UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Archive ouverte UNIGE
https://archive-ouverte.unige.ch

Article scientifique | Article | 2016

Published version | Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

# Les biomarqueurs du liquide céphalorachidien dans la maladie d'Alzheimer en pratique clinique courante

Magnin, Eloi; Popp, Julius

**How to cite**

MAGNIN, Eloi, POPP, Julius. Les biomarqueurs du liquide céphalorachidien dans la maladie d'Alzheimer en pratique clinique courante. In: Revue médicale suisse, 2016, vol. 12, n° 515, p. 791–794.

This publication URL: https://archive-ouverte.unige.ch/unige:106546

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

# Les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien dans la maladie d'Alzheimer en pratique clinique courante

Drs ELOI MAGNIN[a] et JULIUS POPP[b,c]

*Rev Med Suisse 2016; 12: 791-4*

**Les marqueurs du liquide céphalo-rachidien amyloïde bêta 1-42 (Aβ1-42), tau totale et tau phosphorylée sur thréonine 181 (ptau181) reflètent des pathologies cérébrales de type amyloïdose et neurodégénérescence liées à la protéine tau et font partie des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer (MA) les mieux validés. Ils peuvent améliorer la précision du diagnostic et faciliter les décisions sur la prise en charge des patients avec troubles cognitifs légers ou démence. Leur utilisation fait partie des nouveaux critères de diagnostic de la MA et est recommandée en particulier en cas de diagnostic incertain ou difficile et si une valeur ajoutée significative est attendue.**
**Le développement des nouveaux biomarqueurs basés sur des procédures peu invasives permettra de proposer plus largement le diagnostic étiologique des troubles cognitifs.**

### Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease in current clinical practice

*The cerebrospinal fluid levels of amyloid beta 1-42 (Aβ1-42), total tau and tau phosphorylated at threonine 181 (ptau181) are well established biomarkers of cerebral amyloid pathology and tau related neurodegeneration, two hallmarks of Alzheimer's disease. These biomarkers can help to improve diagnostic accuracy and consequent decisions on counseling, support, and therapy of patients with mild cognitive impairment and dementia. The use of biomarkers is part of the proposed new criteria of AD diagnosis. It may be particularly helpful in cases of atypical clinical presentation and uncertain diagnosis, and if an important benefit for the patient is expected.*
*The ongoing development of new biomarkers based on less or non-invasive procedures will allow for a larger use of biomarkers to improve the diagnosis of cognitive impairment.*

## INTRODUCTION

Avec plus de 119000 personnes affectées aujourd'hui en Suisse, un nombre qui va doubler d'ici 2030, les démences représentent un défi social, économique et de politique de santé majeur. Chez la personne âgée, la cause principale des troubles cognitifs évoluant vers une démence est la maladie d'Alzheimer (MA) dans environ 70% des cas. La pathologie cérébrale caractéristique de cette maladie se développe pendant des années avant l'apparition des premiers symptômes, affectant progressivement un nombre croissant de régions du cerveau. Typiquement, des troubles de la mémoire à court terme font partie des déficits cognitifs initiaux, mais des symptômes non cognitifs psychiatriques tels que apathie, troubles de l'humeur, irritabilité ou un changement de la personnalité peuvent être présents au stade clinique précoce précédent la démence.[1,2] Les critères de diagnostic de la MA utilisés en pratique clinique pendant les dernières décennies reposent principalement sur l'évaluation clinique et neuropsychologique, mettant en évidence une démence avec troubles de la mémoire ainsi que sur l'exclusion d'une autre affection causant la démence.[3,4] Ces critères essentiellement cliniques, même appliqués par des experts, ont une précision diagnostique relativement faible et permettent de conclure au diagnostic de MA «probable» ou «possible» avec une spécificité de moins de 80%.[5,6] En général, la confirmation du diagnostic de la MA ne peut se faire que par un examen histopathologique post-mortem. De multiples diagnostics différentiels peuvent mimer une MA: dépression, démence vasculaire, carence vitaminique, démence alcoolique, hydrocéphalie à pression normale, autres maladies neurodégénératives (dégénérescence frontotemporale, maladie à corps de Lewy, dégénérescence corticobasale, maladie de Creutzfeldt-Jakob, etc.).

De plus, ces critères ne permettent pas le diagnostic formel au stade clinique prédémentiel, ou prodromal de la maladie, stade qui le plus souvent précède la démence de plusieurs années. Les patients affectés présentent des troubles cognitifs légers, un syndrome défini par la présence de difficultés cognitives objectivables dans une ou plusieurs fonctions cognitives, mais dont la sévérité n'est pas suffisamment importante pour avoir un retentissement important sur les activités complexes de la vie quotidienne.[7] Les troubles cognitifs légers peuvent avoir de nombreuses causes autres que la MA et rester stables, s'améliorer ou évoluer vers une démence. La précision du diagnostic étiologique et du pronostic basé sur des critères cliniques et neuropsychologiques est encore plus faible qu'au stade de démence.[8]

La faible spécificité de ces critères de diagnostic, ainsi que le décalage temporel important entre le début des premiers symptômes et le diagnostic formel d'une probable ou possible MA représentent des limitations majeures pour le diagnostic différentiel et précoce de la maladie.

