

Les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer : concepts et cas clinique

Biomarkers of the Alzheimer's disease : concepts and clinical case

J.-C. Bier

Service de Neurologie, Hôpital Erasme

RESUME

Les concepts, notions et connaissances évoluent et mènent progressivement à une modification de notre façon de diagnostiquer certaines affections, mais aussi à l'évolution des éventuelles stigmatisations qui y sont associées et de la sémantique qui leur sont propres.

La maladie d'Alzheimer évolue sur plusieurs années avant d'induire une clinique perceptible. En redéfinir la sémantique paraît donc indispensable. Ces nouveaux critères diagnostiques permettent d'affiner le diagnostic en cas de syndrome démentiel mais aussi et surtout avant sa survenue, en cas de troubles cognitifs évocateurs. Ils permettent aussi de diagnostiquer les rares formes atypiques, aux présentations cliniques inhabituelles, en cas d'autres troubles cognitifs (phasiques ou praxiques à l'avant-plan). Cependant, la possibilité qu'ils offrent aussi de poser un tel diagnostic chez quelqu'un n'en présentant pas le moindre signe clinique soulève de très nombreuses questions éthiques. D'autant plus importantes, qu'à l'heure actuelle, aucun traitement curatif n'est encore disponible. D'autant qu'en théorie, un biomarqueur est l'indicateur objectif d'un processus biologique associé à la pathogénie d'une affection, à sa réponse soit pharmacologique soit d'autres interventions thérapeutiques. Ici, la catégorisation des biomarqueurs proposés comme outil diagnostique, l'est sur une base scientifique restant très discutée. Il semble clair que leur usage devrait donc actuellement rester le fait exclusif d'équipes spécialisées dans leurs utilisation et interprétation, voire restreint au cadre d'études et de recherches cliniques contrôlées. Un cas clinique exemplaire est présenté.

Rev Med Brux 2013 ; 34 : 306-10

ABSTRACT

Concepts and knowledge evolve gradually our ways of diagnosing and treating many diseases, but also our views and some kind of stigmatization that could be associated with them. Alzheimer's disease seems to evolve over several years before leading any perceptible clinical sign. To redefine its semantics seems thus essential. This way, new diagnostic criteria should allow refining diagnosis in case of dementia but also and especially before the apparition of any clinical manifestations or in case of mild suggestive cognitive disorders. Moreover, they allow, in case of other cognitive disorders presentations (aphasia or apraxia), diagnosing its unusual atypical form. However, the possibility that they also offer to set such diagnosis of Alzheimer's disease to people who do not present any slights clinical signs raises numerous ethical considerations, especially in view of the current absence of curative treatment. Noteworthy that, in theory, a biomarker is the objective indicator of a biological process associated with the pathogenicity. In Alzheimer's disease, pathogenicity and scientific bases to propose these biomarkers remains at least controversial. All of these crucial questions leading to their exclusive use by team specialized in their practices and interpretations. An exemplary clinical case is presented.

Rev Med Brux 2013 ; 34 : 306-10

Key words : biomarkers, Alzheimer's disease

Les concepts, notions et connaissances évoluent avec le temps et la recherche. Ces changements amènent progressivement à une modification de notre compréhension et des façons de diagnostiquer certaines affections, mais aussi à l'évolution des éventuelles stigmatisations qui y sont associées et de la sémantique qui leur sont propres.

La maladie d'Alzheimer (MA), décrite longtemps exclusivement comme une démence présénile, a elle aussi connu de nombreux bouleversements de visions et conceptions depuis ses premières descriptions. Ainsi finira-t-on par reconsidérer, dès les années 1970, les formes juvéniles et celles responsables de démences à des âges plus avancés, nettement plus fréquentes, comme correspondant à la même pathologie puisque liées aux mêmes types de lésions et responsables du même type de symptomatologies^{1,2}.

La démence correspond à un syndrome clinique caractérisé par une perte d'autonomie progressive, liée à des déficits cognitifs (au moins deux dont l'une est " mnésique ").

