



Rôle de la réserve cérébrale en pathologie cognitive

Rev Med Suisse 2009; 5: 2190-4

J.-P. Michel
F. R. Herrmann
D. Zekry

Pr Jean-Pierre Michel
Drs François R. Herrmann
et Dina Zekry
Département de réhabilitation
et gériatrie
Faculté de médecine et HUG
1211 Genève 14

Interference of brain reserve on cognitive disorders

The «Brain Reserve» hypothesis was raised after the analysis of the results of the first longitudinal surveys comparing in nuns the neuropsychological aging process and the post mortem brain pathological findings. Numerous discordances were discovered: a) Persons with high education, high IQ and complex working responsibilities could benefit of a healthy cognition until death while their neuro-pathological brain findings were concordant with the International pathological criteria of Alzheimer disease and b) Moreover the same persons with a high brain reserve suffering from Alzheimer Disease have late, atypical symptoms and signs of the disease explaining a delayed diagnosis. In these patients the progress of the disease is always quick and severe.

L'hypothèse de «réserve cérébrale» est née des discordances observées entre clinique cognitive et neuropathologie.

Les personnes hautement éduquées, avec un haut coefficient intellectuel et des responsabilités professionnelles complexes pourraient ne pas présenter de difficulté cognitive fonctionnelle jusqu'à un âge avancé tout en étant porteuses d'authentiques lésions cérébrales de maladie d'Alzheimer.

D'autre part, dans la population à haute réserve cérébrale et souffrant de maladie d'Alzheimer, la symptomatologie cognitive inaugurale serait souvent retardée, atypique et peu expressive. Puis, une fois un certain seuil de lésions cérébrales franchi, la maladie se manifeste bruyamment et s'aggraverait très rapidement. Ainsi, la mobilisation des réseaux cérébraux accessoires pourrait permettre d'«Optimiser le vieillissement cérébral».

ORIGINES DU CONCEPT

Les premiers résultats de l'étude longitudinale confrontant suivi clinique, neuropsychologique et examen pathologique post mortem des membres de la communauté catholique des Sœurs de Notre Dame (la «Nun study»)¹ apportèrent des résultats surprenants et d'interprétation difficile. L'exemple de Sœur

Mary est particulièrement illustratif: entrée au couvent à l'âge de quatorze ans, enseignante jusqu'à l'âge de 84 ans et décédée à l'âge de 101 ans, Sœur Mary était la «référence intellectuelle» de sa communauté.² Pendant ses dernières années de vie, ses performances cognitives étaient jugées satisfaisantes et pourtant les lésions neuropathologiques découvertes dans son cerveau répondaient à tous les critères diagnostiques internationaux d'une authentique maladie d'Alzheimer. Cette discordance entre clinique et neuropathologie a considérablement intrigué jusqu'à la confrontation à des études antérieures et de plus large échelle.¹ Les trois plus importantes effectuées par Katchaturian (1009 confrontations clinico-pathologiques),³ le CERAD (Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease) (1835 confrontations clinico-pathologiques)⁴ et le National Institute of Ageing et la Reagan Institute (1708 confrontations clinico-pathologiques)⁵ ont prouvé respectivement que 12, 14 et 19% des cerveaux autopsiés, et remplissant les critères diagnostiques neuropathologiques classiques de maladie d'Alzheimer, appartenaient à des personnes ayant un fonctionnement cognitif estimé normal avant leur décès.⁶ L'hypothèse de «réserve cérébrale» est née de la constatation que 10 à 20% des personnes avec un fonctionnement cognitif normal en ante mortem, présentent de fait des lésions neuropathologiques typiques de maladie d'Alzheimer.⁷,⁸ La question soulevée par cette hypothèse est de savoir si la réserve cérébrale peut soit protéger le cerveau d'exprimer la maladie, soit retarder son expression clinique.⁹

