, neurophysiologie) qui sont spécifiques à la maladie concernée. Chez le patient HPNi, il convient d'examiner en particulier la présence simultanée d'un syndrome parkinsonien et d'une dysautonomie. Ces signes cliniques peuvent orienter vers une maladie de Parkinson idiopathique ou d'autres syndromes parkinsoniens atypiques, comme la maladie à corps de Lewy (MCL), la paralysie supranucléaire progressive (PSP), le syndrome cortico-basal (SCB), l'atrophie multisystématisée (AMS), les maladies du spectre des démences fronto-temporales (DFT, par exemple variante comportementale et aphasies primaires progressives)²¹.

1.3 ASPECTS COGNITIFS

Le profil cognitif de l'HPNi se compose classiquement d'un syndrome sous-cortico-frontal associant une dysfonction exécutive (incluant une atteinte du raisonnement, abstraction, conceptualisation), des troubles de l'attention et de la mémoire de travail, un ralentissement psychomoteur et des symptômes de l'humeur, en particulier l'apathie^{44,45}. Or, plus de 40 % de patients présentent un déficit cognitif plus global, également avec une atteinte de la mémoire et de l'apprentissage, ainsi que des troubles instrumentaux (fonctions visuo-perceptives, praxies constructives, fonctions langagières)^{45,46}. Classiquement, les symptômes cognitifs répondent moins bien à la dérivation de LCR, en particulier en cas de déclin cognitif d'apparition précoce ou évoluant sur plus de deux ans^{47,48}. Sur la base d'un tableau cognitif plus sévère et/ou une moins bonne réponse clinique au traitement invasif, certains auteurs postulent même que l'HPNi est en réalité une entité nosologique neurodégénérative en soi⁴⁹.

1.3.1 LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE DANS L'HPNi

La mémoire épisodique est l'une des formes de mémoire à long terme se composant des mécanismes successifs d'encodage, consolidation et récupération⁵⁰. Celle-ci peut être atteinte dans l'HPNi dans près de 42 % des cas⁵¹. L'interprétation habituelle est principalement celle d'une altération du processus de récupération, dont le lien avec la dysfonction fronto-sous-corticale classique de l'HPNi a été postulé^{52,53}. Toutefois, certains auteurs suggèrent la présence d'un trouble de la mémoire vrai comparable à celui de la maladie d'Alzheimer⁵¹. Dans la littérature, il n'est pas clair si l'atteinte de la mémoire épisodique dans l'HPNi est attribuable à une co-pathologie Alzheimer ou si elle résulte d'un mécanisme pathogénique intrinsèque à l'HPNi. Quelques études se sont attachées à évaluer le lien entre les biomarqueurs de la pathologie Alzheimer dans le LCR et la mémoire épisodique dans l'HPNi, ceci avant et après la dérivation de LCR : avant l'intervention, les patients présentant une diminution de l'Aβ42 et/ou une élévation des protéines tau ont de moins bonnes performances en mémoire épisodique visuelle³⁶. Après dérivation de LCR, à court terme, les patients HPNi avec une pathologie Alzheimer concomitante présentent des performances significativement moins bonnes en mémoire épisodique verbale^{32,54}. Concernant la réversibilité du syndrome amnésique au sens clinique, indépendamment du profil de biomarqueurs, les résultats tendent à montrer une amélioration de la mémoire épisodique au moins à court terme⁵⁵⁻⁵⁸, bien qu'il existe aussi des résultats négatifs⁵⁹. Relevons encore une étude longitudinale sur près de cinq ans qui s'est penchée sur l'évaluation cognitive post-dérivation de LCR, établissant que le déclin de la mémoire existant avant l'intervention était le prédicteur le plus significatif d'apparition d'un trouble neurocognitif majeur à long terme, qu'il soit expliqué ou non par la présence concomitante d'une pathologie Alzheimer sur les prélèvements neuropathologiques peropératoires⁴⁹.

Au total, l'interaction clinico-paraclinique entre trouble de la mémoire vrai dans l'HPNi et co-pathologie Alzheimer est encore sujette à débat, raison pour laquelle notre étude s'est attachée à en démêler les liens.

1.3.1.1 Examen du syndrome amnésique de type hippocampique

L'une des façons d'examiner la mémoire épisodique dans sa modalité verbale consiste à administrer l'épreuve de rappels libres/rappels indicés à 16 items (RL/RI-16). Il s'agit d'une échelle neuropsychologique mise au point par E. Grober et H. Buschke en 1984⁶⁰. Elle a été validée dans sa version française par M. Van der Linden en 1988⁶¹. Brièvement, la RL/RI-16 consiste

à mémoriser seize mots de catégories sémantiquement différentes en fournissant les indices catégoriels respectifs lors de l'étape d'apprentissage. Trois séries de rappels libres et indicés pour les mots non spontanément restitués sont effectuées pour l'ensemble des mots. Ces trois séries sont suivies d'une étape de reconnaissance, puis finalement d'un rappel libre et indicé différé de vingt minutes après une tâche distractive. Cette échelle a pour avantage de contrôler la création d'une trace mnésique par une association sémantique et de faciliter la récupération via l'indication, permettant ainsi de distinguer un déficit touchant le stockage (trouble de la mémoire vrai) ou la récupération (par exemple dans le dysfonctionnement frontal). Elle permet également d'identifier les intrusions, confortant le diagnostic de trouble de la mémoire vrai. Ainsi, un encodage déficitaire, caractérisé par une performance diminuée dans le rappel libre, et qui n'est que peu amélioré par l'indication définit le syndrome amnésique de type hippocampique (SAH) du lobe temporal mésial – ou trouble de la mémoire vrai –, typique de la maladie d'Alzheimer^{62,63}.

L'utilité de la RL/RI-16 est bien établie dans la littérature pour la maladie d'Alzheimer. Parmi les publications phares dans le domaine, il est à relever en particulier l'étude *Pre-Al* publiée en 2007 par M. Sarazin et collaborateurs, qui vise à identifier le SAH typique dans la phase prodromale de la maladie d'Alzheimer. En effet, cette étude a permis d'identifier les valeurs seuils définissant le SAH : un score $\leq 40/48$ pour la somme des trois rappels totaux (RT) – eux-mêmes constitués de la somme des trois rappels libres (RL) et des trois rappels indicés (RI) – et de $\leq 17/48$ pour la somme des trois RL séquentiels. Ces valeurs ont permis de distinguer les patients qui vont convertir ou non en maladie d'Alzheimer clinique avec une sensibilité de 79.9 % et une spécificité de 89.9 %⁶⁴. Dans une large cohorte composée de patients avec maladie d'Alzheimer typique, huit autres pathologies neurodégénératives (démence fronto-temporale dans sa variante comportementale ; aphasie primaire progressive, variantes logopénique, sémantique et non-fluente/agrammatique ; syndrome cortico-basal ; paralysie supranucléaire progressive ; atrophie corticale postérieure ; maladie à corps de Lewy), déclin subjectif cognitif et dépression, les valeurs seuil de la RL/RI-16 ont su discriminer efficacement la maladie d'Alzheimer typique des autres entités⁶⁵.

Cependant, le SAH n'est pas spécifique de la maladie d'Alzheimer : il a été observé dans d'autres maladies neurodégénératives, comme par exemple la démence fronto-temporale dans sa variante comportementale⁶⁶. Comme nous l'avons vu ci-dessus, certains patients HPNi peuvent aussi présenter un SAH qui peut dépasser le cadre d'une dysfonction frontale. À notre

connaissance, la RL/RI-16 n'a jamais été employée pour examiner la mémoire épisodique verbale dans l'HPNi. Notre choix s'est donc porté sur l'utilisation de cette épreuve pour notre étude, par sa capacité bien établie à identifier le SAH.

1.3.2 LIEN ENTRE COGNITION ET MARCHE DANS L'HPNi

L'altération de la marche représente le symptôme cardinal dans l'HPNi. Du point de vue physiologique, la marche chez l'humain fait appel de nombreuses fonctions du système nerveux central, à de multiples niveaux, intégrant le système nerveux périphérique responsable des afférences sensorielles, les *pattern generators* médullaires, la modulation par le cervelet et les ganglions de la base, mais également le contrôle supérieur cortical impliquant de nombreux réseaux neuronaux et plusieurs fonctions cognitives⁶⁷. Dans l'HPNi, les patients présentent classiquement une apraxie de la marche – *higher-level gait disorder* chez les Anglo-Saxons –, c'est-à-dire un trouble locomoteur dont l'origine se situe dans le cortex ou les connexions entre différentes régions corticales⁶⁸. De nombreuses méthodes existent pour étudier le phénotype de la marche, y compris son niveau de contrôle supérieur. La méthode que nous avons employée dans notre étude est l'analyse des paramètres spatio-temporels. Ceux-ci sont efficaces pour détecter des changements subtils de la marche échappant à l'analyse clinique^{69,70}. Pour le cas de l'HPNi, la force de cette analyse réside dans la quantification de la réversibilité des symptômes moteurs et indirectement, cognitifs, après dérivation du LCR par ponction lombaire soustractive.

Parmi les paramètres de marche, la variabilité du cycle de marche – *stride time variability*, STV – reflète la stabilité de la marche. Il représente le meilleur marqueur moteur du contrôle de la marche, mais aussi du déclin cognitif chez les sujets âgés sains et dans diverses pathologies neurologiques, notamment la maladie d'Alzheimer^{71,72}. Il a également démontré son intérêt dans plusieurs cohortes de patients HPNi par notre groupe^{73–75} et par d'autres auteurs^{76–78} pour évaluer l'amélioration des symptômes locomoteurs et cognitifs après ponction lombaire soustractive.

1.4 OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

L'objectif de cette étude est de comparer les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques des patients HPNi se différenciant par la présence ou l'absence d'un SAH tel que défini

par la somme des rappels totaux $\leq 40/48$ comme décrit précédemment. L'hypothèse nulle (H_0) est que le profil de mémoire dans l'HPNi n'est pas associé aux biomarqueurs du LCR pour la maladie d'Alzheimer. Cette affirmation se base sur la forte prévalence de la co-pathologie Alzheimer sur des prélèvements neuropathologiques issus de patients HPNi^{11,12,26,27,29}, dont le lien avec la présence d'un SAH est bien démontré dans la littérature en ce qui concerne la maladie d'Alzheimer^{64,65}.

Deuxièmement, nous examinons si la présence d'un SAH prédit la réversibilité des symptômes de la marche et de la cognition après ponction lombaire soustractive. Nous avons fait l'hypothèse que les patients avec HPNi isolée sans SAH ont de plus grandes chances de s'améliorer, du fait qu'un déficit cognitif global incluant une atteinte mnésique ou une co-pathologie Alzheimer significative semblent moins bien répondre à la dérivation de LCR^{32,54}. De plus, notre groupe a déjà démontré qu'une pathologie Alzheimer concomitante à l'HPNi est associée à une moins bonne réponse sur les paramètres de marche⁷⁵.

2 MÉTHODE

2.1 PATIENTS

Dans la présente étude, un collectif initial de 261 patients avec suspicion d'HPNi a été recruté entre mai 2011 et février 2019 de manière prospective dans le Service de Neurologie, Département des Neurosciences Cliniques aux Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG). Les patients ont tous été inclus dans le Protocole de Genève établi par G. Allali et collaborateurs précédemment publié⁷⁹. En résumé, ils sont référés par des neurologues libéraux ou d'autres spécialités médicales intra- ou extrahospitalières pour suspicion clinique d'HPNi avec des signes radiologiques compatibles (**Figure 1**). Dans un premier temps, les patients bénéficient d'une évaluation multidisciplinaire initialement par un neurologue, qui valide l'entrée du patient dans la cohorte. Par la suite, ils sont convoqués pour un bilan cognitif et de la marche effectué par une neuropsychologue, un physiothérapeute et un ingénieur en biomécanique. Le même jour, après la première partie du bilan, le patient est soumis à une ponction lombaire soustractive. Le lendemain, les évaluateurs répètent la même évaluation standardisée de la marche et de la cognition afin d'examiner la réversibilité des symptômes.

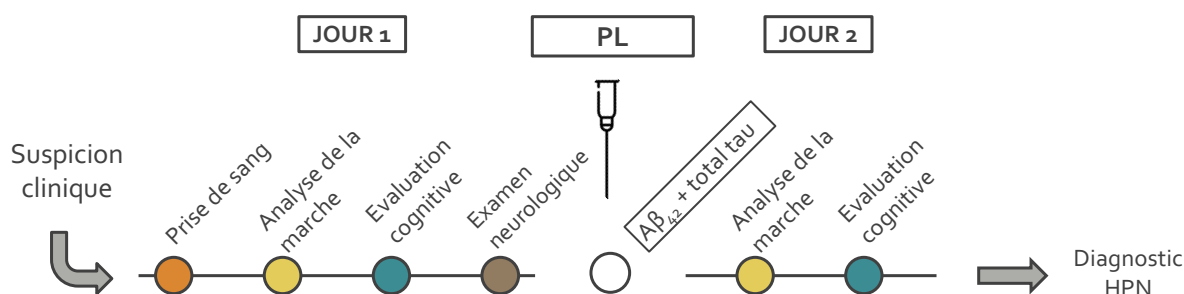


Figure 1. "Le protocole de Genève". Adapté avec la permission d'Allali G et al. Clin Neurol Neurosurg. 2017 Sept;160:5-11. Abréviations : PL, ponction lombaire ; HPN, hydrocéphalie à pression normale. Image : Flaticon.com.

Les critères d'inclusion des patients dans la présente étude sont les suivants : (1) diagnostic d'HPNi selon les recommandations américano-européennes ; (2) passation de la RL/RI-16 ; (3) passation du protocole d'évaluation de la marche et de la cognition avant et après ponction lombaire soustractive. Les critères d'exclusion sont les suivants : (1) affection médicale aiguë dans les trois mois précédant l'évaluation ; (2) ponction lombaire soustractive réalisée dans les trois mois précédant l'évaluation ; (3) âge inférieur à 60 ans ; (4) modification médicamenteuse

entre les deux évaluations ; (5) maîtrise insuffisante de la langue française pour la réalisation de l'examen neuropsychologique détaillé.

Le protocole d'étude a été approuvé par le Comité d'éthique des HUG (protocole d'étude CE 09-160R).

2.2 EXAMEN NEUROPSYCHOLOGIQUE

Un ou une neuropsychologue certifié(e) par l'Association Suisse des Neuropsychologues (ASNP) soumet les patients à un protocole standardisé comprenant une batterie d'évaluation ciblant les principales fonctions cognitives atteintes dans l'HPNi. Outre l'examen de la mémoire épisodique verbale, le protocole évalue les domaines suivants :

Fonction cognitive étudiée	Échelles neuropsychologiques utilisées
Fonctions exécutives	• <i>Color Trail test</i>⁸⁰ (CTT) • Fluence verbale sémantique et phonémique⁸¹ • Test de Stroop⁸²
Attention et mémoire de travail	• <i>Wechsler Adult Intelligence Scale III</i>⁸³ (WAIS-III) : – <i>Symbol digit modalities test</i> (SDMT) – Empan verbal direct et indirect • <i>Wechsler Memory Scale III</i>⁸⁴ (WMS-III), empan spatiaux
Mémoire épisodique	RL/RI-16 ^{60,61}
Fonctions instrumentales • Langage • Gnosies visuelles • Praxies gestuelles	• Test de dénomination orale de 80 images⁸⁵ • Protocole Montréal-Toulouse d'évaluation des gnosies visuelles⁸⁶ (PEGV) • Gestes de Moroni⁸⁷
Cognition globale	<i>Mini Mental State Examination</i> ⁸⁸ (MMSE)
Transfert calleux	Écoute dichotique
Dextérité manuelle	<i>Purdue pegboard test</i> ⁸⁹
Comportement	• Échelle d'apathie de Starkstein⁹⁰ • <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>⁹¹ (HADS)

Lors du second jour d'évaluation, seules certaines échelles des fonctions exécutives et attentionnelles ont été répétées (CTT, fluences, test de Stroop, WAIS-III, WMS-III). Les scores obtenus lors du deuxième jour sont comparés à ceux du premier jour. À partir de là, on calcule un delta moyennant la formule suivante : $\text{delta}(\text{paramètre}) [\%] = (\text{paramètre après PL soustractive} - \text{paramètre avant PL soustractive}) / \text{paramètre avant PL soustractive}$.

2.3 ANALYSE QUANTIFIÉE DE LA MARCHÉ

L'analyse quantifiée de la marche s'effectue au Laboratoire de Cinésiologie Willy-Taillard aux HUG, comme précédemment décrit⁷⁹. En résumé, il a été demandé au patient de s'équiper de vêtements confortables et de ses propres chaussures. L'environnement est adapté à des conditions idéales (éclairage optimal, absence de bruit environnant). Tous les patients sont testés le matin afin de réduire le risque de fatigue. Le même physiothérapeute examine le patient avant et après la ponction lombaire soustractive.

Lors de chaque session, le patient doit marcher sur une distance de 10 mètres à une vitesse qui lui semble la plus naturelle, en condition de simple tâche. Puis, il exécute la marche sous quatre conditions de double-tâche cognitivo-motrice, qui lui sont présentées dans un ordre aléatoire pour minimiser l'effet d'apprentissage : compte à l'endroit, décompte à l'envers à partir de 50, fluence verbale sémantique (noms d'animaux) et phonémique (mots débutant par la lettre P). L'instruction donnée au patient est identique pour chaque condition, soit de réaliser la tâche au meilleur de ses capacités sans priorité donnée à l'une ou l'autre tâche. Finalement, il exécute l'épreuve du *Timed 'Up and Go' (TUG)*, dans sa version classique⁹² et sa version imaginée (iTUG) pour l'évaluation cognitive de l'imagerie mentale⁹³.

Chaque patient est équipé de deux marqueurs réfléchissants apposés sur les talons et le deuxième métatarsien, dont le signal est capté par un système de caméras optoélectroniques couplées (jusqu'en 2015 : VICON Mx3+, Vicon Motion Systems, Oxford, Royaume-Uni ; après 2015 : Opus7+, QualiSys, Suède) disposées dans la pièce (**Figure 2**). Les signaux des deux dispositifs sont enregistrés et couplés pour permettre une analyse des composantes spatiales et temporelles. Les paramètres spatio-temporels suivants sont analysés : vitesse de marche [m/s] ; temps du cycle de marche [s] ; variabilité du cycle de marche (STV) [%] ; longueur de la foulée [m] ; phase oscillatoire [% du cycle de marche] ; largeur du pas [m]. Le STV se calcule comme

le coefficient de variation du cycle de marche selon la formule suivante : $STV = [(\text{écart-type du temps du cycle de marche}) / (\text{moyenne du temps du cycle de marche})] * 100$.