Les causes de démences sont nombreuses. Dans nos populations, la plus fréquente est la MA (50 à 60 %). Jusque assez récemment, un diagnostic de MA imposait donc, avant tout, l'observation d'un tel syndrome démentiel.

Cette conception purement étiologique d'un syndrome clinique de démence tend aujourd'hui à être reconsidérée pour plusieurs raisons.

RAISON PHYSIOPATHOLOGIQUE

La MA est une affection neurodégénérative au cours de laquelle deux protéines s'accumulent de façon anormale (l'amyloïde en dehors des cellules dans les plaques " séniles " et la protéine Tau responsable de la dégénérescence neurofibrillaire dans les neurones). Même si la chronologie exacte et les interactions entre ces protéines sont toujours à l'étude et non encore parfaitement élucidées, il est certain que ces dépôts de protéines surviennent bien avant l'apparition des symptômes cliniques de la maladie. Ainsi, dans les rares formes connues de MA juvéniles d'origine génétique, des dépôts amyloïdes surviennent-ils plus de 10 ans avant que le premier symptôme clinique ne soit décelé².

RAISONS THERAPEUTIQUES

Il est de plus en plus clair qu'une thérapeutique curative, si elle existait, serait utile surtout en début d'affection, avant même que le moindre symptôme ne survienne voire avant que des lésions n'apparaissent.

La voie amyloïde

L'une des voies thérapeutiques les plus étudiées ces dernières années est la voie amyloïde. Ainsi, plusieurs essais thérapeutiques d'immunisation (active

ou passive) contre les plaques amyloïdes ont connu un succès certain sur modèles animaux puis un certain succès sur les lésions amyloïdes chez l'homme (avec disparition des plaques dans le cerveau des patients traités) mais sans que cela n'ait le moindre impact clinique positif chez eux (dans certains cas, des déclinés liés à des réactions inflammatoires excessives furent même observés). L'une des hypothèses permettant de comprendre cette discordance propose que les troubles cognitifs n'apparaissent que lorsque les lésions cérébrales sont étendues et sont ainsi plus en lien avec la perte des synapses, des neurones et des lésions neurofibrillaires que de la pathologie amyloïde. Dans un tel cas, tout traitement anti-amyloïde devrait donc être proposé très tôt, bien avant la survenue de lésions neuronales et donc du moindre symptôme clinique pour être efficace.

Donc, comme l'affection évolue sur plusieurs années avant d'en présenter une expression cliniquement perceptible, redéfinir la sémantique liée à la maladie semble bien indispensable.

La recherche de stades intermédiaires entre la normalité et la démence remonte bien avant les années 70 avec la description par Krall du " *benign senescent forgetfulness* " ⁴. Fin des années 90, Petersen proposa de considérer les patients présentant des difficultés à réaliser certaines activités complexes, non habituelles, des suites de déficits cognitifs mais ne présentant pas de syndrome démentiel comme faisant partie d'une telle entité nosologique intermédiaire, qu'il appela " déficits cognitifs légers " ou " MCI " pour *Mild Cognitive Impairment* ⁵. Il s'avéra cependant depuis que, s'il est indéniable qu'un patient MCI connaît un grand risque de développer une démence dans les années à venir (de 6 à 16 % par an selon les études), certains patients MCI n'évoluent pas du tout vers une démence voire s'améliorent même avec le temps ⁶.

La révision des critères diagnostiques de MCI en 2004 n'a pas permis de résoudre ce problème pronostique ⁶, probablement lié au fait que le syndrome clinique recouvre bon nombre de situations pathologiques différentes. Si certaines sont effectivement liées à des affections neurodégénératives dont, entre autres, la MA, et évoluent vers une démence, d'autres sont associées à des lésions vasculaires, des troubles du sommeil ou des difficultés psychoaffectives, des anomalies métaboliques voire l'usage de toxiques qui ne connaîtront donc pas du tout la même évolution.

Au vu de ces difficultés diagnostiques et des pronostics qui peuvent y être associés mais aussi des évolutions de nos connaissances médicales et des outils à notre disposition, Dubois proposa, en 2007, une révision des critères diagnostiques de la MA intégrant certains marqueurs de l'affection ⁷.