FACTEURS CONTRIBUTANT À LA CONSTITUTION DE LA RÉSERVE CÉRÉBRALE

Les gérontologues modernes se posent de plus en plus de questions sur l'im-



portance de l'ensemble du parcours de vie sur la qualité de l'ultime phase de la vieillesse.¹⁰ La même démarche existe pour expliquer l'influence de la réserve cérébrale sur la qualité du vieillissement cognitif et la pathologie démentielle.¹¹ Une sous-nutrition pendant la période de grossesse, un petit poids de naissance, une croissance ralentie pendant les deux premières années de vie ou un faible niveau socio-économique de la famille pendant le développement de l'enfant pourraient être des marqueurs d'un développement cérébral non optimum, c'est-à-dire d'un nombre réduit de neurones et de synapses.¹¹ Au contraire, le fait d'avoir soit une fratrie de taille réduite, soit une croissance en taille supérieure à la normale ou de grandir dans un milieu familial aisé et intellectuellement stimulant favoriserait la constitution d'une réserve cérébrale de qualité.¹²

Nutrition adéquate, éducation, intelligence et niveau socio-économique semblent étroitement liés à la constitution d'une bonne réserve cérébrale. Les possibles mécanismes évoqués pour rendre compte du rôle de l'éducation sont liés aux conditions socio-économiques dans lesquelles l'enfance s'est déroulée, la qualité de l'instruction et l'assiduité du suivi scolaire. Le quotient intellectuel partiellement génétiquement déterminé intervient sur la longueur et la qualité de l'éducation. Enfin, le niveau socio-économique familial influencerait de façon directe et indirecte les deux composantes précédemment discutées.^{11,12}

Education, intelligence et niveau socio-économique interviennent aussi sur l'expression de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires. Le nombre d'années d'éducation est fortement associé au risque de développer une maladie démentielle, quelle que soit son étiologie. Après ajustement pour l'âge, l'année de naissance (effet de cohorte), le sexe, l'état marital, l'occupation professionnelle, les revenus salariaux et les problèmes de santé, il apparaît que les personnes avec moins de six années d'éducation de base ont un risque presque double (RR=1,92, IC 95% 1,44-2,57) de développer une démence en comparaison des personnes qui ont bénéficié d'une éducation de plus de treize années.¹² De plus, il semblerait que ni la prédisposition génétique favorable au développement d'une maladie d'Alzheimer (apolipoprotéine E4), ni la différence de styles de vie entre peu éduqués et hautement éduqués ne modifient l'affirmation sus-jacente.¹³ Il est évident que de telles affirmations poussent à la réserve: n'y a-t-il pas dans toutes ces études des biais liés à la sélection des participants, des effets de cohorte ou l'intervention majeure des conditions socio-économiques de vie sur l'éducation, comme mentionné plus haut. D'autre part, même si l'habileté cognitive à l'âge moyen de la vie semble essentiellement déterminée par la première partie de vie,¹⁴ il est aussi utile de s'interroger sur l'importance de l'activité ou l'inactivité mentale tout au long du parcours de vie.¹²

Pourtant ces questions résistent difficilement à la série de méta-analyses de Valenzuela et coll.⁸ basée sur la revue et l'analyse de 629 travaux publiés entre 1984 et 2004. Parmi ces études longitudinales sélectionnées par l'auteur, les méta-analyses de:

- quinze d'entre elles attestent qu'une haute éducation réduit de 47% le risque de développer une démence.

- Deux d'entre elles attestent qu'une haute intelligence réduit de 42% le risque de développer une démence.
- Douze d'entre elles prouvent qu'un travail de haute complexité réduit de 44% le risque de développer une démence.
- Quatre autres montrent que des loisirs intellectuellement stimulants réduisent de 50% le risque de développer une démence.⁸

- Enfin, une autre étude neuropsychologique et événementielle de 428 personnes atteste que la maladie sévère et les deuils d'un proche ou d'un ami stimulent les capacités intellectuelles alors que les difficultés financières au contraire réduisent nettement les capacités de raisonnement.¹⁵