Pour l'évaluation à une année de la réversibilité de la marche après implantation d'un drain ventriculo-péritonéal, la marche n'a été évaluée que qualitativement (amélioration ou absence d'amélioration) par le neurochirurgien ayant opéré le patient.

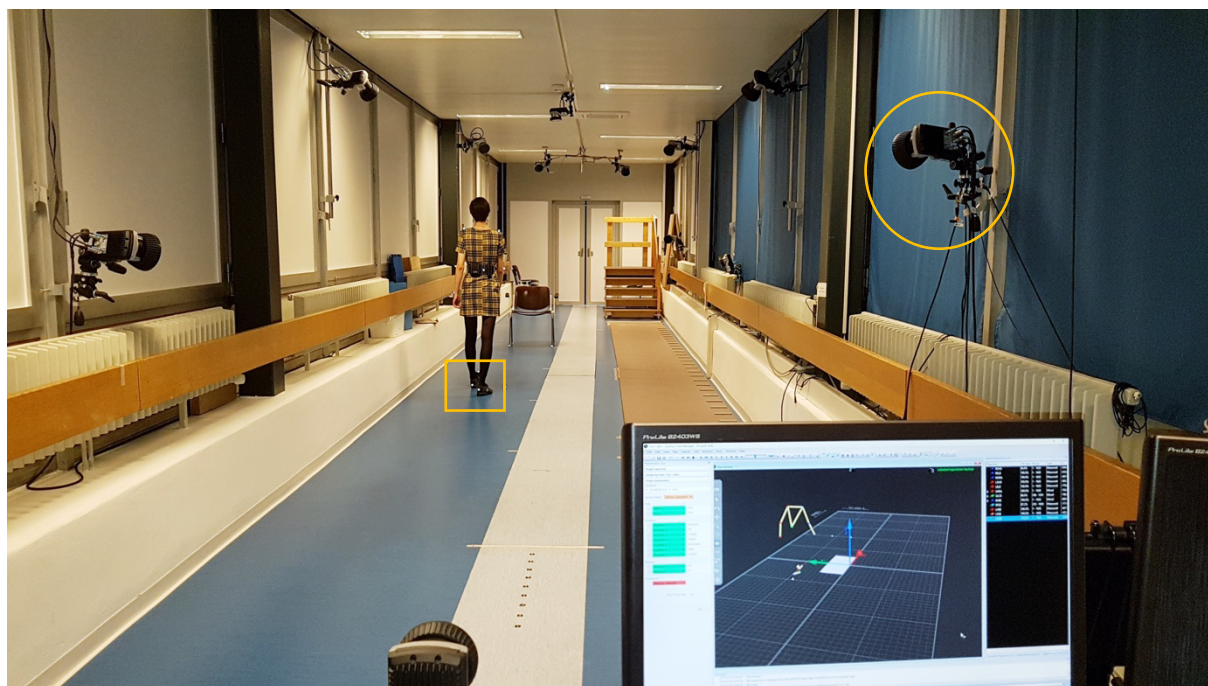


Figure 2. Disposition du Laboratoire de Cinésiologie Willy-Taillard, HUG. Le cercle indique une caméra opto-électronique ; le rectangle indique les réflecteurs disposés sur les pieds du patient. Remerciements au Prof. Stéphane Armand.

2.4 PONCTION LOMBAIRE SOUSTRACTIVE

La ponction lombaire soustractive est réalisée par un neurologue de l'Unité de Neurologie générale et cognitive. Le patient est positionné en décubitus latéral pour permettre la mesure de la pression d'ouverture. Au total, 30 à 50 ml de LCR sont retirés. À cette occasion, le dosage des biomarqueurs Alzheimer ($A\beta_{42}$, t-tau et p-tau) est pratiqué. Les valeurs seuil du laboratoire local sont utilisées pour définir la présence d'une pathologie Alzheimer : $A\beta_{42} < 450$ ng/l, t-tau > 360 ng/l, p-tau > 60 ng/l. L'analyse du LCR est toujours effectuée au même moment de la journée, permettant de minimiser la variation naturelle des protéines en suspension dans le LCR en lien avec le cycle nyctéméral⁹⁴.

Il est à noter que la valeur de la protéine A β 42 a été utilisée pour une analyse en sous-groupe en fonction de la présence ou l'absence d'une amyloïdopathie, soit un groupe amyloïde-positif (A+), défini par un niveau d'A β 42 < 450 ng/l, et un groupe amyloïde-négatif (A-), défini par un niveau d'A β 42 $\geq$ 450 ng/l.

2.5 COVARIABLES

Le profil clinique des patients HPNi est examiné en détail à l'aide de plusieurs mesures. La durée de la maladie est calculée en mois sur la base de l'apparition des premiers symptômes. Notre choix s'est porté sur l'apparition des troubles de la marche, car ceux-ci représentent la caractéristique principale de l'HPNi. Les comorbidités médicales sont évaluées à l'aide d'une échelle standardisée, le *Global Health Score* (GHS), évaluant de 0 à 9 la présence de conditions médicales les plus fréquentes chez le sujet âgé (diabète, insuffisance cardiaque chronique, arthrose, hypertension artérielle, infarctus cérébral, bronchopneumopathie obstructive chronique, angine de poitrine et infarctus du myocarde)⁹⁵. La présence d'un syndrome parkinsonien est évaluée selon la présence d'une bradykinésie en association au minimum avec l'une des trois autres caractéristiques phares – tremblement de repos, rigidité, instabilité posturale – selon les critères de l'*UK Parkinson's Disease Society brain bank clinical diagnostic criteria*⁹⁶. Dans le cas où le patient ne présente que certains signes parkinsoniens (sans véritable syndrome selon la définition ci-dessus), on considère que le patient présente des signes parkinsoniens légers (*mild parkinsonian signs*)⁹⁷. Au niveau radiologique, la charge vasculaire est étudiée sur l'IRM cérébrale à l'aide de l'échelle *Age-Related White Matter Changes* (ARWMC), avec une gradation de 0 à 30 et étudiant cinq régions bilatérales sujettes à la concentration de leucoaraïose : frontale (0-6), pariéto-occipitale, temporale, ganglions de la base, infratentorielle⁹⁸.

2.6 PROCÉDURE STATISTIQUE

2.6.1 COLLECTE DES DONNÉES

Les données des patients ont été collectées rétrospectivement sur la base des dossiers patients informatisés pour les données cliniques, biologiques et radiologiques, ainsi que la base de données FileMaker Pro, version 17 (Claris, Santa Clara, California, USA) pour les données de

l'analyse quantifiée de la marche. L'échelle radiologique ARWMC a été évaluée par A.L. sur la base de l'imagerie cérébrale à la ligne de base. Dix échantillons revus indépendamment par A.L. et G.A. ont montré un coefficient *kappa* de 0.615, indiquant un degré d'accord inter-évaluateurs jugé comme acceptable.

2.6.2 OUTILS STATISTIQUES

Le calcul de puissance *a priori* a permis de déterminer un échantillon minimal de 16 patients pour un niveau α de 0.05 et une puissance $1 - \beta$ de 0.95, pour une taille d'effet à 0.71, en ce qui concerne les comparaisons simples bilatérales.

La distribution normale a été examinée à l'aide d'histogrammes et de la statistique de Kolmogorov-Smirnov, une valeur $p < 0.05$ indiquant une distribution non-normale. Plusieurs données étaient concernées, présentant toutes un coefficient d'asymétrie positif : les variables dépendantes concernées étaient la durée de la maladie, t-tau et A β 42. Nous avons appliqué une transformation logarithmique de base 10, permettant ainsi de respecter la loi de distribution normale. L'application de cette transformation n'a changé ni la statistique du test concerné, ni la valeur p correspondante dans aucun des cas. Il est à noter que le niveau d'éducation en années ne suit pas non plus une loi normale, mais aucune transformation statistique n'a permis sa normalisation.

Les variables suivantes présentent des valeurs manquantes (nombre indiqué entre parenthèses) : durée de la maladie (7), nombre de médicaments (7), présence d'un syndrome parkinsonien (6), MMSE (11), t-tau (27), p-tau (37), A β 42 (27), ARWMC (1). Pour les variables concernées, une imputation multiple à cinq itérations suivant un modèle de régression linéaire a été réalisée afin de permettre une estimation correcte des valeurs p et des erreurs standard⁹⁹. Les statistiques de test ont été rapportées pour les données imputées moyennées, lorsque cela était approprié. À titre de comparaison, l'exécution des tests statistiques sur les données natives a démontré des résultats similaires.

Les tests statistiques suivants ont été utilisés pour les comparaisons entre les deux groupes : test de Student (*t*-test) ou test de Mann-Whitney *u*, test du Chi-carré ou test exact de Fisher, selon ce qui était approprié en fonction des prérequis de normalité et de nombre de données à disposition. Afin d'examiner plus finement la capacité d'apprentissage des sujets, nous avons modélisé des courbes d'apprentissage en comparant chaque essai itératif des rappels libres (RL) et

rappels totaux (RT), ainsi que le rappel libre et total différé. Nous y avons appliqué un modèle de régression linéaire mixte en utilisant le score RL ou RT comme variables dépendantes ; les 4 itérations successives du test, le groupe et l'interaction tests * groupe comme effets fixes ; le patient comme effet aléatoire. Nous avons comparé par paire les effets marginaux conditionnels ajustés selon Bonferroni. Afin d'examiner l'association entre la performance à la RL/RI-16 et les caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques et radiologiques, nous avons modélisé une régression linéaire uni- et multivariée. La variable dépendante était la performance en mémoire épisodique verbale, soit le score composé de la somme des trois RT. Les variables indépendantes choisies étaient les suivantes : âge, sexe, niveau d'éducation, MMSE, t-tau, A β 42, échelle ARWMC. Nous n'avons pas inclus la protéine p-tau afin de respecter le prérequis de la règle « un pour dix » pour les prédicteurs^{100,101}. Pour les variables soumises à l'imputation multiple (durée de la maladie, A β 42, t-tau), le coefficient de détermination R² rapporté correspond à la moyenne des R² pour chacune des imputations. Il n'y a pas eu de détection de colinéarité. En effet, chaque valeur de tolérance était supérieure à 0.2, le facteur d'inflation de la variance le plus grand (*variance inflation factor*, VIF) était de 1.179 – soit inférieur à 10 – et le VIF moyen était de 1.046, soit non considérablement supérieur à 1.

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel IBM *Statistical Package for Social Sciences*, version 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) et Stata, version 18 (StataCorp, College Station, TX, USA). Les analyses *a priori* et *post-hoc* ont été réalisées à l'aide du logiciel *G*power*, version 3.1 (F. Faul, E. Erdfelder, A. Lang et A.-G. Buchner, Düsseldorf, Allemagne).

3 RÉSULTATS

3.1 CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET ANALYSE DE LA MARCHÉ

3.1.1 COMPARAISON DES CARACTÉRISTIQUES CLINICO-DÉMOGRAPHIQUES

Au total, cent patients ont été inclus dans cette étude. Soixante-deux patients (62%) ont été classifiés dans le groupe non-amnésique (somme des RT de la RL/RI-16 $\geq 40/48$), alors que trente-huit (38%) sont amnésiques (somme des RT de la RL/RI-16 $< 40/48$). La somme moyenne des rappels libres était de 10.07 ± 5.2 (amplitude des scores : [2 ; 20]) dans le groupe amnésique et de 21.0 ± 6.5 (amplitude : [1 ; 34]). La somme moyenne des rappels totaux est de 29.2 ± 8.1 (amplitude : [7 ; 39]) dans le groupe amnésique et de 44.7 ± 2.6 (amplitude : [40 ; 48]) dans le groupe non-amnésique.

Afin d'illustrer graphiquement le processus d'encodage à chaque étape de rappel libre et total de la RL/RI-16, des courbes d'apprentissage ont été modélisées pour chacun des groupes dans la **Figure 4**. En utilisant un modèle de régression linéaire mixte, nous avons pu démontrer une différence significative de pente entre le RL 1 et 2 entre les deux groupes (contraste = 1.33; IC 95% [0.19 ; 2.48], valeur $p = 0.013$). La comparaison des pentes entre RL 2, RL 3 et rappel libre différé n'était pas significative. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative en comparant les pentes des différentes itérations pour les scores de rappel total.

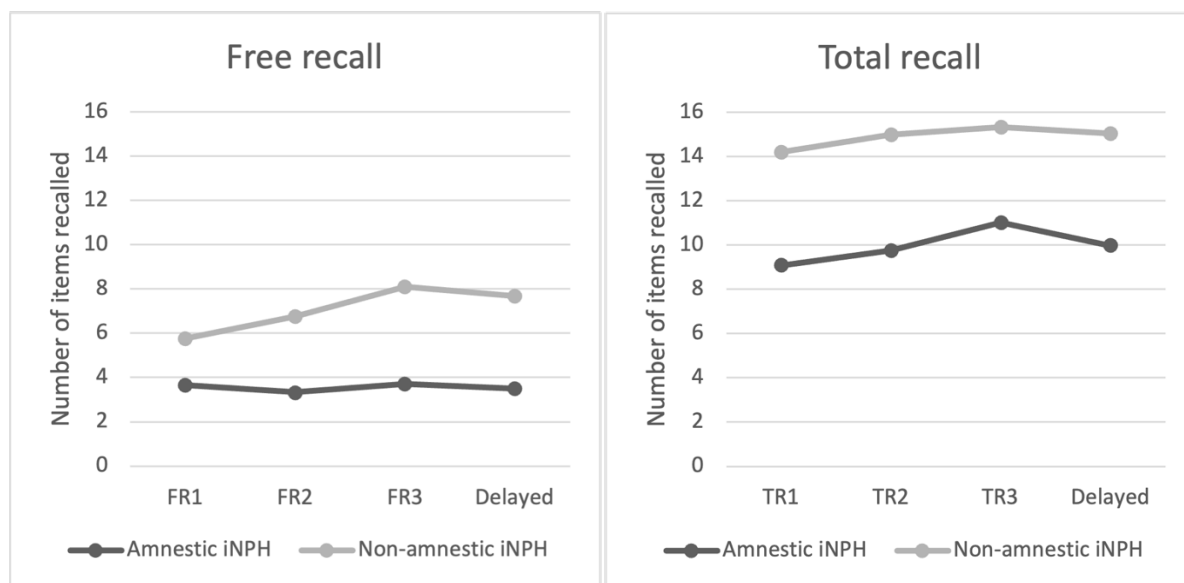


Figure 3. Courbes d'apprentissage pour les patients HPNi amnésiques et non-amnésiques. Abréviations et traductions : iNPH, idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (HPNi) ; FR, free recall, correspondant au rappel libre ; TR, total recall, correspondant au rappel total.

Les caractéristiques clinico-démographiques et paracliniques sont présentées dans le **Tableau 1**. Dans l'ensemble, les groupes amnésique et non-amnésique ont un profil démographique similaire concernant l'âge moyen (amnésiques : 77.0 ± 5.9 années ; non-amnésiques : 77.0 ± 7.0 années), le sexe féminin (amnésiques : 36.8 % de femmes ; non-amnésiques : 38.7 % de femmes). Les HPNi amnésiques sont cependant significativement moins éduqués que les patients non-amnésiques : 10.2 ± 3.5 années d'éducation dans le groupe amnésique versus 13.1 ± 3.0 années d'éducation dans le groupe non-amnésique ; $t(98) = -4.35, p < 0.001$. La taille d'effet est modérée avec un coefficient $r = 0.40$.

Tableau 1 – Caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques et de la marche ($n = 100$).

Caractéristiques	Amnésiques, $n = 38$	Non-amnésiques, $n = 62$	Valeur p
<i>Démographiques</i>			
Âge [années]	77.0 (5.9)	77.0 (7.0)	0.965
Femmes, n (%)	14.0 (36.8)	24.0 (38.7)	0.852
Niveau d'éducation [années]	10.2 (3.5)	13.1 (3.0)	<0.001
<i>Cliniques</i>			
Durée de la maladie [mois]	33.2 (25.4)	42.6 (48.5)	0.263
Syndrome parkinsonien, n (%)	12.0 (34.3)	13.0 (22.0)	0.194
Médicaments, n	5.2 (2.4)	4.6 (3.1)	0.406
Comorbidités [0-10]*	1.7 (1.0)	1.7 (1.1)	0.975
MMSE [0-30]	22.6 (3.3)	25.8 (2.8)	<0.001
<i>Protéines du LCR</i>			

Tau totale [ng/l]	220.6 (140.0)	197.8 (106.6)	0.914
Tau phosphorylée [ng/l]	40.6 (15.7)	42.2 (16.6)	0.710
Aβ42 [ng/l]	606.7 (180.8)	678.3 (292.6)	0.476
<i>Radiologiques</i>			
Leucoaraïose, par régions [§] [0-30]	7.6 (5.0)	7.0 (5.2)	0.586
Frontale [0-6]	3.1 (1.2)	2.8 (1.5)	0.315
Pariéto-occipitale [0-6]	2.8 (1.7)	2.8 (2.1)	0.853
Temporale [0-6]	0.7 (1.2)	0.8 (1.3)	0.861
Ganglions de la base [0-6]	0.5 (1.0)	0.5 (1.0)	0.879
Infratentorielle [0-6]	0.5 (1.0)	0.3 (0.7)	0.169
<i>Paramètres de la marche</i>			
Vitesse de marche [m/s]	0.7 (0.3)	0.8 (0.3)	0.049
Cadence [# pas/min]	96.3 (17.9)	101.2 (13.1)	0.124
Variabilité du cycle de marche, (STV) [%]	6.4 (10.9)	4.7 (8.6)	0.403
Longueur de la foulée [m]	0.8 (0.3)	0.9 (0.3)	0.055
Phase oscillatoire [%]	67.3 (5.2)	66.2 (3.9)	0.234
Largeur du pas [m]	0.1 (0.1)	0.1 (0.0)	0.464

Les valeurs sont présentées sous la forme de moyennes (écarts-types) ou nombres (pourcentages), selon ce qui est approprié.

* Les comorbidités ont été évaluées par l'échelle *Global Health Score* (GHS).

[§] La présence de leucoaraïose a été évaluée à l'aide de l'échelle *Age-Related White Matter Changes* (ARWMC).