Pour cette équipe, le critère le plus important reste cependant celui de la présence d'un déficit cognitif menant à l'équivalent d'un MCI mnésique avec atteinte

préférentielle des capacités de stockage et de consolidation des informations (telle qu'observée en cas de MA typique)⁷.

Suivant de tels critères, ce n'est que lorsqu'un tel MCI est observé que l'on peut considérer les outils diagnostiques ayant suffisamment démontré leurs qualités de marqueurs biologiques de MA. De tels marqueurs peuvent ainsi être soit topographiques, soit physiopathologiques et comprennent :

1. L'analyse volumétrique par IRM cérébrale des aires temporales internes (hippocampes et zones parahippocampiques) qui s'atrophient progressivement en cas de MA (topographique).
2. L'usage de marqueurs isotopiques par tomographie par émission de positons (TEP) soit sous la forme d'une consommation anormale du glucose dans certaines aires cérébrales spécifiques (temporo-pariétales et cingulaire postérieure) qui est diminuée en cas de MA, soit sous celle de la mise en évidence de plaques amyloïdes dans le cerveau à l'aide de marqueurs spécifiques (topographique).
3. Le dosage des protéines amyloïdes et TAU (avec ou sans sa forme phosphorylée) dans le liquide céphalorachidien (LCR) dont les valeurs se modifient en cas de MA. Les dosages amyloïdes (A β 42), accumulés au sein des plaques, diminuent, alors que les valeurs de TAU et phosphoTAU, libérés par les neurones détruits, s'élèvent (physiopathologique).
4. La présence chez un proche (lien familial direct) du patient présentant un tel MCI d'une des trois mutations autosomiques dominantes responsables de MA juvénile.

Le grand avantage de ces critères est de permettre effectivement d'affiner le diagnostic en cas de syndrome démentiel mais aussi et surtout avant la survenue d'une démence, en cas de troubles cognitifs évocateurs (MCI mnésique). Ils permettent aussi de diagnostiquer les rares cas de MA atypiques, aux présentations cliniques inhabituelles, en cas d'autres troubles cognitifs (phasiques ou praxiques à l'avant-plan) et de positivité de ces mêmes marqueurs biologiques⁷. Ce qui permet, outre un suivi médical attentif, l'élaboration avec ces patients de planifications anticipées diverses et de stratégies de soutien et de stimulation des réserves cognitives lorsque c'est envisageable. Cela permet aussi, dans certains cas difficiles, d'orienter correctement le diagnostic et de permettre (ou d'éviter parfois) certains traitements plus lourds (tels des électrochocs en cas de pseudo-démence dépressive par exemple, etc.).

Sans prendre en compte ces points d'importance, certains défendent depuis la thèse suivant laquelle, puisque la notion même de MCI est sujette à controverse et qu'il n'y a pas de traitement curatif de la MA, il existe un problème éthique fondamental à la diagnostiquer précocement, particulièrement tant que la valeur pronostique des tests n'est pas indiscutable en termes de leurs sensibilités et spécificités ... réservant alors leur utilisation à la seule recherche,

dans des situations pour lesquelles les chercheurs s'assurent de garanties éthiques suffisantes, et sans en autoriser l'intégration à la moindre pratique clinique, pourtant très demandeuse.

Notons par ailleurs que seul un usage adéquat et cohérent de la sémantique liée à la MA permettra peut-être de la déstigmatiser quelque peu. L'acceptation d'une part importante de normalité et de capacités conservées en cas de MA qui accompagne aussi l'attestation de son évolutivité via l'usage de ces biomarqueurs pourrait ainsi y participer...

En 2011, les mêmes considérations menèrent à la proposition de reconsidérer la MA comme une affection continue susceptible d'être observée non seulement en cas de démence (avec reconsidération des troubles du comportement et de la personnalité comme possible second trouble cognitif, en plus des troubles mnésiques) mais aussi en cas de MCI voire même chez des patients parfaitement asymptomatiques sur base de la positivité de marqueurs biologiques spécifiques. Suivant cette nouvelle conception, qui respecte la thèse dite amyloïde de la MA, les marqueurs suivent une chronologie de positivité spécifique^{2,3,8,9}.