Ces différents résultats permettent d'affirmer que les bases de la mémoire ainsi que les processus d'apprentissage et d'acquisition sont dépendants tout à la fois de l'environnement de vie et de la qualité des stimulations intellectuelles, rendant non seulement compte de la réserve mais aussi de la plasticité cérébrale. C'est pourquoi les puristes distinguent:

- la réserve neuronale, qui est une notion mécanistique correspondant au nombre de neurones et synapses.⁷
- La réserve neurale, qui est fonction des compétences neuropsychologiques.¹⁶
- La réserve cognitive, qui intègre l'intelligence innée et l'expérience acquise et qui rend compte de la stratégie mise en place pour utiliser au mieux les réseaux cérébraux.¹⁷
- La ou les réserves cérébrales, qui incluent toutes les composantes susmentionnées plus l'adaptation comportementale aux circonstances du moment.

IMPACT DE LA RÉSERVE CÉRÉBRALE SUR LA SYMPTOMATOLOGIE, LES SIGNES ET L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE DÉMENTIELLE

Le concept de réserve cérébrale pourrait expliquer la bonne tolérance des premières phases du déclin cognitif lié à l'âge, mais aussi et surtout pourrait masquer ou modifier les symptômes de la maladie d'Alzheimer débutante.¹⁸ Le retard symptomatique et clinique de la maladie chez les personnes bénéficiant d'une grande réserve cérébrale rendrait compte du retard diagnostique souvent important constaté chez ces malades. Pourtant quand la maladie est diagnostiquée, l'évolution de celle-ci semble plus rapide tant sur les plans cognitif que fonctionnel. De plus, la mort de ces patients est plus précoce, comme bien attesté par le suivi longitudinal des patients ayant bénéficié d'une haute éducation (> 13 ans) par rapport à ceux n'ayant bénéficié que d'une éducation de base (< 8 ans).¹⁹ Ainsi, il semblerait qu'une réserve cérébrale de qualité (longue éducation, haut niveau intellectuel, travail complexe avec responsabilité de personnel ainsi que loisirs intellectuellement stimulants) permettrait la mise en jeu de réseaux cérébraux accessoires dont l'activation masquerait les symptômes et signes liés au développement de la maladie. Cela signifie qu'une bonne réserve cérébrale permettrait de compenser plus longtemps les dégâts cérébraux, donc modifierait l'expression de la maladie et en retarderait le diagnostic clinique.²⁰ Mais une personne avec une bonne réserve cérébrale ne serait pas pour autant protégée contre la maladie d'Alzheimer.



EXPLORATION DE LA RÉSERVE CÉRÉBRALE

De nombreux sites internet proposent de tester la réserve cérébrale. L'un d'entre eux (www.trainheadstrongcognitive.com) est fort singulier car il s'agit d'un questionnaire uniquement basé sur les éléments de votre vie avant l'âge de treize ans (voyages à l'étranger, langues comprises ou parlées, apprentissage d'un instrument de musique, etc.). Cette approche atteste bien de l'importance de la première période de vie dans la genèse et l'extension des capacités cognitives!

Une autre exploration possible, fort archaïque bien que toujours utilisée, lie la capacité cognitive à la circonférence de la tête. Une étude récente, à la fois transversale et longitudinale, de 362 personnes non démentes âgées démontre que le volume crânien diminue de 0,22% par an entre les âges de 20 et 80 ans, avec cependant un déclin plus important pour les âges avancés de la vie.²¹ La réduction du volume cérébral a aussi été prise en considération: pour certains, aucune association n'est possible avec la survenue d'une démence,^{22,23} alors que de nombreux autres auteurs ont démontré une plus grande fréquence de troubles cognitifs et de démence lorsqu'étaient associées une réduction du volume intracrânien et une éducation de brève durée.²⁴⁻²⁶

L'intérêt de ces méthodes est moindre depuis l'avènement de techniques de plus en plus sophistiquées d'imagerie cérébrale.