3.1.2 EXAMEN NEUROPSYCHOLOGIQUE

Concernant l'aspect cognitif, les patients amnésiques présentent une cognition globale plus faible que les patients non-amnésiques : le MMSE s'élève à 22.6 ± 3.3 dans le groupe amnésique versus 25.8 ± 2.8 dans le groupe non-amnésique ; $t(98) = -4.87, p < 0.001$. Le coefficient $r = 0.44$, indiquant une taille d'effet modérée. Le reste des caractéristiques cliniques est comparable entre les deux groupes. Lors de l'examen neuropsychologique détaillé, les HPNi amnésiques montrent des performances amoindries avant la ponction lombaire soustractive en comparaison aux HPNi non-amnésiques dans certains domaines testés, particulièrement les fonctions exécutives et attentionnelles : CTT (partie 1 et 2) ; fluence verbale sémantique et phonémique, test de Stroop (conditions « points » et « couleurs ») ; WAIS-III (SDMT, empans chiffrés). Les caractéristiques cognitives des sujets sont résumées dans le **Tableau 2**.

Tableau 2 – Profil neuropsychologique avant et après ponction lombaire ($n = 100$).

	Amnésiques, $n = 38$			Non-amnésiques, $n = 62$		
	Avant PL soustractive	Après PL soustractive	Valeur p	Avant PL soustractive	Après PL soustractive	Valeur p
<i>Fonctions exécutives</i>						
Color Trails Test [s]						
Partie 1	140.6 (85.6) ^a	131.6 (77.6) ^b	0.194	103.2 (54.3) ^a	101.5 (66.0) ^b	0.177
Partie 2	250.1 (85.3) ^a	222.9 (95.1)	0.079	197.6 (88.9) ^a	187.2 (84.3)	0.059
Index*	1.4 (0.9)	1.3 (0.7)	0.811	1.3 (0.6)	1.1 (0.6)	0.274
Fluence verbale (2 minutes) [#]						
Sémantique	11.1 (4.5) ^a	11.5 (3.4) ^b	0.128	14.3 (3.8) ^a	16.6 (5.0) ^b	<0.001
Phonémique	7.2 (4.3) ^a	9.1 (5.7) ^b	0.015	14.3 (6.4) ^a	14.9 (6.6) ^b	0.570
Stroop Test [s]						
Point	22.6 (7.9) ^a	22.0 (6.4) ^b	0.696	18.5 (6.1) ^a	17.7 (7.1) ^b	0.025
Couleur	30.9 (8.3) ^a	28.3 (10.0) ^b	0.009	26.9 (13.9) ^a	24.8 (12.6) ^b	<0.001
Mot	52.7 (15.7)	51.4 (22.3)	0.093	49.9 (27.3)	44.9 (23.5)	0.355
Index ^s	2.4 (0.8)	2.2 (0.9)	0.174	2.5 (1.1)	2.3 (0.8)	0.636
<i>Attention, mémoire de travail</i>						
Wechsler Adult Intelligence Scale-III (WAIS-III) [#]						
Symbol Digit Modalities Test	25.5 (9.6) ^a	27.3 (12.7) ^b	0.112	33.4 (12.5) ^a	35.8 (13.6) ^b	0.013
Empan chiffré à l'endroit	4.9 (1.3) ^a	5.1 (1) ^b	0.012	5.6 (1.3) ^a	5.7 (1.3) ^b	0.753
Empan chiffré à l'envers	3.4 (0.9)	3.3 (0.9) ^b	0.819	3.7 (1.1)	4.1 (1.3) ^b	0.014
Wechsler Memory Scale-III (WMS-III) [#]						
Empan visuel à l'endroit	4.1 (1.2)	4.4 (1)	0.039	4.4 (1.1)	4.6 (1.1)	0.186
Empan visuel à l'envers	3.4 (1)	3.5 (1) ^b	0.840	3.7 (1.1)	4.0 (1.1) ^b	0.007
<i>Transfert calleux</i>						
Index d'écoute dichotique [%]	51.5 (49.2)	44.0 (43.4)	0.272	40.3 (43.8)	40.2 (36)	0.493
<i>Dextérité manuelle</i>						
Purdue Pegboard Test, main droite [#]	8.7 (2.5)	8.2 (2.1) ^b	0.437	9.7 (3)	10.5 (2.2) ^b	0.010
Purdue Pegboard Test, main gauche [#]	7.8 (2.5)	8.0 (2.2) ^b	0.081	9.0 (3.1)	9.2 (2.1) ^b	0.803
<i>Comportement</i>						
Hospital Anxiety and Depression scale [#]						
Anxiété	7.7 (3.4)	-	-	7.0 (3.9)	-	-
Dépression	7.6 (4.3)	-	-	5.9 (2.8)	-	-
Échelle d'apathie de Starkstein [#]	18.6 (5.7) ^a	-	-	14.4 (5.0) ^a	-	-

Abréviations : PL, ponction lombaire soustractive.

Les comparaisons sont basées sur le test de Mann-Whitney u ; les différences significatives (valeur $p < 0.05$, bilatérale) sont mises en évidence en caractères gras. Pour les comparaisons entre les deux groupes dans chaque condition (avant et après ponction lombaire soustractive), les différences sont indiquées comme suit :

^a Différence significative entre les deux groupes avant la ponction lombaire soustractive.

^b Différence significative entre les deux groupes après la ponction lombaire soustractive.

* L'index du *Colour Trails test* est calculé comme suit : (Partie 2 – Partie 1)/Partie 1.

[§] L'index de Stroop est calculé comme suit : (condition « Couleur »)/(condition « Point »).

L'index d'écoute dichotique est calculé comme suit : $100 * (\text{oreille droite} - \text{oreille gauche}) / (\text{oreille droite} + \text{oreille gauche})$.

3.1.3 ANALYSE QUANTIFIÉE DE LA MARCHE

Les paramètres spatio-temporels de la marche sont inclus dans le **Tableau 1**. Bien que les deux groupes soient atteints de syndrome parkinsonien dans les mêmes proportions (présence d'un syndrome parkinsonien chez 34.3 % des patients amnésiques versus 22.0 % dans le groupe non-amnésique ; valeur $p = 0.194$), les patients amnésiques marchent moins vite à la ligne de base avec une vitesse de marche moyenne de 0.7 ± 0.3 [m/s] versus 0.8 ± 0.3 [m/s] dans le groupe non-amnésique ; $t(94) = -2.00$, valeur $p < 0.05$. La taille d'effet est faible ($r = 0.20$). Les autres paramètres de la marche (STV, cadence, longueur de la foulée, phase oscillatoire, largeur du pas) sont comparables entre les deux groupes.

3.2 MÉMOIRE ET ASSOCIATION AVEC LES BIOMARQUEURS DU LCR

En dépit d'un profil clinique différent concernant la mémoire, les deux groupes ont des niveaux de biomarqueurs Alzheimer similaires dans le LCR, comme indiqué dans le **Tableau 1**. L'analyse en fonction de la présence d'une amyloïdopathie (statut A+ ou A-, comme défini dans la Méthode) a démontré une proportion de charge amyloïde similaire entre les groupes amnésiques et non-amnésiques : 22.3 % dans le groupe amnésique versus 18.6 % dans le groupe non-amnésique ; valeur $p = 0.770$. Ceci est illustré dans la **Figure 4** ci-contre.

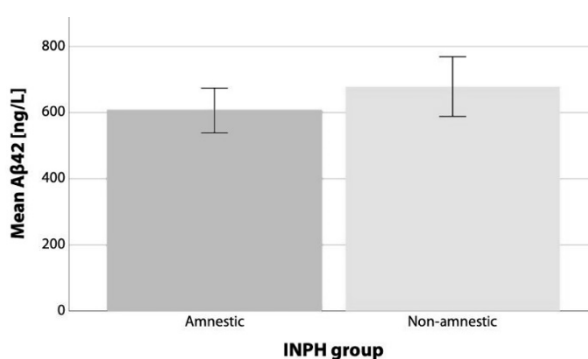


Figure 4. Niveaux moyens d'Aβ42 chez les patients amnésiques et non amnésiques. Les barres d'erreur indiquent les intervalles de confiance à 95 %.

Le **Tableau 3** présente les résultats des régressions uni- et multivariées sur les données post-imputation multiple, permettant d'examiner l'association entre les caractéristiques des patients et la somme des RT de la RL/RI-16 (amplitude du score : [0 ; 48]). Les biomarqueurs du LCR

ne sont pas associés avec les performances en mémoire épisodique verbale. En revanche, la somme des RT a montré une association significative avec le niveau d'éducation ($\beta = 0.71$; IC 95 % [0.23;1.20] ; $p = 0.004$), ainsi qu'avec le MMSE ($\beta = 1.09$; IC 95 % [0.59;1.58] ; valeur $p < 0.001$). Cette association résiste à l'ajustement sur les autres covariables. Ensemble, ces deux éléments permettent d'expliquer 33.8 % des performances en mémoire épisodique (R^2 ajusté = 0.338). Il est à noter également l'association significative en analyse univariée entre la durée de la maladie et les performances en mémoire épisodique ($\beta = 4.91$; IC 95 % [0.66;9.16] ; valeur $p = 0.024$; $R^2 = 0.062$), mais cette association perd sa significativité en analyse multivariée.

Tableau 3 – Association uni- et multivariée entre la somme des RT de la RL/RI-16 (variable dépendante) et les caractéristiques des patients HPNi (variables indépendantes).

<i>n</i> = 100	Analyse univariée				Analyse multivariée			
	β	95% CI	<i>p</i> -value	R^2	β	95% CI	<i>p</i> -value	R^2
Âge	-0.16	[-0.43;0.11]	0.251	0.016	-0.01	[-0.31;0.30]	0.977	0.338
Sexe féminin	1.46	[-2.19;5.10]	0.433	0.070	2.84	[-0.57;6.26]	0.103	
Niveau d'éducation	0.71	[0.23;1.20]	0.004	0.085	0.63	[0.15;1.12]	0.011	
Durée de la maladie	4.91	[0.66;9.16]	0.024	0.062	3.00	[-1.08;7.05]	0.149	
Comorbidités	0.39	[-1.32;2.10]	0.657	0.002	1.22	[-0.45;2.89]	0.153	
MMSE	1.09	[0.59;1.58]	<0.001	0.187	0.93	[0.35;1.52]	0.002	
Protéines du LCR								
Tau totale	-4.50	[-11.96;2.96]	0.236	0.018	-3.34	[-10.91;4.22]	0.386	
A β 42	8.60	[-6.30;23.50]	0.240	0.033	9.59	[-5.40;24.57]	0.191	
Leucoaraïose	-0.09	[-0.44;0.26]	0.628	0.003	-0.03	[-0.38;0.33]	0.873	

Abréviations : MMSE, *Mini Mental State Examination*.

Les associations significatives ($p < 0.05$ bilatérale) sont indiquées en caractères gras.

3.3 RÉVERSIBILITÉ DE LA MARCHÉ ET DE LA COGNITION

Le **Tableau 4** résume la réversibilité des paramètres de marche et de cognition après la ponction lombaire soustractive en exprimant la différence en *delta*. Au total, concernant l'analyse quantifiée de la marche, les deux groupes marchent globalement plus rapidement après la ponction lombaire soustractive, avec une amélioration comparable (par exemple, la vitesse de marche s'améliore de +28 % chez les patients amnésiques versus +20 % chez les patients non-amnésiques ; valeur $p = 0.332$). Ceci est illustré graphiquement dans la **Figure 5**.

Les patients se sont améliorés de manière similaire dans les différentes épreuves neuropsychologiques des domaines exécutif et attentionnel (cf. **Tableau 4**). Il est à noter une tendance non significative à une amélioration en fluence verbale phonémique dans le groupe amnésique ($p = 0.084$).

La réversibilité à long terme, c'est-à-dire après réalisation d'une dérivation ventriculo-péritonéale, a été évaluée de manière qualitative par le neurochirurgien traitant lors de la visite post-opératoire à une année. Parmi les 36 patients ayant subi l'intervention chirurgicale, 4 patients amnésiques (66 %) et 21 patients non-amnésiques (78 %) se sont qualitativement améliorés sur le plan de la marche, ceci de manière comparable (valeur $p = 0.609$).

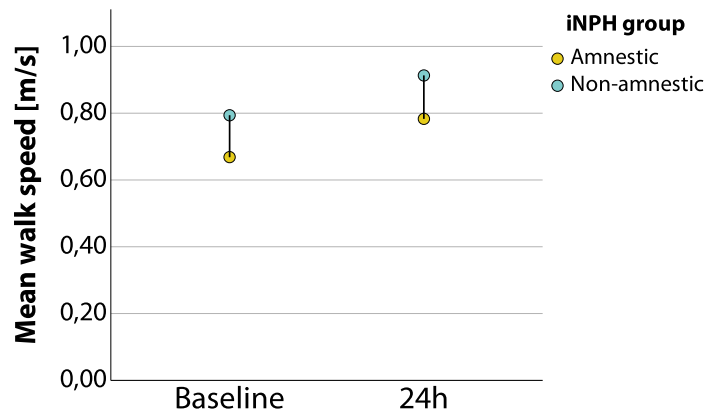


Figure 5. Comparaison des performances moyennes en vitesse de marche [m/s] entre les groupes de patients HPNi amnésiques et non-amnésiques avant et après ponction lombaire soustractive.

Tableau 4 – Comparaison des changements avant et après ponction lombaire soustractive des paramètres de la marche et de la cognition ($n = 100$).

Changement des paramètres (delta), %	Amnésiques, $n = 38$	Non-amnésiques, $n = 62$	Valeur p
Marche			
Vitesse de marche	+28 (54)	+20 (27)	0.332
Cadence	-46 (9)	-48 (5)	0.213
Variabilité du cycle de marche (STV)	-2 (70)	+16 (139)	0.501
Longueur de la foulée	+14 (24)	+13 (19)	0.804
Phase oscillatoire	-4 (54)	-8 (54)	0.764
Largeur du pas	0 (19)	-2 (18)	0.491
Cognition			
<i>Fonctions exécutives</i>			
Colour Trails Test			
Partie 1	+1 (29)	-1 (28)	0.778
Partie 2	-8 (22)	-5 (22)	0.575
Index	+1 (76)	+33 (1.22)	0.280
Fluence verbale (2 minutes)			
Sémantique	+15 (50)	+23 (34)	0.420
Phonémique	+70 (151)	+15 (64)	0.084
Stroop Test			
Point	-1 (16)	-1 (16)	0.905
Couleur	-8 (15)	-5 (30)	0.615
Mot	0 (28)	-4 (23)	0.531
Index	+4 (39)	-1 (28)	0.460
<i>Attention, mémoire de travail</i>			
Wechsler Adult Intelligence Scale-III			
Symbol Digit Modalities Test	+6 (20)	+7 (23)	0.878
Empan chiffré à l'endroit	+10 (23)	+6 (21)	0.378
Empan chiffré à l'envers	+4 (28)	+10 (25)	0.369
Wechsler Memory Scale-III			
Empan visuel à l'endroit	+16 (32)	+6 (26)	0.121
Empan visuel à l'envers	+13 (38)	+9 (27)	0.625

Abréviations : PLS, ponction lombaire soustractive.

Le changement dans chaque paramètre a été calculé selon la formule suivante : $\Delta(\text{paramètre})$ (valeur post-PLS – valeur pré-PLS)/valeur pré-PLS. Chaque delta est exprimé en pourcentage (écart-type). Un signe positif indique une amélioration de la performance ; un signe négatif indique une dégradation de la performance après la ponction lombaire soustractive. Les comparaisons se basent sur un test de Student à échantillons indépendants. Les différences significatives (valeur $p < 0.05$, bilatérale) figurent en caractères gras.

4 DISCUSSION

En résumé, cette étude a permis de démontrer que 38% des patients présentent un SAH dans le tableau cognitif. La présence d'un SAH dans l'HPNi est indépendante d'une co-pathologie Alzheimer. En revanche, elle est associée avec un faible niveau socio-éducatif et de moins bonnes performances en cognition globale. Les performances en marche et cognition sont plus affectées en présence d'un SAH, mais l'amélioration en post-ponction lombaire soustractive est similaire, quel que soit le profil de mémoire.

4.1 MÉCANISMES SOUS-TENDANT LE DÉCLIN DE LA MÉMOIRE DANS L'HPNi

La majorité des patients HPNi de notre échantillon présente un SAH. L'analyse des courbes d'apprentissage de la RL/RI-16 montre que les patients non-amnésiques maintiennent une capacité d'encodage dans la phase précoce de la réalisation du test comparativement aux patients amnésiques, comme le démontre la différence significative de la pente des courbes entre le premier et le deuxième RL. En revanche, les pentes des courbes concernant les RT sont comparables entre les deux groupes, ce qui suggère une sensibilité à l'indiçage comparable. Au total, ces résultats suggèrent un déficit de récupération au premier plan chez les HPNi non amnésiques, ce qui concorde avec le profil neuropsychologique classiquement décrit chez les patients HPNi^{51,53,102}. Trente-huit patients HPNi dans notre échantillon présentent un SAH comme celui de la maladie d'Alzheimer typique, avec un déficit d'encodage et de récupération, comme l'illustrent les courbes d'apprentissage. Récemment, il a été démontré que les scores RL de la RL/RI-16 prédisent avec une excellente sensibilité et spécificité un trouble neurocognitif majeur débutant de la maladie d'Alzheimer¹⁰³. À notre connaissance, dans la présente étude, nous avons pour la première fois examiné la présence d'un SAH tel qu'inclus dans les critères cliniques centraux pour la maladie d'Alzheimer typique (critères de l'*International Working Group* – IWG-2¹⁰⁴). Cependant, des travaux récents démontrent que le SAH n'est pas spécifique de la maladie d'Alzheimer, car il s'agit d'une manifestation commune à d'autres maladies neurodégénératives non-Alzheimer^{65,66,105,106} et qui n'est pas nécessairement associée à une pathologie Alzheimer⁶⁵. Dans ce sens, notre étude confirme l'absence de spécificité du SAH pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer.

Cette étude n'a pas permis de rejeter H_0 , car le profil de biomarqueurs Alzheimer est similaire chez les HPNi amnésiques et non-amnésiques et celui-ci n'est pas associé avec les performances en mémoire épisodique verbale. Pour rappel, la proportion de co-pathologie Alzheimer est considérable dans l'HPNi^{11,12,26,27,29}. Dans la maladie d'Alzheimer, les changements neuropathologiques s'opèrent des années avant l'apparition du syndrome clinique^{107,108}. Dans les études réalisées dans les Centres de la Mémoire, il a été bien démontré que le SAH est un reflet de la pathologie Alzheimer¹⁰⁹, y compris dans la phase prodromale de la maladie. S'il existait une voie physiopathologique commune aux deux maladies, on s'attendrait à ce que les patients HPNi présentent déjà un SAH au moment de leur diagnostic. Or, ceci n'est pas le cas dans notre étude. Par conséquent, des mécanismes physiopathologiques distincts de l'amyloïdopathie ou la tauopathie semblent jouer un rôle dans le déclin de la mémoire chez ces patients. Une perspective consisterait à confirmer cette trouvaille par la neuropathologie, par exemple à l'aide de biopsies per-opératoires chez des patients HPNi présentant un SAH.