Dans cette hypothèse, en cas de MA, les premières lésions cérébrales sont amyloïdes avec la survenue de plaques, la positivité de TEP marqueurs de l'amyloïde et la baisse du taux de A β 42 dans le LCR. Plus tardivement, la quantité de synapses diminue au sein des régions les plus touchées, s'accompagnant d'une moindre efficacité fonctionnelle cérébrale et de l'apparition d'un hypométabolisme en imagerie fonctionnelle dans les aires correspondantes. Ensuite apparaissent les lésions neuronales et la libération de protéine TAU et phosphoTAU dans le LCR suivies d'une atrophie progressive des zones touchées, mesurable en analyse volumétrique par IRM. Ce n'est qu'après cela, que des troubles cognitifs apparaîtront et seront progressivement responsables d'un déclin menant finalement au tableau démentiel attendu^{2,3,8,9}.

La possibilité qu'offre une telle approche de poser un diagnostic de MA chez quelqu'un n'en présentant pas le moindre symptôme clinique soulève, bien entendu, de très nombreuses questions éthiques. D'autant plus importantes qu'à l'heure actuelle, aucun traitement curatif n'est encore disponible¹⁰. C'est la raison d'une proposition de n'utiliser de tels marqueurs, chez des patients asymptomatiques, que dans le cadre exclusif d'études cliniques menées dans des centres spécialisés après avis positifs et sous le contrôle des comités d'éthique correspondants. voire de n'utiliser de TEP marqueur d'amyloïde que dans de rares cas difficiles (MCI non évolutifs, démence jeune ou affection probablement mixte au diagnostic différentiel difficile)¹¹.

Notons cependant que d'autres troubles cognitifs ont été décrits très précocement en cas de MA, bien avant l'atteinte mnésique. Ainsi les fluences verbales (surtout sémantiques) semblent s'altérer jusque 12 ans

avant la pose d'un diagnostic de MA¹². La valeur prédictive négative des marqueurs biologiques variera donc, évidemment, en fonction du marqueur considéré et du stade de l'affection^{3,13,14}, sa négativité n'excluant pas formellement de développer la maladie dans les années futures...

Notons aussi que l'atrophie hippocampique a été décrite dans d'autres affections que la MA (essentiellement la sclérose hippocampique mais aussi la dépression majeure, par exemple). Certains cas de pseudodémences dépressives peuvent aussi s'accompagner de modifications métaboliques qui miment une affection neurodégénérative¹⁵. De plus, il est possible que d'autres affections abaissent le dosage d'Aβ42 (telle l'angiopathie amyloïde) alors que de nombreuses causes de lésions neuronales élèvent les dosages de TAU et phosphoTAU dans le LCR (entre autres les maladies à prion).

Par ailleurs, certaines personnes décèdent sans présenter de symptômes cliniques de MA, alors qu'elles en présentent les lésions cérébrales à l'autopsie¹⁶. Tout ceci soulevant évidemment de nombreuses questions quant à la valeur prédictive positive de tels marqueurs biologiques.

Aujourd'hui, d'autres marqueurs sont à l'étude avec des succès variables¹⁷⁻²³.

Il existe aussi un débat quant aux valeurs prédictives positives et négatives des différents marqueurs biologiques utilisés ainsi que de leurs variations plus ou moins associées à l'évolution clinique de la maladie²⁴⁻²⁸.

En théorie, un biomarqueur est un indicateur objectif d'un processus biologique associé à la pathogénie d'une affection, à sa réponse soit pharmacologique soit d'autres interventions thérapeutiques. De tels marqueurs peuvent être diagnostiques (signature de l'affection), pronostiques (indicateurs d'une évolution), prédictifs (indicateurs d'une réponse thérapeutique), de substitution, d'efficacité ou de toxicité²³...

Notons que, dans le cas de la MA, la catégorisation des biomarqueurs proposés comme outil, l'est essentiellement à des fins diagnostiques. La base scientifique de sa pathogénie restant cependant très discutée, il semble clair que leur usage devrait au minimum actuellement rester le fait exclusif d'équipes spécialisées dans leurs interprétations.