Le volume cérébral global est plus grand chez les personnes avec une importante réserve cérébrale que chez les témoins,²⁷ avec de plus une substance grise plus large et dense au niveau des régions frontale et pariétale.²⁸ Par contre chez les malades atteints de troubles cognitifs modérés ou d'une maladie d'Alzheimer, le volume cérébral est plus petit chez les malades à haut niveau de réserve cérébrale que chez les autres malades.²⁷ Cette constatation rendrait compte que des lésions cérébrales importantes sont longtemps compensées sur le plan clinique chez les malades bénéficiant de cette haute réserve cérébrale, mais actuellement la mesure de référence est celle du volume de l'hippocampe. Le suivi de cette mesure est utilisé pour apprécier la qualité du vieillissement cérébral²⁹ et comme élément pronostique chez des malades souffrant des premiers symptômes de la maladie d'Alzheimer, mais aussi et surtout dans le suivi évolutif de malades participant à un essai thérapeutique.

Ce type d'imagerie toujours hautement considéré en clinique sera vraisemblablement associé, voire délaissé pour des techniques plus sophistiquées telles que la tomographie cérébrale à émission de positrons (PET) couplant à la fois le marquage des plaques amyloïdes (PIB-PET) et l'analyse du métabolisme glucidique cérébral (18F-fluorodésoxyglucose). Par comparaison à des personnes cognitivement atteintes, les personnes âgées avec longue éducation, responsabilité professionnelle et vie sociale intellectuellement riche ont une activité métabolique cérébrale et un flux sanguin cérébral plus importants dans les régions temporales, pariéto-temporales et occipitales, avec la possibilité d'activer des réseaux cérébraux accessoires lors de tâches cognitives.³⁰⁻³² L'étude par ces mêmes techniques d'imagerie de 25 sujets ayant le même degré d'atteinte cognitive (12 avec

éducation longue et 13 avec une éducation de base) permet d'affirmer que les malades avec basse réserve cérébrale ont une plus grande quantité de dépôts amyloïdes dans le cortex frontal et un moins bon métabolisme glucidique cérébral dans les régions temporo-pariétales que les sujets avec haute réserve cérébrale.³³ Il a été démontré une association entre réserve cérébrale et lésions cérébrales tant dégénératives³⁰ que vasculaires^{34,35} confirmant que les personnes avec haute réserve cérébrale sont capables d'activer des réseaux cérébraux accessoires, peu ou pas utilisés dans les conditions de base, pour compenser les effets de lésions cérébrales même relativement importantes.

EST-IL POSSIBLE D'AUGMENTER LA RÉSERVE CÉRÉBRALE CHEZ L'ADULTE ?

Chez le jeune adulte, l'augmentation du niveau de la réserve cérébrale pourrait permettre d'élever le seuil au-dessus duquel la fonction cognitive est normale et le reste plus longtemps.¹¹ Chez l'adulte vieillissant ou déjà âgé, la consolidation de la réserve cérébrale permettrait de retarder l'expression de la maladie démentielle tout en sachant que son diagnostic sera plus difficile, donc plus tardif et que l'évolution vers la dégradation des troubles semblera plus rapide (car le diagnostic est établi une fois que les mécanismes de compensation ont été dépassés par la destruction des structures qui les soutiennent). Donc, la maladie d'Alzheimer sera plus longtemps symptomatiquement quiescente, mais l'évolution des lésions se faisant avec la même célérité, la dégradation apparaît plus rapide quand le masquage des troubles disparaît.

Ainsi, l'augmentation de la capacité de la réserve cérébrale retarderait le début apparent des symptômes et donc permettrait de diminuer globalement la prévalence de la maladie d'Alzheimer, qui est une maladie liée à l'âge. Les bénéfices pour le malade seraient certains: maintien de la confiance en soi, poursuite de sa vie sociale et maintien de sa qualité de vie. De plus, de toute évidence, les coûts de santé s'en trouveraient allégés.⁸

Les bénéfices de cette augmentation de la réserve cérébrale étant patents, nombreuses sont les études qui ont été faites chez de jeunes retraités pour stimuler leurs mécanismes cérébraux compensatoires et activer leurs réseaux cérébraux accessoires: résolution de problèmes complexes,³⁶ exercices intenses de la mémoire verbale,³⁷ entraînement cognitif global³⁸ et exercices mentaux de base.³⁹ Toutes ces activités stimulantes sur le plan cognitif ont donné des résultats encourageants, cependant de nombreuses questions restent pour l'instant sans réponse: est-ce que cet entraînement «mémoire» doit être spécifique ou au contraire aborder plusieurs champs? Quelles doivent en être son intensité et sa longueur? Existe-il un effet rémanent à l'arrêt de la stimulation? Et pour combien de temps?