Parmi les autres pistes physiopathologiques du déclin de la mémoire dans l'HPNi, la leucoaraïose est plus fréquemment retrouvée dans l'HPNi à l'imagerie^{39,40}. Or, dans cette étude, la charge vasculaire n'a pas significativement contribué au déclin mnésique. En examinant les régions individuelles touchées, il n'y a pas de différence significative de charge lésionnelle dans la matière blanche du lobe temporal entre les patients amnésiques et non-amnésiques. En effet, dans cette localisation spécifique, il a été démontré que les lésions de nature vasculaire dans la matière blanche altèrent la connectivité entre les régions critiques pour le fonctionnement mnésique, notamment le circuit de la boucle entorhinale-hippocampique^{110,111}. La leucoaraïose est aussi significativement associée avec une altération de la mémoire prospective, qui représente une composante de la mémoire épisodique¹¹². Les résultats de la présente étude contrastent avec ceux de la littérature concernant la maladie d'Alzheimer, dans laquelle il a été démontré que les scores de rappel total de la RL/RI-16 corrélaient significativement avec la charge vasculaire dans la matière blanche¹¹³. De ce fait, ce facteur ne semble pas non plus contribuer significativement aux mécanismes physiopathologiques du déclin mnésique dans l'HPNi.

La présence de signes extrapyramidaux est comparable entre patients amnésiques et non-amnésiques dans cette étude. La présence d'un syndrome parkinsonien est fréquente dans l'HPNi, à tel point que certains auteurs proposent de l'inclure dans la définition clinique¹¹⁴. Les mécanismes hypothétiques sous-tendant cette expression clinique sont variés. La littérature fait état de l'hypothèse de compression par le LCR des structures impliquées dans le contrôle du mou-

vement et de la cognition, par exemple les circuits pallido-thalamiques et thalamo-corticaux^{115,116}. D'autres études ont démontré une réduction de l'activité dopaminergique dans le striatum comparable à la maladie de Parkinson idiopathique par l'imagerie métabolique, qui est associée avec le degré de sévérité du syndrome parkinsonien¹¹⁷. L'hypoactivité des circuits cortico-striataux serait à l'origine d'une régulation négative des récepteurs post-synaptiques D2 à la dopamine dans les ganglions de la base¹¹⁸. Une dénervation adrénergique cardiaque typique de la maladie à corps de Lewy a même été identifiée chez des patients avec HPNi présentant un syndrome parkinsonien plus sévère, mais celle-ci semble plutôt attribuable à une maladie à corps de Lewy comorbide¹¹⁹.

Au total, les mécanismes sous-tendant le déclin de la mémoire dans l'HPNi restent indéterminés. La littérature en avance plusieurs concernant le déclin cognitif au sens large : anomalie dans la dynamique du LCR, dysfonction des circuits fronto-striataux et entorhinal-hippocampique, réduction volumétrique des structures impliquées dans la mémoire, neuromodulation anormale, protéinopathies comme celles de la maladie d'Alzheimer³⁴. Premièrement, dans l'HPNi, la taille du noyau *accumbens* et du noyau caudé – des structures intervenant dans les boucles limbiques impliquées dans les circuits mnésiques – corrélaient significativement avec l'apprentissage verbal et le rappel différé dans une tâche de mémoire épisodique, respectivement⁵⁹. De manière similaire, il a été démontré que certains patients ont un hippocampe plus petit que les contrôles sains¹²⁰, quoique restant supérieur en volume à un groupe de patients avec la maladie d'Alzheimer^{121,122}. Dans la littérature, il existe aussi des preuves qu'une mesure indirecte de la taille hippocampique corréla avec les performances en mémoire épisodique verbale dans l'HPNi¹²³. Deuxièmement, en termes de connectivité, la force de cisaillement qu'exerce le LCR serait responsable de l'interruption des fibres de projection périventriculaires, notamment dans le circuit de Papez, l'une des boucles principales impliquées dans l'apprentissage¹²⁴⁻¹²⁶. Plusieurs études mettent en avant une réduction de la connectivité dans le réseau par défaut – *default mode network* (DMN) –, qui connecte les régions actives lorsque le cerveau est au repos, sans engagement particulier dans une tâche. L'hypoactivité du DMN dans l'HPNi semble associée avec le déclin de la mémoire, particulièrement l'encodage¹²⁷. Notre groupe a même démontré que l'hypoactivité du DMN dans l'HPNi n'est pas sous-tendue par la pathologie Alzheimer mesurée dans le LCR¹²⁸. Finalement, il a été postulé que des changements dans la transmission cholinergique peuvent contribuer au déclin mnésique dans l'HPNi^{129,130}.

Au total, dans cette étude, deux facteurs contribuent de manière significative au déclin de la mémoire dans l'HPNi : le niveau d'éducation et la cognition globale mesurée à l'aide du MMSE, qui expliquaient respectivement 8.5 % et 18.2 % de l'association avec le déclin mnésique. Le concept de la réserve cognitive – dont l'éducation représente un *proxy* approprié – s'est largement répandu dans les années 2000 et se définit comme la capacité de compenser les dommages au cerveau de manière silencieuse¹³¹. De nombreuses batteries de tests neuropsychologiques ainsi que les tests de dépistage comme le MMSE ont été associés au niveau d'éducation¹³². Par conséquent, une réserve cognitive moindre, dont le plus faible niveau d'éducation et du MMSE sont des indices, peut expliquer les moindres performances en mémoire épisodique dans notre échantillon. Cette association mérite d'être examinée dans de futures études afin d'en établir le lien de causalité.

Du point de vue cognitif, les patients non-amnésiques présentent de meilleures performances cognitives globales, particulièrement attentionnelles et exécutives, que les patients amnésiques lors de l'évaluation initiale. Au total, nos résultats indiquent que le déclin mnésique dans l'HPNi peut s'inscrire dans le cadre d'un déficit cognitif global plus sévère pouvant également inclure la marche, comme cela a déjà été décrit dans la littérature s'intéressant au profil neuropsychologique des patients HPNi^{133,134}, mais qui reste indépendant de la présence d'une co-pathologie Alzheimer.

Les patients non-amnésiques marchent également plus rapidement que les patients amnésiques lors de l'évaluation initiale. Il est à noter en revanche que le STV est comparable dans les deux cas, indiquant une stabilité de la marche comparable. Comme nous l'avons vu, la fonction de la marche repose sur un contrôle supérieur par les fonctions cognitives. Elle est étroitement liée aux fonctions exécutives et attentionnelles en particulier^{71,135}, mais également à la cognition globale¹³⁶ et la réserve cognitive. Un rôle protecteur de la mémoire épisodique verbale pour le déclin de la vitesse de marche mesurée en laboratoire de cinésiologie a même été identifié chez des individus avec une réserve cognitive plus importante^{95,137}. Par conséquent, on peut postuler qu'une moindre réserve cognitive peut également expliquer pourquoi nos patients amnésiques marchent moins vite.

De manière surprenante, une durée de la maladie plus importante est associée à une meilleure performance lors de la RL/RI-16 chez nos patients, mais cet effet se perd lorsque les autres variables sont prises en compte. Ce résultat est contre-intuitif, car l'évolution plus longue des

symptômes s'associe généralement à de moindres performances cognitives²⁰. Cependant, la durée de la maladie a été calculée sur la base de l'apparition des troubles de la marche. Certains patients ont donc hypothétiquement présenté un tableau inaugural dominé par une plainte cognitive, mais cet effet n'a pas été mesuré dans notre étude et pourrait contribuer à expliquer ce résultat contre-intuitif.

4.2 RÉVERSIBILITÉ DES SYMPTÔMES

Malgré des performances moindres pour les fonctions exécutives, l'attention et la marche, les patients amnésiques s'améliorent de manière similaire aux patients non-amnésiques. À nouveau, ce résultat contraste avec l'hypothèse initiale que le SAH induit une réversibilité moindre des symptômes après la ponction lombaire soustractive. Nous avons vu que la littérature n'est pas consensuelle à ce sujet, ce qui peut mener à des questionnements auprès du clinicien sur la conduite à tenir, s'il existe un doute sur la présence d'un SAH se rapprochant de celui de la maladie d'Alzheimer. Sur la base de nos résultats, nous concluons que le clinicien ne devrait pas restreindre ou retarder l'accès aux procédures interventionnelles si le patient présente un SAH.

4.3 LIMITATIONS

Plusieurs limitations sont à prendre en compte. Premièrement, l'amélioration de la marche seule a été évaluée de manière qualitative par le neurochirurgien à une année du diagnostic. Afin d'examiner la constance de la réponse favorable à la dérivation de LCR, il serait utile d'appliquer le même protocole extensif de manière longitudinale, avec des données quantitatives de la marche et de la cognition. Par ailleurs, pour les patients ayant subi la dérivation ventriculo-péritonéale, il aurait été utile de confirmer la présence d'une amyloïdopathie et/ou une tauopathie à l'aide de biopsies peropératoires. Deuxièmement, les valeurs seuil de la RL/RI-16 se basent sur des données issues de cohortes suivies dans des Centres de la Mémoire, comme cela a été souligné par M. Sarazin et collaborateurs dans leur article princeps sur lequel se base notre méthodologie⁶⁴. Ceci peut donc limiter l'applicabilité des seuils dans d'autres contextes. Cependant, nous avons modélisé nos régressions en utilisant les valeurs discrètes de la somme des RT de la RL/RI-16, indépendamment du seuil. Troisièmement, il est à noter que les patients

présentant un tableau cognitif sévère peuvent avoir été sous-estimés dans cette étude. En effet, 90 patients n'ayant pas été soumis à la RL/RI-16 ont été exclus. Ceci peut limiter la généralisation des résultats, en étant limités à une étude basée sur une cohorte de patients avec un déclin cognitif relativement léger. Quatrièmement, nous n'avons pas inclus l'analyse de la p-tau dans notre modèle de régression, afin de ne pas violer le prérequis de la règle « un pour dix ». Il a cependant été démontré qu'il existe une corrélation étroite entre t-tau et p-tau¹³⁸. En outre, les deux types de protéines ont des valeurs discriminantes similaires pour la pathologie Alzheimer dans l'HPNi¹³⁹. De plus, il existe un grand nombre de données manquantes pour la p-tau (37 cas manquants pour 100 patients). Cinquièmement, nous n'avons pas évalué le volume hippocampique qui pourrait jouer un rôle dans le déclin mnésique chez les patients HPNi. Nous n'avons pas non plus examiné d'autres biomarqueurs pour d'autres types de protéinopathies. Ces questions méritent d'être exploré dans de futures analyses afin d'éclairer la contribution de ces différents facteurs au déclin de la mémoire dans l'HPNi.

5 CONCLUSION

Notre étude montre qu'un trouble de la mémoire vrai existe indépendamment de la présence d'une pathologie Alzheimer associée dans l'HPNi. Les patients avec HPNi présentant un SAH peuvent aussi bien bénéficier d'une dérivation de LCR, car répondant de la même façon que les patients non-amnésiques. Le déclin mnésique chez ces patients peut s'expliquer en partie par une moindre réserve cognitive. Au total, cette étude remplit un objectif dans la recherche à propos des démences réversibles, en contribuant à identifier les candidats pouvant bénéficier d'une intervention précoce.

6 RÉFÉRENCES

1. Brean, A. & Eide, P. K. Prevalence of probable idiopathic normal pressure hydrocephalus in a Norwegian population. *Acta Neurol. Scand.* **118**, 48–53 (2008).
2. Jaraj, D. *et al.* Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurology* **82**, 1449–1454 (2014).
3. Adams, R. D., Fisher, C. M., Hakim, S., Ojemann, R. G. & Sweet, W. H. Symptomatic Occult Hydrocephalus with ‘Normal’ Cerebrospinal-Fluid Pressure. A Treatable Syndrome. *N. Engl. J. Med.* **273**, 117–126 (1965).
4. Wallenstein, M. B. & McKhann, G. M. Salomón Hakim and the discovery of normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* **67**, 155–159; discussion 159 (2010).
5. Relkin, N., Marmarou, A., Klinge, P., Bergsneider, M. & Black, P. M. Diagnosing Idiopathic Normal-pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery* **57**, S2 (2005).
6. Nakajima, M. *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)* **61**, 63–97 (2021).
7. Verghese, J. *et al.* Abnormality of gait as a predictor of non-Alzheimer’s dementia. *N. Engl. J. Med.* **347**, 1761–1768 (2002).
8. Stothers, L., Thom, D. & Calhoun, E. Urologic diseases in America project: urinary incontinence in males--demographics and economic burden. *J. Urol.* **173**, 1302–1308 (2005).
9. Hebert, L. E., Scherr, P. A., Bienias, J. L., Bennett, D. A. & Evans, D. A. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch. Neurol.* **60**, 1119–1122 (2003).
10. Allali, G., Garibotto, V. & Assal, F. Parkinsonism Differentiates Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus from Its Mimics. *J. Alzheimers Dis. JAD* **54**, 123–127 (2016).
11. Bech-Azeddine, R., Høgh, P., Juhler, M., Gjerris, F. & Waldemar, G. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: clinical comorbidity correlated with cerebral biopsy findings and outcome of cerebrospinal fluid shunting. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **78**, 157–161 (2007).

12. Cabral, D. *et al.* Frequency of Alzheimer's Disease Pathology at Autopsy in Patients with Clinical Normal Pressure Hydrocephalus. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* **7**, 509–513 (2011).
13. Jaraj, D. *et al.* Vascular factors in suspected normal pressure hydrocephalus: A population-based study. *Neurology* **86**, 592–599 (2016).
14. Tisell, M. *et al.* Shunt surgery in patients with hydrocephalus and white matter changes. *J. Neurosurg.* **114**, 1432–1438 (2011).
15. Brean, A. *et al.* Five-year incidence of surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus in Norway. *Acta Neurol. Scand.* **120**, 314–316 (2009).
16. Gallia, G. L., Rigamonti, D. & Williams, M. A. The diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* **2**, 375–381 (2006).
17. Katzen, H. *et al.* Postshunt cognitive and functional improvement in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* **68**, 416–419 (2011).
18. Kazui, H., Miyajima, M., Mori, E., Ishikawa, M., & SINPHONI-2 Investigators. Lumboperitoneal shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus (SINPHONI-2): an open-label randomised trial. *Lancet Neurol.* **14**, 585–594 (2015).
19. Peterson, K. A. *et al.* Apathy, ventriculomegaly and neurocognitive improvement following shunt surgery in normal pressure hydrocephalus. *Br. J. Neurosurg.* **30**, 38–42 (2016).
20. Andrén, K., Wikkelsø, C., Tisell, M. & Hellström, P. Natural course of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **85**, 806–810 (2014).
21. Malm, J. *et al.* Influence of comorbidities in idiopathic normal pressure hydrocephalus - research and clinical care. A report of the ISHCSF task force on comorbidities in INPH. *Fluids Barriers CNS* **10**, 22 (2013).
22. McKhann, G. M. *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. J. Alzheimers Assoc.* **7**, 263–269 (2011).
23. Dubois, B. *et al.* Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet*

Neurol. **9**, 1118–1127 (2010).

24. Stelzmann, R. A., Norman Schnitzlein, H. & Reed Murtagh, F. An english translation of alzheimer's 1907 paper, "über eine eigenartige erkankung der hirnrinde". *Clin. Anat.* **8**, 429–431 (1995).
25. Consensus Recommendations for the Postmortem Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Neurobiol. Aging* **18**, S1–S2 (1997).
26. Golomb, J. *et al.* Alzheimer's disease comorbidity in normal pressure hydrocephalus: prevalence and shunt response. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **68**, 778–781 (2000).
27. Holm, A., Savolainen, S. & Alafuzoff, I. Brain biopsy prior to treatment of Alzheimer's disease. *Minim. Invasive Neurosurg. MIN* **46**, 161–164 (2003).
28. Leinonen, V. *et al.* Cortical brain biopsy in long-term prognostication of 468 patients with possible normal pressure hydrocephalus. *Neurodegener. Dis.* **10**, 166–169 (2012).
29. Leinonen, V. *et al.* Post-mortem findings in 10 patients with presumed normal-pressure hydrocephalus and review of the literature. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **38**, 72–86 (2012).
30. Chen, Z. *et al.* Cerebrospinal fluid A β 42, t-tau, and p-tau levels in the differential diagnosis of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *Fluids Barriers CNS* **14**, 13 (2017).
31. Hamilton, R. *et al.* Lack of shunt response in suspected idiopathic normal pressure hydrocephalus with Alzheimer disease pathology. *Ann. Neurol.* **68**, 535–540 (2010).
32. Patel, S. *et al.* Phosphorylated tau/amyloid beta 1-42 ratio in ventricular cerebrospinal fluid reflects outcome in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids Barriers CNS* **9**, 7 (2012).
33. Pomeraniec, I. J., Bond, A. E., Lopes, M. B. & Jane, J. A. Concurrent Alzheimer's pathology in patients with clinical normal pressure hydrocephalus: correlation of high-volume lumbar puncture results, cortical brain biopsies, and outcomes. *J. Neurosurg.* **124**, 382–388 (2016).
34. Xiao, H., Hu, F., Ding, J. & Ye, Z. Cognitive Impairment in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurosci. Bull.* **38**, 1085–1096 (2022).

35. Bech, R. A., Waldemar, G., Gjerris, F., Klinken, L. & Juhler, M. Shunting effects in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus; correlation with cerebral and leptomeningeal biopsy findings. *Acta Neurochir. (Wien)* **141**, 633–639 (1999).
36. Lim, T. S. *et al.* Evaluation of coexistence of Alzheimer's disease in idiopathic normal pressure hydrocephalus using ELISA analyses for CSF biomarkers. *BMC Neurol.* **14**, 66 (2014).
37. Akai, K., Uchigasaki, S., Tanaka, U. & Komatsu, A. Normal pressure hydrocephalus. Neuropathological study. *Acta Pathol. Jpn.* **37**, 97–110 (1987).
38. Newton, H., Pickard, J. D. & Weller, R. O. Normal pressure hydrocephalus and cerebrovascular disease: findings of postmortem. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **52**, 804 (1989).
39. Tullberg, M., Jensen, C., Ekholm, S. & Wikkelsø, C. Normal pressure hydrocephalus: vascular white matter changes on MR images must not exclude patients from shunt surgery. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **22**, 1665–1673 (2001).
40. Krauss, J. K. *et al.* White matter lesions in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and in an age-matched control group: a comparative study. *Neurosurgery* **40**, 491–495; discussion 495–496 (1997).
41. Graff-Radford, N. R. & Godersky, J. C. Idiopathic normal pressure hydrocephalus and systemic hypertension. *Neurology* **37**, 868–871 (1987).
42. Casmiro, M. *et al.* Risk factors for the syndrome of ventricular enlargement with gait apraxia (idiopathic normal pressure hydrocephalus): a case-control study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **52**, 847–852 (1989).
43. Boon, A. J. *et al.* Dutch Normal-Pressure Hydrocephalus Study: the role of cerebrovascular disease. *J. Neurosurg.* **90**, 221–226 (1999).
44. Picascia, M. *et al.* A review of cognitive impairment and differential diagnosis in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Funct. Neurol.* **30**, 217–228 (2015).
45. Picascia, M. *et al.* Spectrum of cognitive disorders in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Funct. Neurol.* **31**, 143–147 (2016).
46. Hellström, P. *et al.* The neuropsychology of patients with clinically diagnosed idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* **61**, 1219–1226; discussion 1227–1228 (2007).