Ainsi, en pratique clinique, l'usage de tels marqueurs devrait être l'apanage d'équipes expertes dans le domaine et ils devraient n'être utilisés qu'avec la plus grande parcimonie afin d'en nuancer la signification comme l'explicite d'ailleurs fort bien le cas clinique que nous décrivons²⁹.

Une femme de 56 ans, droitnière et francophone, kinésithérapeute active nous consulte en août 2009,

accompagnée de sa fille. La patiente présente depuis quelques mois un manque du mot fluctuant, et l'oubli d'endroits où elle dépose certains objets (son portefeuille voire sa voiture à une reprise). La sœur de la patiente a 53 ans et ne présente pas de troubles cognitifs. Sa mère est décédée à 76 ans d'une néoplasie mammaire sans présenter de difficultés cognitives. Son père qui a 83 ans n'en présente pas non plus.

Une évaluation neuropsychologique permet de mettre en évidence une atteinte exécutive et langagière à l'avant-plan. Cette dernière prédomine pour la dénomination, la compréhension de phrases complexes et la répétition de phrases longues. L'appariement sémantique paraît bien conservé.

La patiente continue à professer sans présenter, dans un premier temps, de pertes d'autonomie, menant ainsi à un diagnostic de MCI non mnésique (phasique et exécutif).

Une IRM cérébrale ne montre pas de lésion structurelle. Une analyse volumétrique démontre une atrophie corticale et sous-corticale diffuse. Les structures hémisphériques droites, quoique dans les normes, sont régulièrement moins volumineuses que les gauches. Les hippocampes, symétriquement de petite taille, restent dans les normes.

L'analyse du LCR montre une protéine TAU très anormalement élevée (à plus de 9 écarts types de la norme pour ce laboratoire), confirmant ainsi la présence de nombreuses lésions neuronales probables. L'Aβ42, par contre, quoique sous la valeur normale, l'est de moins de 2 écarts types pour ce laboratoire... ce qui correspond à moins de 5 % de probabilité d'être effectivement anormal.

Par contre, une analyse génétique du gène codant pour la Préséniline 1, connu comme pouvant entraîner des MA juvéniles, confirma la présence d'une néo-mutation probable GGT en TGT sur l'exon 8 menant à la substitution d'une Glycine en cystéine du codon 266 (Gly266Cys). Cette mutation est probablement responsable d'une MA et de la symptomatologie observée malgré la négativité relative des divers biomarqueurs explorés jusque-là.

La patiente présente depuis une perte progressive de son autonomie avec aggravation des troubles phasiques et exécutifs surtout mais aussi survenue de difficultés praxiques et mnésiques dans un second temps.

Ce tableau clinique inhabituel et complexe confirme ainsi combien l'usage des biomarqueurs dans la MA doit être considéré avec prudence et toujours analysé avec la plus grande circonspection.