DAVANTAGE DE RECHERCHES AU LONG COURS SONT INDISPENSABLES

Ainsi, nos connaissances sur la réserve cérébrale s'accroissent au fil des années et des progrès de l'imagerie médicale, cependant bien que prometteuses, ces connais-



sances sont encore trop fragmentaires. Il serait important que des recherches longitudinales ciblées sur cette thématique soient mises en place dans les meilleurs délais pour:

- permettre de mieux comprendre les mécanismes intimes qui sous-tendent cette mise en action des réseaux cérébraux accessoires retardant l'apparition de la maladie. L'augmentation de la réserve cérébrale pourrait devenir une arme préventive importante de la maladie démentielle.
- Mieux connaître les premiers symptômes de la maladie chez des personnes avec une forte réserve cérébrale, ce qui autoriserait la mise en route précoce des nouveaux

traitements atténuant la rapidité du déclin cognitif et de la détérioration fonctionnelle.

Ainsi «Optimiser le vieillissement cérébral» serait un slogan qui prendrait tout son sens dans ce contexte promoteur. ■

Remerciements

Les auteurs de cette revue tiennent à remercier les docteurs Véronique Fassnacht, Jean-Paul Diss et Eric Reymond (de l'équipe médicale du CERN) pour leurs importantes stimulations et contribution à la réalisation de ce travail.