47. Petersen, R. C., Mokri, B. & Laws, E. R. Surgical treatment of idiopathic hydrocephalus in elderly patients. *Neurology* **35**, 307–311 (1985).
48. Graff-Radford, N. R., Godersky, J. C. & Jones, M. P. Variables predicting surgical outcome in symptomatic hydrocephalus in the elderly. *Neurology* **39**, 1601–1604 (1989).
49. Koivisto, A. M. *et al.* Poor cognitive outcome in shunt-responsive idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* **72**, 1-8;discussion 8 (2013).
50. Tulving, E. *Elements of Episodic Memory*. (Oxford University Press, 1983).
51. Saito, M. *et al.* Cognitive profile of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord. Extra* **1**, 202–211 (2011).
52. Vanneste, J. A. Diagnosis and management of normal-pressure hydrocephalus. *J. Neurol.* **247**, 5–14 (2000).
53. Walchenbach, R., Geiger, E., Thomeer, R. T. W. M. & Vanneste, J. a. L. The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the outcome of shunting on normal pressure hydrocephalus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **72**, 503–506 (2002).
54. Kazui, H. *et al.* Association between high biomarker probability of Alzheimer’s disease and improvement of clinical outcomes after shunt surgery in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J. Neurol. Sci.* **369**, 236–241 (2016).
55. Mataró, M. *et al.* Functional and magnetic resonance imaging correlates of corpus callosum in normal pressure hydrocephalus before and after shunting. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **78**, 395–398 (2007).
56. Hellström, P. *et al.* Neuropsychological effects of shunt treatment in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* **63**, 527–535; discussion 535-536 (2008).
57. Thomas, G. *et al.* Baseline neuropsychological profile and cognitive response to cerebrospinal fluid shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **20**, 163–168 (2005).
58. Chaudhry, P. *et al.* Characteristics and reversibility of dementia in Normal Pressure Hydrocephalus. *Behav. Neurol.* **18**, 149–158 (2007).
59. Peterson, K. A. *et al.* Structural correlates of cognitive impairment in normal pressure

- hydrocephalus. *Acta Neurol. Scand.* **139**, 305–312 (2019).
60. Grober, E. & Buschke, H. Genuine memory deficits in dementia. *Dev. Neuropsychol.* **3**, 13–36 (1987).
 61. Van der Linden, M., Adam, S. & Agniel, A. *L'évaluation des troubles de la mémoire: présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage)*. (Solal, 2004).
 62. Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S. & Dresner, R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology* **38**, 900–903 (1988).
 63. Tounsi, H. *et al.* Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* **13**, 38–46 (1999).
 64. Sarazin, M. *et al.* Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology* **69**, 1859–1867 (2007).
 65. Teichmann, M. *et al.* Free and Cued Selective Reminding Test - accuracy for the differential diagnosis of Alzheimer's and neurodegenerative diseases: A large-scale biomarker-characterized monocenter cohort study (ClinAD). *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* **13**, 913–923 (2017).
 66. Bertoux, M. *et al.* Two distinct amnesic profiles in behavioral variant frontotemporal dementia. *Biol. Psychiatry* **75**, 582–588 (2014).
 67. Walshe, F. M. Contributions of John Hughlings JACKSON to neurology. A brief introduction to his teachings. *Arch. Neurol.* **5**, 119–131 (1961).
 68. Nutt, J. G. Higher-level gait disorders: an open frontier. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **28**, 1560–1565 (2013).
 69. Webster, K. E., Wittwer, J. E. & Feller, J. A. Validity of the GAITRite® walkway system for the measurement of averaged and individual step parameters of gait. *Gait Posture* **22**, 317–321 (2005).
 70. Beauchet, O., Herrmann, F. R., Grandjean, R., Dubost, V. & Allali, G. Concurrent validity of SMTEC footswitches system for the measurement of temporal gait parameters. *Gait Posture* **27**, 156–159 (2008).
 71. Montero-Odasso, M., Verghese, J., Beauchet, O. & Hausdorff, J. M. Gait and cognition:

a complementary approach to understanding brain function and the risk of falling. *J. Am. Geriatr. Soc.* **60**, 2127–2136 (2012).

72. Beauchet, O. *et al.* Motor phenotype of decline in cognitive performance among community-dwellers without dementia: population-based study and meta-analysis. *PloS One* **9**, e99318 (2014).

73. Allali, G. *et al.* Apathy and higher level of gait control in normal pressure hydrocephalus. *Int. J. Psychophysiol. Off. J. Int. Organ. Psychophysiol.* **119**, 127–131 (2017).

74. Allali, G. *et al.* Apathy in idiopathic normal pressure hydrocephalus: A marker of reversible gait disorders. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **33**, 735–742 (2018).

75. Allali, G., Laidet, M., Armand, S. & Assal, F. Brain comorbidities in normal pressure hydrocephalus. *Eur. J. Neurol.* **25**, 542–548 (2018).

76. Selge, C. *et al.* Gait analysis in PSP and NPH: Dual-task conditions make the difference. *Neurology* **90**, e1021–e1028 (2018).

77. Lim, Y.-H. *et al.* Quantitative Gait Analysis and Cerebrospinal Fluid Tap Test for Idiopathic Normal-pressure Hydrocephalus. *Sci. Rep.* **9**, 16255 (2019).

78. Jeong, S., Yu, H., Park, J. & Kang, K. Quantitative gait analysis of idiopathic normal pressure hydrocephalus using deep learning algorithms on monocular videos. *Sci. Rep.* **11**, 12368 (2021).

79. Allali, G. *et al.* A combined cognitive and gait quantification to identify normal pressure hydrocephalus from its mimics: The Geneva’s protocol. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **160**, 5–11 (2017).

80. D’Elia, L. F., Satz, P., Uchiyama, C. & White, T. Color Trails Test Professional Manual. *Psychological Assessment Resources* (1996).

81. Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P. & Joanette, Y. [Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]. *Acta Neurol. Belg.* **90**, 207–217 (1990).

82. Perret, E. The left frontal lobe of man and the suppression of habitual responses in verbal categorical behaviour. *Neuropsychologia* **12**, 323–330 (1974).

83. Wechsler, D. Wechsler Adult Intelligence Scale--Third Edition. *Psychol. Corp.* (1997) doi:10.1037/t49755-000.
84. Wechsler, D. Wechsler Memory Scale--Third Edition. *Psychol. Corp.* (1997) doi:10.1037/t49755-000.
85. Dordain, M. *et al.* *Test de dénomination orale de 80 images: DO 80.* (M.N. Metz-Lutz, ECPA, 1989).
86. Agniel, A., Joannette, Y., Doyon, B. & Duchéin, C. *Protocole Montréal-Toulouse d'Évaluation des Gnosies Visuelles et Auditives.* (1992).
87. Mahieux-Laurent, F. *et al.* [Validation of a brief screening scale evaluating praxic abilities for use in memory clinics. Evaluation in 419 controls, 127 mild cognitive impairment and 320 demented patients]. *Rev. Neurol. (Paris)* **165**, 560–567 (2009).
88. Folstein, M. F., Folstein, S. E. & McHugh, P. R. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* **12**, 189–198 (1975).
89. Tiffin, J. & Asher, E. J. The Purdue pegboard; norms and studies of reliability and validity. *J. Appl. Psychol.* **32**, 234–247 (1948).
90. Starkstein, S. E. *et al.* Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **4**, 134–139 (1992).
91. Zigmond, A. S. & Snaith, R. P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* **67**, 361–370 (1983).
92. Podsiadlo, D. & Richardson, S. The Timed "Up & Go": A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *J. Am. Geriatr. Soc.* **39**, 142–148 (1991).
93. Beauchet, O. *et al.* Imagined Timed Up & Go test: a new tool to assess higher-level gait and balance disorders in older adults? *J. Neurol. Sci.* **294**, 102–106 (2010).
94. Bateman, R. J., Wen, G., Morris, J. C. & Holtzman, D. M. Fluctuations of CSF amyloid-beta levels: implications for a diagnostic and therapeutic biomarker. *Neurology* **68**, 666–669 (2007).
95. Holtzer, R., Verghese, J., Xue, X. & Lipton, R. B. Cognitive processes related to gait

velocity: results from the Einstein Aging Study. *Neuropsychology* **20**, 215–223 (2006).

96. Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L. & Lees, A. J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **55**, 181–184 (1992).

97. Louis, E. D. & Bennett, D. A. Mild Parkinsonian signs: An overview of an emerging concept. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **22**, 1681–1688 (2007).

98. Wahlund, L. O. *et al.* A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* **32**, 1318–1322 (2001).

99. Donders, A. R. T., van der Heijden, G. J. M. G., Stijnen, T. & Moons, K. G. M. Review: A gentle introduction to imputation of missing values. *J. Clin. Epidemiol.* **59**, 1087–1091 (2006).

100. Harrell Jr., F. E., Lee, K. L., Califf, R. M., Pryor, D. B. & Rosati, R. A. Regression modelling strategies for improved prognostic prediction. *Stat. Med.* **3**, 143–152 (1984).

101. Peduzzi, P., Concato, J., Kemper, E., Holford, T. R. & Feinstein, A. R. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J. Clin. Epidemiol.* **49**, 1373–1379 (1996).

102. Iddon, J. L. *et al.* Specific patterns of cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease: a pilot study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **67**, 723–732 (1999).

103. Grober, E., Veroff, A. E. & Lipton, R. B. Temporal unfolding of declining episodic memory on the Free and Cued Selective Reminding Test in the predementia phase of Alzheimer's disease: Implications for clinical trials. *Alzheimers Dement. Diagn. Assess. Dis. Monit.* **10**, 161–171 (2018).

104. Dubois, B. *et al.* Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* **13**, 614–629 (2014).

105. Bertoux, M. *et al.* Does amnesia specifically predict Alzheimer's pathology? A neuropathological study. *Neurobiol. Aging* **95**, 123–130 (2020).

106. Lagarde, J. *et al.* Distinct amyloid and tau PET signatures are associated with diverging

clinical and imaging trajectories in patients with amnesic syndrome of the hippocampal type. *Transl. Psychiatry* **11**, 498 (2021).

107. Jack, C. R. *et al.* Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.* **9**, 119–128 (2010).

108. Aisen, P. S. *et al.* On the path to 2025: understanding the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Res. Ther.* **9**, 60 (2017).

109. Wagner, M. *et al.* Biomarker validation of a cued recall memory deficit in prodromal Alzheimer disease. *Neurology* **78**, 379–386 (2012).

110. Pantoni, L., Poggesi, A. & Inzitari, D. The relation between white-matter lesions and cognition. *Curr. Opin. Neurol.* **20**, 390–397 (2007).

111. Black, S., Gao, F. & Bilbao, J. Understanding white matter disease: imaging-pathological correlations in vascular cognitive impairment. *Stroke* **40**, S48–52 (2009).

112. Qiu, J. *et al.* Prospective memory impairment in patients with white matter lesions. *Int. J. Neurosci.* **129**, 438–446 (2019).

113. Capizzano, A. *et al.* White matter hyperintensities are significantly associated with cortical atrophy in Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **75**, 822–827 (2004).

114. Mostile, G., Fasano, A. & Zappia, M. Parkinsonism in idiopathic normal pressure hydrocephalus: is it time for defining a clinical tetrad? *Neurol. Sci.* **43**, 5201–5205 (2022).

115. Curran, T. & Lang, A. E. Parkinsonian syndromes associated with hydrocephalus: case reports, a review of the literature, and pathophysiological hypotheses. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **9**, 508–520 (1994).

116. Lenfeldt, N. *et al.* Idiopathic normal pressure hydrocephalus: increased supplementary motor activity accounts for improvement after CSF drainage. *Brain J. Neurol.* **131**, 2904–2912 (2008).

117. Pozzi, N. G. *et al.* Striatal Dopamine Deficit and Motor Impairment in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **36**, 124–132 (2021).

118. Ouchi, Y. *et al.* In vivo presynaptic and postsynaptic striatal dopamine functions in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb.*

Blood Flow Metab. **27**, 803–810 (2007).

119. Odagiri, H. *et al.* Clinical characteristics of idiopathic normal pressure hydrocephalus with Lewy body diseases. *J. Neurol. Sci.* **359**, 309–311 (2015).

120. Golomb, J. *et al.* Hippocampal atrophy correlates with severe cognitive impairment in elderly patients with suspected normal pressure hydrocephalus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **57**, 590–593 (1994).

121. Ishii, K. *et al.* Voxel-based analysis of gray matter and CSF space in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **25**, 329–335 (2008).

122. Savolainen, S. *et al.* MR imaging of the hippocampus in normal pressure hydrocephalus: correlations with cortical Alzheimer's disease confirmed by pathologic analysis. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **21**, 409–414 (2000).

123. Lilja-Lund, O. *et al.* Wide temporal horns are associated with cognitive dysfunction, as well as impaired gait and incontinence. *Sci. Rep.* **10**, 18203 (2020).

124. Bonelli, R. M. & Cummings, J. L. Frontal-subcortical circuitry and behavior. *Dialogues Clin. Neurosci.* **9**, 141–151 (2007).

125. Dombrowski, S. M. *et al.* Chronic hydrocephalus-induced hypoxia: increased expression of VEGFR-2+ and blood vessel density in hippocampus. *Neuroscience* **152**, 346–359 (2008).

126. Chen, Y.-C. *et al.* Early Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Patients With Neuropsychological Impairment Are Associated With Increased Fractional Anisotropy in the Anterior Thalamic Nucleus. *Medicine (Baltimore)* **95**, e3636 (2016).

127. Kanno, S. *et al.* Reduced default mode network connectivity relative to white matter integrity is associated with poor cognitive outcomes in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *BMC Neurol.* **21**, 353 (2021).

128. Griffa, A. *et al.* Dynamic functional networks in idiopathic normal pressure hydrocephalus: Alterations and reversibility by CSF tap test. *Hum. Brain Mapp.* **42**, 1485–1502 (2021).

129. Kondziella, D., Sonnewald, U., Tullberg, M. & Wikkelso, C. Brain metabolism in adult chronic hydrocephalus. *J. Neurochem.* **106**, 1515–1524 (2008).

130. Nardone, R. *et al.* Cholinergic transmission is impaired in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a TMS study. *J. Neural Transm. Vienna Austria 1996* **126**, 1073–1080 (2019).
131. Stern, Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS* **8**, 448–460 (2002).
132. Crum, R. M., Anthony, J. C., Bassett, S. S. & Folstein, M. F. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA* **269**, 2386–2391 (1993).
133. Bugalho, P., Alves, L., Miguel, R. & Ribeiro, O. Profile of cognitive dysfunction and relation with gait disturbance in Normal Pressure Hydrocephalus. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **118**, 83–88 (2014).
134. Picascia, M. *et al.* Cognitive disorders in normal pressure hydrocephalus with initial parkinsonism in comparison with de novo Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* **26**, 74–79 (2019).
135. Yogev-Seligmann, G., Hausdorff, J. M. & Giladi, N. The role of executive function and attention in gait. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **23**, 329–342; quiz 472 (2008).
136. Savica, R. *et al.* Comparison of Gait Parameters for Predicting Cognitive Decline: The Mayo Clinic Study of Aging. *J. Alzheimers Dis. JAD* **55**, 559–567 (2017).
137. Holtzer, R., Zhu, X., Rosso, A. L. & Rosano, C. Cognitive reserve and risk of mobility impairment in older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* **70**, 3096–3104 (2022).
138. Blennow, K. *et al.* Tau protein in cerebrospinal fluid: a biochemical marker for axonal degeneration in Alzheimer disease? *Mol. Chem. Neuropathol.* **26**, 231–245 (1995).
139. Jingami, N. *et al.* Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus has a Different Cerebrospinal Fluid Biomarker Profile from Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis.* **45**, 109–115 (2015).

7 ARTICLE ORIGINAL

Soumis à Fluids and Barriers of the CNS, 2023.

Forget about memory: disentangling the amnestic syndrome in idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus.

Alma Lingenberg^{1,2}, François R. Herrmann^{2,3}, Stéphane Armand⁴, Julie Péron⁵, Frédéric Assal¹, and Gilles Allali^{6,7}.

Abbreviations: A β 42, beta-amyloid protein (1-42); AD, Alzheimer's disease; bvFTD, behavioral variant frontotemporal dementia; CNS, central nervous system; CSF, cerebrospinal fluid; DMN, default mode network; FCSRT, *Free and Cued Selective Reminding Test*; FTLN, frontotemporal lobar degeneration; iNPH, idiopathic normal pressure hydrocephalus; MMSE, *Mini-Mental State Examination*; VaD, vascular dementia; WAIS-III, *Wechsler Adult Intelligence Scale III*; WMS-III, *Wechsler Memory Scale III*.

Keywords: Alzheimer's disease, cerebrospinal fluid biomarkers, diagnosis, episodic memory, idiopathic normal pressure hydrocephalus, neuropsychology.

¹ Department of Clinical Neurosciences, Division of Neurology, Geneva University Hospitals, rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1205 Geneva, Switzerland. Electronic address: alma.lingenberg@hcuge.ch.

² Faculty of Medicine, University of Geneva, rue Michel-Servet 1, 1206 Geneva, Switzerland.

³ Department of Rehabilitation and Geriatrics, Division of Geriatrics, Geneva University Hospitals.

⁴ Willy Taillard Laboratory of Kinesiology, Geneva University Hospitals, rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1205 Geneva, Switzerland.

⁵ Clinical and Experimental Neuropsychology Laboratory, Department of Psychology and Educational Sciences, University of Geneva, Switzerland.

⁶ Leenaards Memory Center, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland.

⁷ Department of Neurology, Division of Cognitive and Motor Aging, Albert Einstein College of Medicine, Yeshiva University, 1300 Morris Park Avenue, Bronx, NY 10461, USA.