BIBLIOGRAPHIE

1. Boller F, Forbes MM : History of dementia and dementia in history : an overview. *J Neurol Sci* 1998 ; 158 : 125-33
2. Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS *et al.* : Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011 ; 7 : 257-62
3. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA *et al.* : Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease : recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011 ; 7 : 280-92
4. Kral VA : Senescent Forgetfulness : Benign and Malignants. *Can Med Assoc J* 1962 ; 86 : 257-60
5. Petersen RC, Smith GE, Waring SC *et al.* : Mild cognitive impairment : clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999 ; 56 : 303-8
6. Petersen RC : Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004 ; 256 : 183-94
7. Dubois B, Feldman HH, Jacova C *et al.* : Revising the definition of Alzheimer's disease : a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010 ; 9 : 1118-27
8. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D *et al.* : The diagnosis of mild cognitive impairment 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* 2011 ; 7 : 270-9
9. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H *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* 2011 ; 7 : 263-9
10. Jiha GA, Rentz DM : Cognitive and brain reserve and the diagnosis and treatment of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology* 2013 ; 80 : 1-2
11. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI *et al.* : Appropriate use criteria for amyloid PET : A report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement* 2013 ; 9 : 1-16
12. Amieva H, Le Goff M, Millet X *et al.* : Prodromal Alzheimer's disease : successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol* 2008 ; 64 : 492-8
13. Jack CR, Wiste HJ, Lesnick TG *et al.* : Brain b-amyloid load approaches a plateau. *Neurology* 2013 ; 80 : 890-7
14. Vuoksimaa E, Panizzon MS, Chen CH *et al.* : Cognitive reserve moderates the association between hippocampal volume and episodic memory in middle age. *Neuropsychologia* 2013 ; 51 : 1124-31
15. Bier JC, Fery P, Ellincx S, Claes T, Ventura M, Goldman S : Depression may mimic the clinical and metabolic patterns of degenerative diseases. *Alzheimer's Report* 2002 ; 5 : 41-4
16. Bennett DA, Schneider JA, Arvanitakis Z *et al.* : Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology* 2006 ; 66 : 1837-44
17. Hugon J, Liger FM, Dumurgier J *et al.* : CSF PKR is a diagnostic prognostic marker in Alzheimer's disease. Program and abstract of the 2013 American Academy of Neurology Annual Meeting, March 16-23, 2013, San Diego, California. Abstract IN3-1.005
18. Looi JCL, Walterfang M : Striatal morphology as a biomarker in neurodegenerative disease. *Mol Psychiatry* 2013 ; 18 : 417-24
19. Fernandez A, Turrero A, Zuluaga P *et al.* : MEG Delta Mapping Along the Healthy Aging Alzheimer's Disease Continuum : Diagnostic Implication. *J Alzheimers Dis* 2013 ; 35 : 495-507
20. Frost S, Kanagasalingam Y, Sohrabi H *et al.* : Retinal vascular biomarkers for early detection and monitoring of Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry* 2013 ; 3 : e233
21. Roed L, Grave G, Lindahl T *et al.* : Prediction of Mild Cognitive Impairment that Evolves into Alzheimer's Disease Dementia within Two Years using a Gene Expression Signature in Blood : A Pilot Study. *J Alzheimers Dis* 2013 ; 35 : 611-21
22. Handoko M, Grant M, Kuskowski M *et al.* : Correlation of Specific Amyloid- β Oligomers With Tau in Cerebrospinal Fluid From Cognitively Normal Older Adults. *JAMA Neurology* 2013 ; Epub ahead of print
23. Anderson DC : Alzheimer's Disease Biomarkers : More than Molecular Diagnostics. *Drug Development Research* 2013 ; 74 : 92-111
24. Carillo MC, Blennow K, Soares H *et al.* : Global standardization measurement of cerebral spinal fluid for Alzheimer's disease : An update from the Alzheimer's Association Global Biomarkers Consortium. *Alzheimers Dement* 2013 ; 9 : 137-40
25. Mosconi L, Andrews RD, Matthews DC : Comparing Brain Amyloid Deposition, Glucose Metabolism, and Atrophy in Mild Cognitive Impairment with and without a Family History of Dementia. *J Alzheimer Dis* 2013 ; 35 : 509-24
26. Knopman DS : Alzheimer disease biomarkers and insights into mild cognitive impairment. *Neurology* 2013 ; 80 : 978-80
27. Prestia A, Caroli A, van der Flier WM *et al.* : Prediction of dementia in MCI patients based on core diagnostic markers for Alzheimer disease. *Neurology* 2013 ; 80 : 1048-56
28. Vos SJB, van Rossum IA, Verhey F *et al.* : Prediction of Alzheimer's disease in subjects with amnesic and nonamnesic MCI. *Neurology* 2013 ; 80 : 1-9
29. Naeije G, Van den Berge D, Vokaer M *et al.* : Focal cortical presentations genetically proven Alzheimer disease. In : *Alzheimer's Disease : Book 1*. InTech, an Open Access Publisher, Inc 2011 : 63-74

Correspondance et tirés à part :

J.-C. BIER
Hôpital Erasme
Service de Neurologie
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail : j Bier@ulb.ac.be

Travail reçu le 16 avril 2013 ; accepté dans sa version définitive le 2 mai 2013.