Bibliographie

- 1 Snowdon DA. Aging and Alzheimer's disease: Lessons from the Nun Study. *Gerontologist* 1997;37:150-6.
- 2 Michel JP. *Geriatrics* 1997. Schweiz Med Wochenschr 1997;127:2146-8.
- 3 Khachaturian ZS. Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1985;42:1097-105.
- 4 Mirra SS, Heyman A, McKeel D, et al. The Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991;41:479-86.
- 5 Hyman BT, Trojanowski JQ. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute working group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:1095-7.
- 6 Roe CM, Xiong C, Miller JP, Morris JC. Education and Alzheimer disease without dementia: Support for the cognitive reserve hypothesis. *Neurology* 2007;68:223-8.
- 7 Katzman R, Terry R, DeTeresa R, et al. Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: A subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann Neurol* 1988;23:138-44.
- 8 * Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: A systematic review. *Psychol Med* 2006;36:441-54.
- 9 Boyle PA, Wilson RS, Schneider JA, Bienias JL, Bennett DA. Processing resources reduce the effect of Alzheimer pathology on other cognitive systems. *Neurology* 2008;70:1534-42.
- 10 Michel JP, Newton JL, Kirkwood TB. Medical challenges of improving the quality of a longer life. *JAMA* 2008;299:688-90.
- 11 Borenstein AR, Copenhaver CI, Mortimer JA. Early-life risk factors for Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20:63-72.
- 12 * McDowell I, Xi G, Lindsay J, Tierney M. Mapping the connections between education and dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007;29:127-41.
- 13 Ngandu T, von Strauss E, Helkala EL, et al. Education and dementia: What lies behind the association? *Neurology* 2007;69:1442-50.
- 14 Richards M, Sacker A. Lifetime antecedents of cognitive reserve. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003;25:614-24.
- 15 Rosnick CB, Small BJ, McEvoy CL, Borenstein AR, Mortimer JA. Negative life events and cognitive performance in a population of older adults. *J Aging Health* 2007;19:612-29.
- 16 Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, et al. Education modifies the relation of AD pathology to level of cognitive function in older persons. *Neurology* 2003;60:1909-15.
- 17 Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve and lifestyle. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003;25:625-33.
- 18 * Fratiglioni L, Wang HX. Brain reserve hypothesis in dementia. *J Alzheimers Dis* 2007;12:11-22.
- 19 Bruandet A, Richard F, Bombois S, et al. Cognitive decline and survival in Alzheimer's disease according to education level. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25:74-80.
- 20 Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20:112-7.
- 21 Fotenos AF, Mintun MA, Snyder AZ, Morris JC, Buckner RL. Brain volume decline in aging: Evidence for a relation between socioeconomic status, preclinical Alzheimer disease, and reserve. *Arch Neurol* 2008;65:113-20.
- 22 Jenkins R, Fox NC, Rossor AM, Harvey RJ, Rossor MN. Intracranial volume and Alzheimer disease: Evidence against the cerebral reserve hypothesis. *Arch Neurol* 2000;57:220-4.
- 23 Edland SD, Xu Y, Plevak M, et al. Total intracranial volume: Normative values and lack of association with Alzheimer's disease. *Neurology* 2002;59:272-4.
- 24 Schofield PW, Mosesson RE, Stern Y, Mayeux R. The age at onset of Alzheimer's disease and an intracranial area measurement. A relationship. *Arch Neurol* 1995;52:95-8.
- 25 Mortimer JA, Snowdon DA, Markesbery WR. Head circumference, education and risk of dementia: Findings from the Nun Study. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003;25:671-9.
- 26 Wolf H, Julin P, Gertz HJ, Winblad B, Wahlund LO. Intracranial volume in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and vascular dementia: Evidence for brain reserve? *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:995-1007.
- 27 * Sole-Padullés C, Bartres-Faz D, Junque C, et al. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2009;30:1114-24.
- 28 Bartres-Faz D, Sole-Padullés C, Junque C, et al. Interactions of cognitive reserve with regional brain anatomy and brain function during a working memory task in healthy elders. *Biol Psychol* 2009;80:256-9.
- 29 Valenzuela MJ, Sachdev P, Wen W, Chen X, Brodaty H. Lifespan mental activity predicts diminished rate of hippocampal atrophy. *PLoS One* 2008;3:e2598.
- 30 Pernecky R, Drzezga A, Diehl-Schmid J, et al. Schooling mediates brain reserve in Alzheimer's disease: Findings of fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1060-3.
- 31 Scarmeas N, Zarahn E, Anderson KE, et al. Association of life activities with cerebral blood flow in Alzheimer disease: Implications for the cognitive reserve hypothesis. *Arch Neurol* 2003;60:359-65.
- 32 Scarmeas N, Zarahn E, Anderson KE, et al. Cognitive reserve-mediated modulation of positron emission tomographic activations during memory tasks in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2004;61:73-8.
- 33 * Kemppainen NM, Aalto S, Karrasch M, et al. Cognitive reserve hypothesis: Pittsburgh Compound B and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relation to education in mild Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2008;63:112-8.
- 34 Nebes RD, Meltzer CC, Whyte EM, et al. The relation of white matter hyperintensities to cognitive performance in the normal old: Education matters. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2006;13:326-40.
- 35 Elkins JS, Longstreth WT, Manolio TA, et al. Education and the cognitive decline associated with MRI-defined brain infarct. *Neurology* 2006;67:435-40.
- 36 Schaie KW. The course of adult intellectual development. *Am Psychol* 1994;49:304-13.
- 37 Baltes PB, Sowarka D, Kliegl R. Cognitive training research on fluid intelligence in old age: What can older adults achieve by themselves? *Psychol Aging* 1989;4:217-21.
- 38 Ball K, Berch DB, Helmers KF, et al. Effects of cognitive training interventions with older adults: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2271-81.
- 39 Valenzuela MJ, Sachdev P. Cognitive leisure activities, but not watching TV, for future brain benefits. *Neurology* 2006;67:729; author reply.

* à lire

** à lire absolument