Abstract

Background: idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) can present with both an episodic amnestic syndrome (or so-called hippocampal profile) and biomarkers of Alzheimer's pathology. However, it remains unknown if both are related and if an amnestic syndrome accounts for less reversibility after a cerebrospinal fluid derivation.

Methods: we used the Free and Cued Selective Reminding Test to divide iNPH into two groups: the amnestic and non-amnestic patients were compared on their clinical, biological, and radiological characteristics using independent samples *t*-tests, Chi-Squared or Fisher's exact tests, as appropriate, as well as the reversibility of gait spatiotemporal parameters and neuropsychological performances before and after a spinal tap test. The association between the memory performances (dependent variable) and the clinical and biological characteristics (independent variables) was examined using univariate and multiple linear regression models.

Results: sixty-two non-amnestic patients (mean age 77.0 ± 7.0 years, 38.7% female) and thirty-eight amnestic patients (mean age 77.0 ± 5.9 years, 36.8% female) presented similar levels of biomarkers for Alzheimer's disease in the cerebrospinal fluid and clinical-radiological profile. However, global cognition and education levels were lower in the amnestic iNPH. We found no association between Alzheimer's biomarkers and memory performances (total tau: $\beta = -4.50$; 95% CI $[-11.96; 2.96]$; $p = 0.236$; beta-amyloid (1-42): $\beta = 8.60$, 95% CI $[-6.30; 23.50]$; $p = 0.240$). At baseline, amnestic iNPH performed worse on executive functions, attention, and gait speed but improved similarly to the non-amnestic iNPH after the tap test.

Conclusions: in our clinical sample of iNPH patients, the amnestic syndrome was not related to Alzheimer's disease pathology, confirming recent studies and the lack of specificity of the amnestic profile for predicting Alzheimer's pathology. Since amnestic and non-amnestic iNPH patients improve similarly after the tap test, clinicians should not preclude amnestic patients from undergoing an invasive procedure of cerebrospinal fluid derivation.

Introduction

Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (iNPH) patients typically present with the classical neuropsychological picture of poor executive functions and apathy(1–3). However, an important proportion iNPH patients exhibit typical episodic memory impairment, such as in Alzheimer's disease (AD)(4).

It remains unclear whether memory decline in iNPH is attributable to a comorbid AD or directly to iNPH(5). The Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) was shown to be sensitive to the amnestic syndrome of the hippocampal type, which identifies early-stage AD(6) and reliably discriminates typical AD amongst

different neurodegenerative diseases(7), although its specificity has been questioned in several studies showing severe amnesia in frontotemporal lobar degeneration (FTLD), Lewy bodies disease (LBD) and vascular dementia (VaD)(8). The FCSRT has never been used to examine episodic memory in iNPH.

We aim to compare the clinical and biological profile of amnesic and non-amnesic iNPH as defined with the FCSRT, that distinguishes the memory pathways components, i.e. encoding, consolidation and retrieval(9). Given that AD classically presents with an amnesic syndrome of the hippocampal type, and since 25 to 40% of iNPH present with a comorbid AD pathology(10), we hypothesize that the amnesic syndrome of the hippocampal type in iNPH is associated with CSF biomarkers for AD (i.e., total tau protein and beta-amyloid protein (1-42) ($A\beta_{42}$). Second, we examine if this amnesic syndrome predicts the reversibility of symptoms in iNPH (i.e., gait and cognition). As our group already demonstrated that comorbid AD pathology was associated with a poor response to the CSF tap test on the gait parameters(11), we hypothesize that iNPH patients with an amnesic syndrome of the hippocampal type would present poorer reversibility of gait and cognition.

Methods

Patients

In this prospective, cross-sectional study, we initially included 261 consecutive iNPH patients referred to the Department of Neurology of the Geneva University Hospitals from May 2011 to February 2019. All the patients underwent the Geneva's protocol—a standard protocol for iNPH assessment, as previously described (12). Briefly, the patients performed a comprehensive quantitative gait and cognitive evaluation before and 24 hours after a CSF tap test. All the patients underwent a neuroimaging study (MRI or CT scan) before undergoing the CSF tap test, allowing for the quantification of age-related white matter changes. The patients were asked for their consent to undergo a CSF analysis for Alzheimer's pathology biomarkers – i.e., total tau, phosphorylated tau and $A\beta_{42}$ proteins. The local laboratory cut-off for $A\beta_{42}$ (i.e., 450 ng/L at the time of the analyses) was used to examine the amyloid status of the iNPH. The patients were included if they (i) fulfilled international consensus guideline criteria for iNPH(13); (ii) completed the Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT); (iii) underwent a gait and cognition evaluation before and after a CSF tap test. Exclusion criteria were: (i) an acute medical illness in the past three months; (ii) a CSF tap test 3 months before the evaluation; (iii) an age inferior to 60 years; (iv) a change in usual treatment between the two assessments; (v) an insufficient knowledge of French to perform the neuropsychological evaluation. One hundred patients were included in the analyses (**Figure 1**).

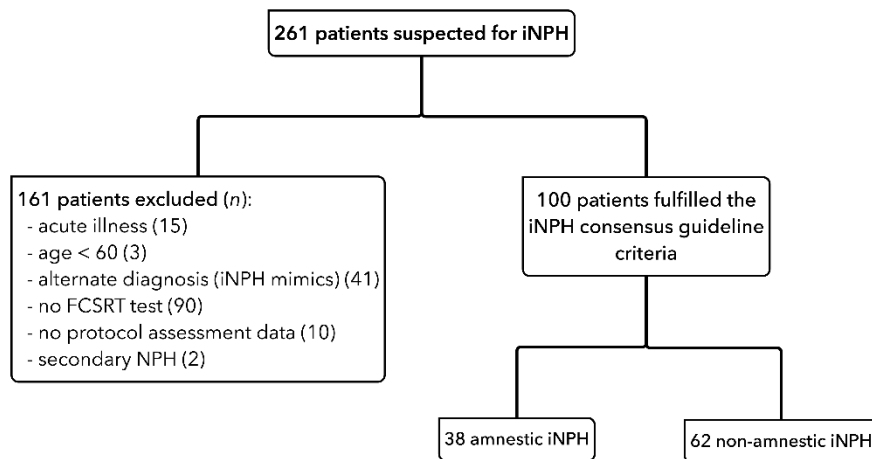


Figure 1 – Patient selection.

Procedures

Neuropsychological assessment

A board-certified neuropsychologist assessed all patients at baseline and 24 hours after the CSF tap test(12). The baseline comprehensive neuropsychological assessment focused on cognitive domains frequently impaired in iNPH: global cognition (Mini-Mental State Examination (MMSE)(14)), executive functions (Color Trails Test(15); phonemic and semantic verbal fluencies(16); Stroop test(17)), attention and working memory (Wechsler Adult Intelligence Scale-III (WAIS-III): symbol digit modalities test, verbal digit spans(18); Wechsler Memory Scale-III (WMS-III) spatial spans(19)), verbal episodic memory (French version of the Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)(20)) and behavior (Starkstein apathy scale(21)). A set of tests from the executive functions and attention/working memory domains were repeated 24 hours after the CSF tap test (Color Trails Test, verbal fluency, Stroop Test, WAIS-III, WMS-III). The following formula expressed the change relative to the baseline: $\text{delta(parameter) [\%]} = (\text{post-CSF tapping parameter} - \text{pre-CSF tapping parameter}) / \text{pre-CSF tapping parameter}$.

We examined the verbal episodic memory with the FCSRT due to its ability to identify the amnesic syndrome of the hippocampal type(6) and to distinguish encoding from retrieval dysfunctions(9). The procedure's description is included in the Supplementary Data. This scale provided a total “free recalls” score and a total “total recalls” score (maximum score: 48) by summing each of the three free, and total recalls repetitions, excluding the delayed recalls. Previous research identified a cut-off score for the sum of total recalls defining the amnesic syndrome of the hippocampal type suggestive of AD diagnosis(6). We used this cut-off of 40/48 to divide the patients into two groups: amnesic iNPH and non-amnesic iNPH.

Gait assessment

The patients were asked to walk on a 10-meters walkway to a self-selected, comfortable speed while wearing their shoes. Each patient had to perform the simple walking task to the best of their capacity without any distracting charge. The patients were tested in the morning to minimize fatigue. The same certified physical therapist tested all the patients for gait spatiotemporal parameters before and 24 hours after the CSF tap test.

Certified physical therapists tested all the patients for gait spatiotemporal parameters before and 24 hours after the CSF tap test. The quantitative spatiotemporal parameters were computed over 6 meters (following previously described guidelines(22)) using heel and toe marker trajectories captured by a 12-camera optoelectronic system (until 2015: Vicon Mx3+, Vicon Peak, Vicon Motion Systems, Oxford, UK; after 2015: Opus7+, Qualisys, Sweden). The following metrics were extracted: walking speed [m/s], stride time [s] and its coefficient of variation — stride time variability (STV) [%] —, stride length [m], swing phase [% of the gait cycle], and step width [m]. The coefficient of variability of stride time was computed as follows: $STV = [(standard\ deviation\ of\ stride\ time) / (mean\ of\ stride\ time)] * 100$. The long-term improvement in gait—i.e. one year after ventriculoperitoneal shunt surgery—was assessed qualitatively by the neurosurgeon.

Covariates

The disease duration was calculated using the beginning of gait symptoms in months, as gait disturbance usually represents the most prominent symptom of iNPH(13). Medical comorbidities were assessed with the Global Health Status score on a range of 0-9, according to the presence of the following conditions: diabetes mellitus, hypertension, angina, chronic heart failure, arthritis, history of myocardial infarction, history of stroke, chronic obstructive pulmonary disease, arthritis, and depression(23). Parkinsonism was defined, according to the UK Parkinson's Disease Society brain bank clinical diagnostic criteria(24), as the presence of bradykinesia and at least one of the following signs: rigidity, rest tremor, postural instability. Regarding the neuroimaging characteristics, the patients were assessed for white matter changes using the Age-Related White Matter Changes Scale, ranging from 0 to 30(25).

Statistics

The data normality was assessed with frequency distribution histograms and the Kolmogorov-Smirnov statistic. Since some variables were skewed, the following variables were normalized with a logarithmic transformation: disease duration, total tau, and $A\beta_{42}$. Missing value analysis was performed for some variables, and subsequent multiple imputations with the linear regression method were conducted using five iterations. The following variables are affected: disease duration, MMSE, number of pharmacological treatments, presence of Parkinsonism, total tau, and $A\beta_{42}$. Between-group comparisons for clinical characteristics and differences were performed using independent samples t-tests, Chi-squared tests, or Fisher's exact tests, as appropriate. We examined the comparison of learning curves for each individual free or total recalls trial, as well as delayed recall scores, using a mixed linear regression model with the following parameters: free and total

recall scores as dependent variables; each successive trial, the group (i.e., amnesic versus non-amnesic patients) and the interaction trial * group as fixed effects; the patients as random effects. Pairwise comparisons of conditional marginal effects were computed and adjusted according to Bonferroni. The associations between the memory performance and the clinical, demographical, and biological variables were examined using univariate and multiple blockwise linear regressions, adjusted for age, sex, disease duration, education level, MMSE, CSF biomarkers (t-tau and A β ₄₂) and white matter changes. We did not include p-tau in the regression analyses to respect the “one in ten rule” for keeping the risk of overfitting low and since the number of missing values was high for this variable (37 missing cases). For the imputed variables — i.e., disease duration, total tau and A β ₄₂ —, the reported R^2 represent the mean of the R^2 for each iteration. Collinearity was not detected: each tolerance value greater than 0.2; largest variance inflation factor (VIF) = 1.179 (smaller than 10); average VIF = 1.046 (not substantially greater than 1). All statistics were performed using the IBM Statistical Package for Social Sciences, version 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and Stata, version 18 (StataCorp, College Station, TX, USA).

Standard protocol approvals, Registrations, and Patients Consents

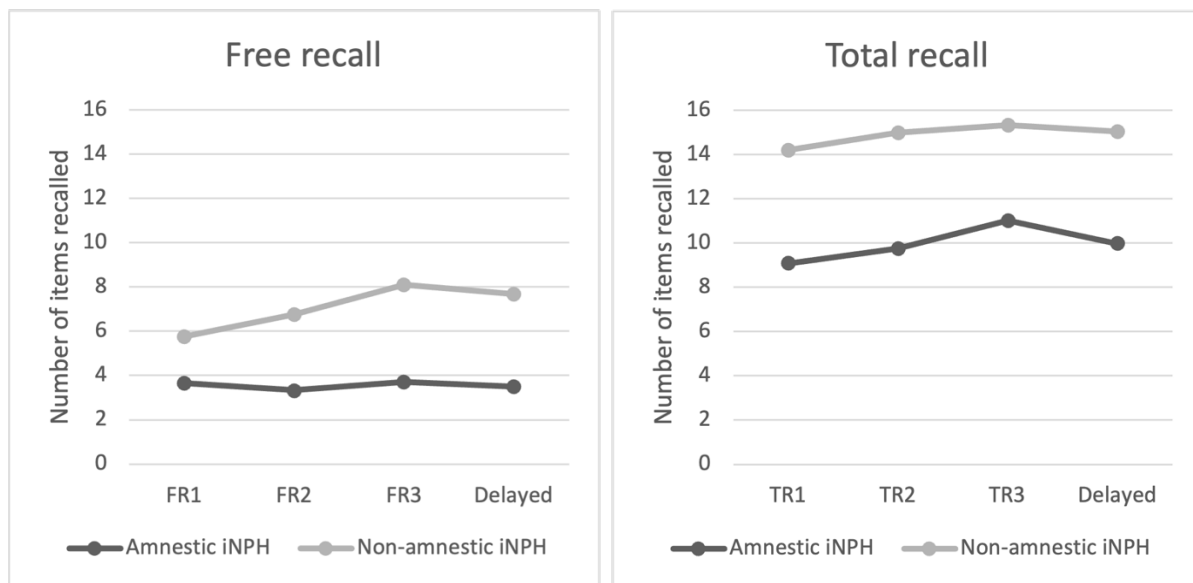
All the patients gave their free and informed consent. The research protocol was approved by the Geneva University Hospitals Committee on Human Research (CE 09-160R).

Results

Clinical, demographical and biological characteristics

Most patients presented a non-amnesic profile: sixty-two (62%) were classified as non-amnesic (FCSRT sum of total recalls ≥ 40), while thirty-eight patients (38%) were amnesic (FCSRT sum of total recalls < 40). The mean sum of free recalls was 10.7 ± 5.2 (range: [2;20]) for amnesic iNPH and 21.0 ± 6.5 (range: [1;34]) for non-amnesic iNPH; the mean sum of total recalls was 29.2 ± 8.1 (range: [7;39]) for the amnesic group and 44.7 ± 2.6 (range: [40;48]) for the non-amnesic group. For each group, learning curves were derived from each individual trial for free recalls (FR) and total recalls (TR) scores, as well as delayed scores (see **Figure 1**). Between-groups comparisons of the slopes were performed using a mixed linear regression model. For free recall scores, the slope between mean the trials FR1 and FR2 was significantly different between amnesic and non-amnesic patients (contrast = 1.33; 95% CI [0.19;2.48], $p = 0.013$), but not between FR2 and FR3, and FR3 and delayed free recall. No significant difference was found between the learning slopes for each individual trial of total recall scores in each group.

Figure 1 – Learning curves in free and total recall (means) in the FCSRT.



Abbreviations: FR, free recall; TR, total recall (defined as the sum of free and cued recalls).

Both groups were compared in **Table 1**. Overall, amnestic and non-amnestic iNPH patients presented a similar clinical profile: mean age 77.0 ± 5.9 years (amnestic) versus 77.0 ± 7.0 years (non-amnestic); female percentage 36.8% (amnestic) versus 38.7% (non-amnestic). The amnestic iNPH were significantly less educated than the non-amnestic iNPH (10.2 ± 3.5 years versus 13.1 ± 3.0 years; $t(98) = -4.35$, $p < 0.001$), with a moderate effect size ($r = 0.40$). Amnestic patients had a poorer global cognition than the non-amnestic group (MMSE: 22.6 ± 3.3 versus 25.8 ± 2.8 ; $t(98) = -4.87$, $p < 0.001$; $r = 0.44$). Similarly, regarding other cognitive functions, amnestic iNPH performed worse at baseline on several subtests of the executive functions and attention/working memory domains: Color Trails Test, Part 1 and 2; phonemic and semantic verbal fluencies; Stroop test, Dot and Color conditions; Symbol Digit Modalities Test; forward verbal digit span (see **Supplementary Table 2**). Regarding the gait, although both groups presented a similar motoric profile (Parkinsonism: 34.3% in the amnestic group; 22.0% in the non-amnestic group, $p = 0.194$), the amnestic patients walked slower at baseline (mean walking speed: 0.7 ± 0.3 [m/s]) than non-amnestic patients (mean walking speed: 0.8 ± 0.3 [m/s]), $t(94) = -2.00$, $p = 0.049$, $r = 0.20$). The other gait parameters – i.e., cadence, stride time variability, stride length, swing phase, and step width – were similar at baseline between groups (see **Table 1**).

Table 1 – Characteristics of the iNPH patients ($n = 100$).

Characteristics	Amnestic, $n = 38$	Non-amnestic, $n = 62$	p -value
Demographics			
Age [years]	77.0 (5.9)	77.0 (7.0)	0.965
Female, n (%)	14.0 (36.8)	24.0 (38.7)	0.852
Education level [years]	10.2 (3.5)	13.1 (3.0)	<0.001

Clinical characteristics			
Disease duration [months]	33.2 (25.4)	42.6 (48.5)	0.263
Parkinsonism, <i>n</i> (%)	12.0 (34.3)	13.0 (22.0)	0.194
Medications, <i>n</i>	5.2 (2.4)	4.6 (3.1)	0.406
Comorbidities [0-10]*	1.7 (1.0)	1.7 (1.1)	0.975
MMSE [0-30]	22.6 (3.3)	25.8 (2.8)	<0.001
CSF proteins level			
Total tau [ng/L]	220.6 (140.0)	197.8 (106.6)	0.914
Phosphorylated tau [ng/L]	40.6 (15.7)	42.2 (16.6)	0.710
A β_{42} [ng/L]	606.7 (180.8)	678.3 (292.6)	0.476
Radiological characteristics			
White matter changes [§] [0-30]	7.6 (5.0)	7.0 (5.2)	0.586
Frontal [0-6]	3.1 (1.2)	2.8 (1.5)	0.315
Parieto-occipital [0-6]	2.8 (1.7)	2.8 (2.1)	0.853
Temporal [0-6]	0.7 (1.2)	0.8 (1.3)	0.861
Basal ganglia [0-6]s	0.5 (1.0)	0.5 (1.0)	0.879
Infratentorial [0-6]	0.5 (1.0)	0.3 (0.7)	0.169
Gait parameters			
Walking speed [m/s]	0.7 (0.3)	0.8 (0.3)	0.049
Cadence [# steps/min]	96.3 (17.9)	101.2 (13.1)	0.124
Stride time variability [%]	6.4 (10.9)	4.7 (8.6)	0.403
Stride length [m]	0.8 (0.3)	0.9 (0.3)	0.055
Swing phase [%]	67.3 (5.2)	66.2 (3.9)	0.234
Step width [m]	0.1 (0.1)	0.1 (0.0)	0.464

Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid; iNPH, idiopathic normal pressure hydrocephalus; MMSE, Mini-Mental State Examination. Values are indicated as means (standard deviation) or numbers (percentages), as appropriate.

*Comorbidities were evaluated using the Global Health Score.

[§]White matter changes were evaluated using the Age-Related White Matter Changes scale.

Memory and its association with biological profiles

Despite a different clinical profile for memory, both groups presented similar CSF biomarkers for Alzheimer's pathology (see **Table 1**). As shown in **Table 2**, associations between the clinical characteristics and the FCSRT sum of total recalls were examined using a post-imputation linear regression model (univariate and multiple analyses). The CSF biomarkers for AD were not associated with memory performances (t-tau: $\beta = -4.50$; 95% CI [-11.96;2.96]; $p = 0.236$; A β_{42} : $\beta = 8.60$, 95% CI [-6.30;23.50]; $p = 0.240$). However, the FCSRT sum of total recalls was associated with the level of education ($\beta = 0.71$; 95% CI [0.23;1.20]; $p = 0.004$), as well as the MMSE ($\beta = 1.09$; 95% CI [0.59;1.58]; $p < 0.001$), even after adjusting for other covariates. Taken together, the clinical covariates explained 33.8% of the memory performances (adjusted $R^2 = 0.338$).

Table 2 – Univariate and multiple associations between FCSRT total recalls (dependent variable) and clinical characteristics (independent variables).

<i>n</i> = 100	β	Univariate analysis			β	Multiple analysis		
		95% CI	<i>p</i> -value	R^2		95% CI	<i>p</i> -value	R^2

Age	-0.16	[-0.43;0.11]	0.251	0.016	-0.01	[-0.31;0.30]	0.977	0.338
Sex	1.46	[-2.19;5.10]	0.433	0.070	2.84	[-0.57;6.26]	0.103	
Education level	0.71	[0.23;1.20]	0.004	0.085	0.63	[0.15;1.12]	0.011	
Disease duration	4.91	[0.66;9.16]	0.024	0.062	3.00	[-1.08;7.05]	0.149	
Comorbidities	0.39	[-1.32;2.10]	0.657	0.002	1.22	[-0.45;2.89]	0.153	
MMSE	1.09	[0.59;1.58]	<0.001	0.187	0.93	[0.35;1.52]	0.002	
CSF AD protein levels								
Total tau	-4.50	[-11.96;2.96]	0.236	0.018	-3.34	[-10.91;4.22]	0.386	
A β ₄₂	8.60	[-6.30;23.50]	0.240	0.033	9.59	[-5.40;24.57]	0.191	
White matter changes	-0.09	[-0.44;0.26]	0.628	0.003	-0.03	[-0.38;0.33]	0.873	

Dependent variable: FCSRT recall scores [0;48]; independent variables: age, sex, education level, disease duration, comorbidities, MMSE, total tau, A β ₄₂, and white matter changes.

Abbreviations: AD, Alzheimer's disease; CSF, cerebrospinal fluid; iNPH, idiopathic normal pressure hydrocephalus; MMSE, Mini Mental State Examination.

The disease duration, MMSE, total tau and A β ₄₂ are handled as log-transformed data. The reported R² are based on the average of the 5 iterations conducted in the multiple imputation model. Significant associations ($p < 0.05$, two-tailed) are highlighted in bold.

Reversibility of gait and cognition

The reversibility of gait and cognition to the CSF tap test was examined in **Table 3**. Regarding the spatio-temporal parameters of gait, both groups walked faster after the CSF tap test, with a similar improvement in walking speed (amnesic iNPH: +28%; non-amnesic iNPH: +20%, $p = 0.332$) and other gait parameters (see **Supplementary Table 2**).

For cognition, both groups presented a similar cognitive improvement after the CSF tap test for the executive functions and attention. There was a tendency to an increased phonemic fluency performance in the amnesic iNPH relative to the non-amnesic iNPH ($p = 0.084$).

The long-term reversibility of symptoms was assessed qualitatively by the neurosurgeon at the one-year post-surgical visit. Overall, 4 (66%) amnesic iNPH and 21 (78%) of non-amnesic iNPH improved; both groups had similar outcomes ($p = 0.609$).

Table 3 – Comparisons between the clinical changes (gait and cognition) in iNPH patients ($n = 100$)

Delta change in parameters, %	Amnesic, $n = 38$	Non-amnesic, $n = 62$	p -value
Gait			
Walking speed	+28 (54)	+20 (27)	0.332
Cadence	-46 (9)	-48 (5)	0.213
Stride time variability [#]	-2 (70)	+16 (139)	0.501
Stride length	+14 (24)	+13 (19)	0.804
Swing phase	-4 (54)	-8 (54)	0.764
Step width	0 (19)	-2 (18)	0.491
Cognition			
<i>Executive functions</i>			
Colour Trails Test			
Part 1	+1 (29)	-1 (28)	0.778
Part 2	-8 (22)	-5 (22)	0.575

Index*	+1 (76)	+33 (1.22)	0.280
Verbal fluency (2 minutes)			
Semantic	+15 (50)	+23 (34)	0.420
Phonemic	+70 (151)	+15 (64)	0.084
Stroop Test			
Dot	-1 (16)	-1 (16)	0.905
Colour	-8 (15)	-5 (30)	0.615
Word	0 (28)	-4 (23)	0.531
Index ^s	+4 (39)	-1 (28)	0.460
<i>Attention, working memory</i>			
Wechsler Adult Intelligence Scale-III			
Symbol Digit Modalities Test	+6 (20)	+7 (23)	0.878
Forward verbal digit span	+10 (23)	+6 (21)	0.378
Backward verbal digit span	+4 (28)	+10 (25)	0.369
Wechsler Memory Scale-III			
Forward visual span	+16 (32)	+6 (26)	0.121
Backward visual span	+13 (38)	+9 (27)	0.625

The change in each parameter was computed using the following formula: $\Delta(\text{parameter}) = (\text{post-CSF tap test value} - \text{pre-CSF tap test value}) / \text{pre-CSF tap test value}$. Each delta is expressed in percentage (standard deviation), a positive sign indicating a better performance and a negative sign indicating a worsened performance. Comparisons are based on independent samples *t*-tests. Significant differences ($p < 0.05$, two-tailed) are highlighted in bold.

*The Colour Trails Test index is calculated as follows: $(\text{Part 2} - \text{Part 1}) / \text{Part 1}$.

^sThe Stroop index is calculated as follows: $(\text{Colour condition}) / (\text{Dot condition})$.

[#]The stride time variability is calculated as the coefficient of variation (CV) of stride time, according to the formula: $\text{stride time CV} = 100 * [(\text{standard deviation of stride time}) / (\text{mean stride time})]$.

Discussion

Among our iNPH sample, a majority of patients present with a non-amnestic cognitive deficit. This study demonstrates that a storage deficit in verbal episodic memory deficit exists independently of AD pathology in patients with iNPH. This amnestic deficit is associated with education and global cognition. The short-term and long-term reversibility of gait and cognition is also similar between amnestic and non-amnestic iNPH.

Most of our iNPH patients did not exhibit an amnestic syndrome of the hippocampal type. The learning curves demonstrate that the non-amnestic iNPH patients exhibit a preserved encoding function compared to amnestic iNPH patients, as shown by the increasing slope between the first and the second trials of the free recall subtest. Total recall trials were similar between groups, suggesting a similar sensitivity to cueing. Overall, these findings suggest a predominantly retrieval-related deficit in the non-amnestic group, which is consistent with the classical dysexecutive syndrome of iNPH previously described(5,26,27). By contrast, thirty-eight patients presented with an amnestic syndrome of the hippocampal type similar to typical AD, with impaired encoding and retrieval functions, as shown by the learning curves. Recent research highlights that impairment in the FCSRT free recall scores reliably predicts incipient typical AD dementia(28). To our knowledge, this is the first study to examine the presence of the amnestic syndrome of the hippocampal type—the core clinical marker for typical AD in the International Working Group (IWG-2) criteria(29)—in iNPH patients. However, recent research highlights that the amnestic syndrome of the hippocampal type is

not specific to AD and should be considered a common presentation in various non-AD conditions(8). Some non-AD patients also presented with an amnesic syndrome of the hippocampal type(7,30,31) that was not associated with CSF AD biomarkers(7). Therefore, this study confirms the lack of specificity of the amnesic profile for AD diagnosis.

Contrary to our hypothesis, CSF AD biomarkers were similar between amnesic and non-amnesic iNPH. The CSF biomarkers for AD were not associated with memory performances in iNPH. Previous studies analyzing cortical samples obtained during surgical shunting procedures reported a total prevalence of 25-40% of concomitant AD pathology in iNPH(10,32,33). In two post-mortem studies, this prevalence reached 80%(34,35). In AD, it is now well established that neuropathological changes occur many years before the clinical expression of the disease, moving along a pathological-clinical continuum(36,37). Therefore, in memory clinics, the amnesic syndrome of the hippocampal type strongly predicts the presence of CSF AD pathology(38), identifying both prodromal and typical AD(6,7). In our study, AD signature in the CSF did not contribute to the amnesic syndrome of the hippocampal type in iNPH patients, suggesting an AD-distinct pathogenesis accounting for memory decline.

Global white matter lesions—a marker for potential cerebrovascular comorbidity and a frequent finding in iNPH—did not contribute to memory decline. The burden's regional distribution was similar between amnesic and non-amnesic iNPH, specifically in the temporal lobes. Though the exact mechanism is not known yet, white matter lesions could impair the memory pathways connectivity(39,40), e.g., within the entorhinal-hippocampal circuit. In AD, FCSRT total recalls scores correlated with white matter lesions(41). However, this was not the case in our iNPH patients, also suggesting distinct mechanisms accounting for memory impairment.

The mechanisms underlying a storage deficit in verbal episodic memory in iNPH are not yet elucidated. Cognitive dysfunction in iNPH could be related to abnormal CSF dynamics, dysfunction of frontostriatal and entorhinal-hippocampal circuits, abnormal neuromodulation, and deep brain structures' volumes(42). Previous studies focused on connectivity impairment caused by tangential shear forces on the periventricular projection fibers, thereby disrupting critical pathways, such as the Papez' circuit(43–45) or the default mode network (DMN). The latter was associated with worse memory performances, particularly in the immediate recall scores(46). In a previous study, we showed that neither CSF AD pathology nor verbal episodic memory disturbances drive the observed functional network changes in iNPH(47). Studies focusing on neurotransmitter changes showed that a reduced cholinergic transmission linked with amyloid depositions was correlated with poorer verbal memory performances in iNPH patients(48,49). Finally, we hypothesize that the hippocampal atrophy—which was not assessed in the present work—could account for worse memory performances in iNPH, since it was significantly smaller compared to healthy controls(50) but still larger than AD patients(51,52). Poor verbal episodic memory performances were linked with wider temporal horns, suggesting a compression effect accounting for smaller hippocampal size in iNPH(53).

Since neither AD pathology nor the white matter changes account significantly for the amnesic syndrome of the hippocampal type in iNPH, what factors could then explain worse memory performances in our sample? First, the regression analyses showed that education and global cognition accounted for 8.5% and 18.7% of memory performances, respectively. Since education represents an appropriate proxy for cognitive reserve(54) and MMSE performance was associated with the education level(55), a lower cognitive reserve may contribute to worse performances in verbal episodic memory tests in iNPH. Second, between-group comparisons showed that amnesic iNPH patients performed worse on executive functions and attention domains at baseline with preserved sensitivity to semantic cueing, as demonstrated by the FCSRT learning curves. Furthermore, amnesic iNPH patients walked slower than non-amnesic patients at baseline but improved at the same rate. Gait control relies specifically on executive functions and attention(56,57), but it is also linked with broader cognitive domains(58) and cognitive reserve(59,60). Finally, increased disease duration was surprisingly associated with better memory performances, but this effect was not significant when adjusting for the other covariates. Since gait impairment represented the entry point in the disease's process in this study, some patients may have presented with cognitive symptoms at first, but this effect was not measured. Overall, these findings suggest a different memory profile in iNPH independent from AD, with some patients expressing a clinical memory profile as severe as classical amnesic AD: amnesic iNPH patients also present with lower baseline executive and attentional performances, a poorer cognitive reserve, and slower gait.

Despite worse baseline cognition and gait, amnesic and non-amnesic iNPH patients improved similarly after the CSF tap test and in the long term for the shunted patients. These results contradict the initial hypothesis that an amnesic syndrome of the hippocampal type—as a clinical hint of a comorbid AD pathology(38,61)—would prevent an improvement in motor and cognitive performances. Previous literature yielded contradictory results regarding CSF derivation response in the context of AD pathology: some studies showed a negative impact of amyloidosis and/or tauopathy(11,52,62–65), whereas others suggested iNPH patients could benefit from CSF shunting irrespective of AD pathology(66–68). Given that uncertainty and the present demonstration, clinicians should not take the shortcut that the amnesic syndrome of the hippocampal type is an indicator of AD comorbidity. Thereby, its presence should not prevent treatment in those patients, especially since the surgery should be performed the soonest possible according to the current recommendations(69–71).

Our study has several limitations. First, we could not quantitatively assess the long-term reversibility of gait and cognition after CSF diversion with the same extensive study protocol we applied. Second, the FCRST threshold values we used to distinguish amnesic and non-amnesic iNPH are based on the specific setting of a memory clinic, which Sarazin et al. acknowledged in their princeps paper(6)—and not in an iNPH clinic like ours. Nevertheless, the regression analyses are independent of the threshold values, since we used the

FCSRT sum of total recalls ranging from 0 to 48. Third, we examined only the verbal component of episodic memory, which relies on different pathways than visual episodic memory. Fourth, we may have underestimated the number of patients who presented with a severe cognitive profile, since 90 patients who were not able to perform the FCSRT are not included in this study. This could prevent the generalization of our results and should be limited to the specific setting of our cohort-based study on relatively mildly cognitively impaired. Fifth, we did not assess the hippocampal volume, nor the presence of other proteinopathies to test for other putative pathogenic mechanisms. However, this was beyond the scope of the present study and shall be assessed in future works. Finally, the neuropathologic confirmation of amyloidopathy and tauopathy was not available.

Conclusion

Our study showed that a genuine memory decline exists in iNPH regardless of an underlying AD pathology. To our knowledge, this is the first study that analyzed the memory profile in iNPH in conjunction with AD biomarkers. Furthermore, patients with amnestic syndrome similarly improved after CSF tap test than patients with non-amnestic syndrome. Patients shall not be precluded from invasive intervention if clinically diagnosed with iNPH, even with an amnestic syndrome of the hippocampal type—we shall therefore forget about memory in iNPH. The amnestic profile in iNPH may be related to the cognitive reserve.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Funding

This project was supported by the Swiss National Science Foundation (project number: 320030_173153). Alma Lingenberg was supported by a grant of the Henriette-Meyer Foundation. Gilles Allali was supported by the Baasch-Medicus Foundation.

References

1. 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.

2. Peterson KA, Housden CR, Killikelly C, DeVito EE, Keong NC, Savulich G, et al. Apathy, ventriculomegaly and neurocognitive improvement following shunt surgery in normal pressure hydrocephalus. *Br J Neurosurg.* 2016;30(1):38–42.
3. Allali G, Laidet M, Armand S, Saj A, Krack P, Assal F. Apathy and higher level of gait control in normal pressure hydrocephalus. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol.* 2017 Sep;119:127–31.
4. Nerg O, Junkkari A, Hallikainen I, Rauramaa T, Luikku A, Hiltunen M, et al. The CERAD Neuropsychological Battery in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Compared with Normal Population and Patients with Mild Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis JAD.* 2021;81(3):1117–30.
5. Saito M, Nishio Y, Kanno S, Uchiyama M, Hayashi A, Takagi M, et al. Cognitive profile of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra.* 2011 Jan;1(1):202–11.
6. Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, Fabrigoule C, Pasquier F, Legrain S, et al. Amnestic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology.* 2007 Nov 6;69(19):1859–67.
7. Teichmann M, Epelbaum S, Samri D, Levy Nogueira M, Michon A, Hampel H, et al. Free and Cued Selective Reminding Test - accuracy for the differential diagnosis of Alzheimer's and neurodegenerative diseases: A large-scale biomarker-characterized monocenter cohort study (ClinAD). *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2017 Aug;13(8):913–23.
8. Bertoux M, Cassagnaud P, Lebouvier T, Lebert F, Sarazin M, Le Ber I, et al. Does amnesia specifically predict Alzheimer's pathology? A neuropathological study. *Neurobiol Aging.* 2020 Nov 1;95:123–30.
9. Grober E, Buschke H. Genuine memory deficits in dementia. *Dev Neuropsychol.* 1987 Jan 1;3(1):13–36.
10. Malm J, Graff-Radford NR, Ishikawa M, Kristensen B, Leinonen V, Mori E, et al. Influence of comorbidities in idiopathic normal pressure hydrocephalus - research and clinical care. A report of the ISHCSF task force on comorbidities in INPH. *Fluids Barriers CNS.* 2013 Jun 10;10(1):22.
11. Allali G, Laidet M, Armand S, Assal F. Brain comorbidities in normal pressure hydrocephalus. *Eur J Neurol.* 2018 Mar;25(3):542–8.
12. Allali G, Laidet M, Armand S, Momjian S, Marques B, Saj A, et al. A combined cognitive and gait quantification to identify normal pressure hydrocephalus from its mimics: The Geneva's protocol. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017 Sep;160:5–11.
13. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery.* 2005 Sep;57(3 Suppl):S4-16; discussion ii-v.
14. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975 Nov;12(3):189–98.
15. D'Elia LF, Satz P, Uchiyama C, White T. Color Trails Test Professional Manual. In: *Psychological Assessment Resources.* Odessa, FL; 1996.
16. Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joannette Y. [Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]. *Acta Neurol Belg.* 1990;90(4):207–17.
17. Perret E. The left frontal lobe of man and the suppression of habitual responses in verbal categorical behaviour. *Neuropsychologia.* 1974 Jul;12(3):323–30.
18. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale--Third Edition. Psychol Corp. 1997;
19. Wechsler D. Wechsler Memory Scale--Third Edition. Psychol Corp. 1997;
20. Van der Linden M, Adam S, Agniel A. L'évaluation des troubles de la mémoire: présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage). Groupe de réflexion sur l'évaluation de la mémoire, Groupe

de réflexion sur les évaluations cognitives, editors. Marseille, France: Solal; 2004. 101 p.

21. Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1992;4(2):134–9.
22. Beauchet O, Allali G, Sekhon H, Verghese J, Guilain S, Steinmetz JP, et al. Guidelines for Assessment of Gait and Reference Values for Spatiotemporal Gait Parameters in Older Adults: The Biomathics and Canadian Gait Consortiums Initiative. *Front Hum Neurosci*. 2017;11:353.
23. Holtzer R, Verghese J, Xue X, Lipton RB. Cognitive processes related to gait velocity: results from the Einstein Aging Study. *Neuropsychology*. 2006 Mar;20(2):215–23.
24. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Mar;55(3):181–4.
25. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*. 2001 Jun;32(6):1318–22.
26. Iddon JL, Pickard JD, Cross JJ, Griffiths PD, Czosnyka M, Sahakian BJ. Specific patterns of cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Dec;67(6):723–32.
27. Walchenbach R, Geiger E, Thomeer RTWM, Vanneste J a. L. The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the outcome of shunting on normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Apr;72(4):503–6.
28. Grober E, Veroff AE, Lipton RB. Temporal unfolding of declining episodic memory on the Free and Cued Selective Reminding Test in the predementia phase of Alzheimer's disease: Implications for clinical trials. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit*. 2018 Jan 12;10:161–71.
29. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014 Jun 1;13(6):614–29.
30. Bertoux M, de Souza LC, Corlier F, Lamari F, Bottlaender M, Dubois B, et al. Two distinct amnesic profiles in behavioral variant frontotemporal dementia. *Biol Psychiatry*. 2014 Apr 1;75(7):582–8.
31. Lagarde J, Olivieri P, Tonietto M, Gervais P, Comtat C, Caillé F, et al. Distinct amyloid and tau PET signatures are associated with diverging clinical and imaging trajectories in patients with amnesic syndrome of the hippocampal type. *Transl Psychiatry*. 2021 Sep 29;11(1):498.
32. Leinonen V, Koivisto AM, Alafuzoff I, Pyykkö OT, Rummukainen J, von Und Zu Fraunberg M, et al. Cortical brain biopsy in long-term prognostication of 468 patients with possible normal pressure hydrocephalus. *Neurodegener Dis*. 2012;10(1–4):166–9.
33. Elobeid A, Laurell K, Cesarini KG, Alafuzoff I. Correlations between mini-mental state examination score, cerebrospinal fluid biomarkers, and pathology observed in brain biopsies of patients with normal-pressure hydrocephalus. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2015 May;74(5):470–9.
34. 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. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2011 Sep;7(5):509–13.
35. 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 Feb;38(1):72–86.
36. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010 Jan;9(1):119–28.

37. Aisen PS, Cummings J, Jack CR, Morris JC, Sperling R, Frölich L, et al. On the path to 2025: understanding the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Res Ther*. 2017 Aug 9;9(1):60.
38. Wagner M, Wolf S, Reischies FM, Daerr M, Wolfgruber S, Jessen F, et al. Biomarker validation of a cued recall memory deficit in prodromal Alzheimer disease. *Neurology*. 2012 Feb 7;78(6):379–86.
39. Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D. The relation between white-matter lesions and cognition. *Curr Opin Neurol*. 2007 Aug;20(4):390–7.
40. Black S, Gao F, Bilbao J. Understanding white matter disease: imaging-pathological correlations in vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2009 Mar;40(3 Suppl):S48–52.
41. Capizzano A, Acion L, Bekinschtein T, Furman M, Gomila H, Martinez A, et al. White matter hyperintensities are significantly associated with cortical atrophy in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Jun;75(6):822–7.
42. Xiao H, Hu F, Ding J, Ye Z. Cognitive Impairment in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurosci Bull*. 2022 Sep;38(9):1085–96.
43. Bonelli RM, Cummings JL. Frontal-subcortical circuitry and behavior. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9(2):141–51.
44. Dombrowski SM, Deshpande A, Dingwall C, Lechlitter A, Leibson Z, Luciano MG. Chronic hydrocephalus-induced hypoxia: increased expression of VEGFR-2+ and blood vessel density in hippocampus. *Neuroscience*. 2008 Mar 18;152(2):346–59.
45. Chen YC, Chiang SW, Chi CH, Liou M, Kuo DP, Kao HW, et al. Early Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Patients With Neuropsychological Impairment Are Associated With Increased Fractional Anisotropy in the Anterior Thalamic Nucleus. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(19):e3636.
46. Kanno S, Ogawa KI, Kikuchi H, Toyoshima M, Abe N, Sato K, et al. Reduced default mode network connectivity relative to white matter integrity is associated with poor cognitive outcomes in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *BMC Neurol*. 2021 Sep 13;21(1):353.
47. Griffa A, Bommarito G, Assal F, Herrmann FR, Van De Ville D, Allali G. Dynamic functional networks in idiopathic normal pressure hydrocephalus: Alterations and reversibility by CSF tap test. *Hum Brain Mapp*. 2021 Apr 1;42(5):1485–502.
48. Nardone R, Golaszewski S, Schwenker K, Brigo F, Maccarrone M, Versace V, et al. Cholinergic transmission is impaired in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a TMS study. *J Neural Transm Vienna Austria 1996*. 2019 Aug;126(8):1073–80.
49. Kondziella D, Sonnewald U, Tullberg M, Wikkelsö C. Brain metabolism in adult chronic hydrocephalus. *J Neurochem*. 2008 Aug;106(4):1515–24.
50. Golomb J, de Leon MJ, George AE, Kluger A, Convit A, Rusinek H, et al. Hippocampal atrophy correlates with severe cognitive impairment in elderly patients with suspected normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 May;57(5):590–3.
51. Ishii K, Kawaguchi T, Shimada K, Ohkawa S, Miyamoto N, Kanda T, et al. Voxel-based analysis of gray matter and CSF space in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(4):329–35.
52. Savolainen S, Laakso MP, Paljärvi L, Alafuzoff I, Hurskainen H, Partanen K, et al. MR imaging of the hippocampus in normal pressure hydrocephalus: correlations with cortical Alzheimer's disease confirmed by pathologic analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000 Feb;21(2):409–14.
53. Lilja-Lund O, Kockum K, Hellström P, Söderström L, Nyberg L, Laurell K. Wide temporal horns are associated with cognitive dysfunction, as well as impaired gait and incontinence. *Sci Rep*. 2020 Oct 23;10(1):18203.

54. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. 2002 Mar;8(3):448–60.
55. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA*. 1993 May 12;269(18):2386–91.
56. Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, Giladi N. The role of executive function and attention in gait. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2008 Feb 15;23(3):329–42; quiz 472.
57. Montero-Odasso M, Verghese J, Beauchet O, Hausdorff JM. Gait and cognition: a complementary approach to understanding brain function and the risk of falling. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Nov;60(11):2127–36.
58. Savica R, Wennberg AMV, Hagen C, Edwards K, Roberts RO, Hollman JH, et al. Comparison of Gait Parameters for Predicting Cognitive Decline: The Mayo Clinic Study of Aging. *J Alzheimers Dis JAD*. 2017;55(2):559–67.
59. Holtzer R, Wang C, Lipton R, Verghese J. The protective effects of executive functions and episodic memory on gait speed decline in aging defined in the context of cognitive reserve. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Nov;60(11):2093–8.
60. Holtzer R, Zhu X, Rosso AL, Rosano C. Cognitive reserve and risk of mobility impairment in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2022 Nov;70(11):3096–104.
61. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007 Aug;6(8):734–46.
62. 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 Oct;68(4):535–40.
63. Patel S, Lee EB, Xie SX, Law A, Jackson EM, Arnold SE, et al. Phosphorylated tau/amyloid beta 1-42 ratio in ventricular cerebrospinal fluid reflects outcome in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids Barriers CNS*. 2012 Mar 23;9(1):7.
64. Lim TS, Choi JY, Park SA, Youn YC, Lee HY, Kim BG, et al. Evaluation of coexistence of Alzheimer's disease in idiopathic normal pressure hydrocephalus using ELISA analyses for CSF biomarkers. *BMC Neurol*. 2014 Apr 1;14:66.
65. 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*. 2015 Sep 15;356(1–2):124–8.
66. Bech RA, Waldemar G, Gjerris F, Klinken L, Juhler M. Shunting effects in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus; correlation with cerebral and leptomeningeal biopsy findings. *Acta Neurochir (Wien)*. 1999;141(6):633–9.
67. Golomb J, Wisoff J, Miller DC, Boksay I, Kluger A, Weiner H, et al. Alzheimer's disease comorbidity in normal pressure hydrocephalus: prevalence and shunt response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Jun;68(6):778–81.
68. Bech-Azeddine R, Høgh P, Juhler M, Gjerris F, Waldemar G. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: clinical comorbidity correlated with cerebral biopsy findings and outcome of cerebrospinal fluid shunting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Feb;78(2):157–61.
69. Fasano A, Espay AJ, Tang-Wai DF, Wikkelsö C, Krauss JK. Gaps, Controversies, and Proposed Roadmap for Research in Normal Pressure Hydrocephalus. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2020 Nov;35(11):1945–54.
70. Tinelli M, Guldmond N, Kehler U. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: the cost-effectiveness of delivering timely and adequate treatment in Germany. *Eur J Neurol*. 2021;28(2):681–90.

71. 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 Feb 15;61(2):63–97.

Supplementary data

Free and Cued Selective Reminding Test Procedure

The patients had to sequentially learn a series of 16 words from different semantic categories presented as sets of four items on cards containing 2x2 grids. Each quadrant contained one of the words from another semantic category. The test consisted of four distinct phases: (1) encoding and immediate recall. The patient had to identify the corresponding word (e.g., “grapes”) to the given semantic cue (e.g., “what is the fruit on this list?”) on the grid. The instructor removed the card to ensure an appropriate encoding and requested the patient recall the four presented items immediately. This phase was repeated for each set of four words; (2) free/cued recalls. After a distracting task of 20 seconds (backward counting), the patient had to retrieve all 16 items (free recall). For each missing word, the instructor provided the appropriate semantic cue for retrieval (cued recall, e.g., “what was the name of the fruit?”). This procedure was repeated three times, each separated by the same short distracting task. For each repetition, a total recall score was calculated as the sum of free and cued recalls; (3) recognition. Immediately after the third free/cued recall, the instructor showed a list of 48 items containing the 16 target items, 16 semantic distractors and 16 neutral distractors. The patient had to identify the 16 target items from the list correctly; (4) free/cued delayed recalls. Twenty minutes after the recognition phase, the instructor asked the patient to remember as many words as possible from the original word list. Similarly to phase 2, the instructor provided semantic cues for each missing item.

Supplementary Table 1 – Individual free and total recall scores for each group ($n = 100$)

	Free recall scores				Total recall scores			
	FR1	FR2	FR3	Delayed	TR1	TR2	TR3	Delayed
Amnesic iNPH, $n = 38$	3.7 (1.4)	3.3 (2.2)	3.7 (2.3)	3.5 (2.6)	9.1 (2.4)	9.7 (3.2)	11.0 (3.0)	10.0 (3.5)
Non-amnesic iNPH, $n = 62$	5.8 (2.0)	6.8 (2.5)	8.1 (2.8)	7.7 (3.3)	14.2 (1.6)	15.0 (1.3)	15.3 (0.8)	15.0 (1.2)

Supplementary Table 2 – Neuropsychological profile of the iNPH patients ($n = 100$)

	Amnesic, $n = 38$			Non-amnesic, $n = 62$		
	Pre-CSF tapping	Post-CSF tapping	p -value	Pre-CSF tapping	Post-CSF tapping	p -value
<i>Executive functions</i>						
Color Trails Test [s]						
Part 1	140.6 (85.6) ^a	131.6 (77.6) ^b	0.194	103.2 (54.3) ^a	101.5 (66.0) ^b	0.177
Part 2	250.1 (85.3) ^a	222.9 (95.1)	0.079	197.6 (88.9) ^a	187.2 (84.3)	0.059

Index*	1.4 (0.9)	1.3 (0.7)	0.811	1.3 (0.6)	1.1 (0.6)	0.274
Verbal fluency (2 minutes) [#]						
Semantic	11.1 (4.5) ^a	11.5 (3.4) ^b	0.128	14.3 (3.8) ^a	16.6 (5.0) ^b	<0.001
Phonemic	7.2 (4.3) ^a	9.1 (5.7) ^b	0.015	14.3 (6.4) ^a	14.9 (6.6) ^b	0.570
Stroop Test [s]						
Dot	22.6 (7.9) ^a	22.0 (6.4) ^b	0.696	18.5 (6.1) ^a	17.7 (7.1) ^b	0.025
Color	30.9 (8.3) ^a	28.3 (10.0) ^b	0.009	26.9 (13.9) ^a	24.8 (12.6) ^b	<0.001
Word	52.7 (15.7)	51.4 (22.3)	0.093	49.9 (27.3)	44.9 (23.5)	0.355
Index [§]	2.4 (0.8)	2.2 (0.9)	0.174	2.5 (1.1)	2.3 (0.8)	0.636
Attention, working memory						
Wechsler Adult Intelligence Scale-III						
[#]						
Symbol Digit Modalities Test	25.5 (9.6) ^a	27.3 (12.7) ^b	0.112	33.4 (12.5) ^a	35.8 (13.6) ^b	0.013
Forward verbal digit span	4.9 (1.3) ^a	5.1 (1) ^b	0.012	5.6 (1.3) ^a	5.7 (1.3) ^b	0.753
Backward verbal digit span	3.4 (0.9)	3.3 (0.9) ^b	0.819	3.7 (1.1)	4.1 (1.3) ^b	0.014
Wechsler Memory Scale-III [#]						
Forward visual span	4.1 (1.2)	4.4 (1)	0.039	4.4 (1.1)	4.6 (1.1)	0.186
Backward visual span	3.4 (1)	3.5 (1) ^b	0.840	3.7 (1.1)	4.0 (1.1) ^b	0.007
Callosal transfer						
Verbal dichotic listening index [%]	51.5 (49.2)	44.0 (43.4)	0.272	40.3 (43.8)	40.2 (36)	0.493
Manual dexterity						
Purdue Pegboard Test, right hand [#]	8.7 (2.5)	8.2 (2.1) ^b	0.437	9.7 (3)	10.5 (2.2) ^b	0.010
Purdue Pegboard Test, left hand [#]	7.8 (2.5)	8.0 (2.2) ^b	0.081	9.0 (3.1)	9.2 (2.1) ^b	0.803
Behaviour						
Hospital Anxiety and Depression scale [#]						
Anxiety	7.7 (3.4)	-	-	7.0 (3.9)	-	-
Depression	7.6 (4.3)	-	-	5.9 (2.8)	-	-
Starkstein's Apathy Scale [#]	18.6 (5.7) ^a	-	-	14.4 (5.0) ^a	-	-

Abbreviations: WAIS, Wechsler Adult Intelligence Scale; WMS, Wechsler Memory Scale. Comparisons are based on Mann-Whitney U tests; significant differences ($p < 0.05$, two-tailed) are highlighted in bold. For comparisons between groups in each condition (pre- and post-CSF tap test), differences are indicated as follows:

^a A significant difference in the pre-CSF tapping condition.

^b A significant difference in the post-CSF tapping condition.

*Colour Trails Test index is calculated as follows: (Part 2 – Part 1)/Part 1.

[§]The Stroop index is calculated as follows: (Colour condition)/(Dot condition).

[#]The Verbal dichotic listening index is calculated as follows: $100 \times (\text{right ear} - \text{left ear}) / (\text{right ear} + \text{left ear})$.

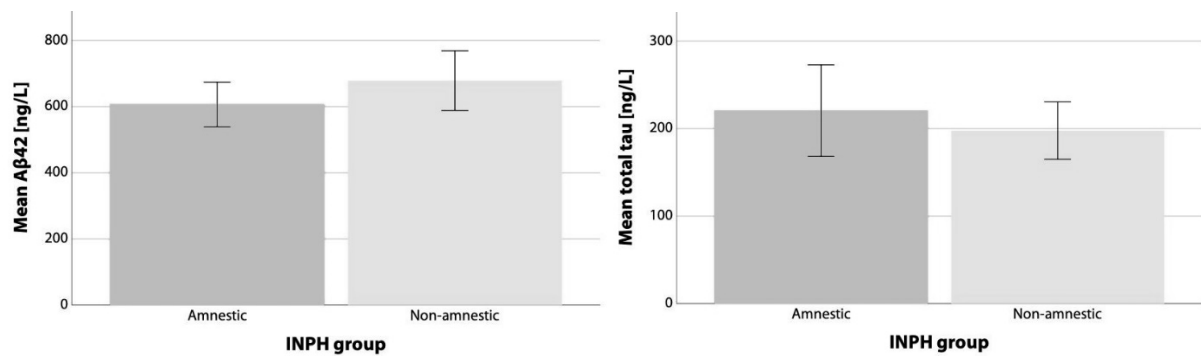
Supplementary Table 2 – Gait profile of the iNPH patients ($n = 100$)

	Pre-CSF tapping	Post-CSF tapping
--	-----------------	------------------

	Amnestic	Non-amnestic	<i>p</i> -value	Amnestic	Non-amnestic	<i>p</i> -value
Gait parameters, simple task						
Walking speed [m/s]	0.7 (0.3)	0.8 (0.3)	0.049	0.8 (0.3)	0.9 (0.3)	0.040
Cadence [# steps/min]	96.3 (17.9)	101.2 (13.1)	0.124	50.9 (7.4)	53.2 (5.5)	0.103
Stride time variability [%]	6.4 (10.9)	4.7 (8.6)	0.403	3.7 (1.9)	3.8 (5.3)	0.887
Stride length [m]	0.8 (0.3)	0.9 (0.3)	0.055	0.9 (0.3)	1.0 (0.3)	0.066
Swing phase [%]	67.3 (5.2)	66.2 (3.9)	0.234	66.5 (4.1)	65.1 (3.5)	0.075
Step width [m]	0.1 (0.1)	0.1 (0.0)	0.464	0.1 (0.1)	0.1 (0.0)	0.661

Comparisons are based on independent samples *t*-tests. Significant differences ($p < 0.05$, two-tailed) are highlighted in bold.

Supplementary Figure 1 – Mean CSF biomarkers levels for AD pathology [ng/L] in amnestic versus non-amnestic INPH.



The error bars indicate 95% confidence intervals.