[a]Centre mémoire de recherches et de ressource de Besançon, CHU Besançon, 25030 Besançon, France, [b]Centre Leenaards de la mémoire, Département des neurosciences cliniques, [c]Service universitaire de psychiatrie de l'âge avancé, Département de psychiatrie, CHUV, 1011 Lausanne
eloi.magnin@laposte.net | julius.popp@chuv.ch

## BIOMARQUEURS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Les changements cérébraux caractéristiques de la MA sont les dépôts extracellulaires de peptides amyloïdes sous forme de plaques, l'accumulation intraneuronale de la protéine tau hyperphosphorylée associée à la perte synaptique et la dégénérescence neuronale. Plusieurs biomarqueurs reflétant ces changements pathologiques sont disponibles en clinique courante et peuvent aider à améliorer la précision de diagnostic étiologique et de pronostic d'un syndrome démentiel.[9,10] La neuro-imagerie structurelle permet de mettre en évidence une atrophie cérébrale médio-temporale et en particulier des hippocampes en lien avec une neurodégénérescence initialement plus marquée dans ces régions. L'imagerie cérébrale fonctionnelle peut mettre en évidence un hypométabolisme (PET (tomoscintigraphie par émission de positons) au FDG (fluoro-desoxy-glucose) ou une hypoperfusion (SPECT (*single photon emission computed tomography*) à l'HMPAO (*hexamethylpropyleneamine oxime*)) des régions cérébrales typiquement affectées dans la MA.

Les biomarqueurs moléculaires du liquide céphalo-rachidien (LCR) tels que le peptide amyloïde bêta 1-42 (Aβ1-42), la protéine tau totale (tau) et la protéine tau phosphorylée sur thréonine 181 (ptau181) reflètent respectivement des pathologies cérébrales de types amyloïdose extracellulaire, mort neuronale et dégénérescence neurofibrillaire en lien avec l'hyperphosphorylation de la protéine tau. La relation entre l'accumulation des protéines dans le cerveau et les concentrations dans le LCR n'est pas proportionnelle ou linéaire. Suite à l'accumulation de ces protéines dans le cerveau, la concentration de Aβ1-42 dans le LCR est diminuée d'approximativement 50% en moyenne tandis que les concentrations de tau et de ptau181 peuvent atteindre des niveaux allant jusqu'à 200 ou 300%.[11] Il est à noter que d'importantes variabilités interindividuelles ont été observées pour les trois marqueurs. L'analyse des marqueurs de LCR est actuellement la seule approche disponible en pratique courante, reflétant à la fois le processus d'accumulation cérébrale d'amyloïde et la dégénérescence neurofibrillaire liée à la protéine tau, les deux aspects pathologiques principaux exigés pour la confirmation du diagnostic. Ce sont les biomarqueurs de la MA les mieux validés en études mono et multicentriques avec une performance diagnostique égale ou supérieure aux autres biomarqueurs.[12,13] Les profils des biomarqueurs du LCR permettent un meilleur diagnostic différentiel de la démence, peuvent indiquer la sévérité de la maladie[14] et prédire la progression du déclin cognitif.[15]

## NOUVEAUX CRITÈRES DE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Compte tenu des progrès des deux dernières décennies dans le développement et la validation des biomarqueurs, de nouveaux critères de diagnostic ont été récemment proposés. Ces critères ne se limitent plus à exclure une autre étiologie possible de la démence pour considérer la MA comme la cause la plus probable de la démence, mais intègrent l'utilisation des biomarqueurs permettant d'affirmer la présence ou l'absence d'une pathologie cérébrale spécifique de la maladie.[16] Ces critères prennent aussi en compte le fait que le développement de la pathologie cérébrale précède de nombreuses années les stades de démence[17] et que la maladie progresse cliniquement d'un stade asymptomatique vers la démence en passant par un stade de troubles cognitifs légers.[18,19]

## INDICATION À LA PONCTION LOMBAIRE DIAGNOSTIQUE ET ANALYSE DES BIOMARQUEURS DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

Un bilan étiologique exhaustif incluant une ponction lombaire (PL) et des analyses de biomarqueurs du LCR est à envisager en général chez les patients de moins de 65 ans avec une démence et/ou chez lesquels un bénéfice important de cette démarche est attendu. Les analyses du LCR peuvent être indiquées chez des patients avec un tableau clinique atypique de troubles cognitifs progressifs ou d'une démence débutante chez lesquels le diagnostic étiologique, basé sur les éléments cliniques, neuropsychologiques, d'analyse de sang et d'imagerie, reste incertain.[9,10] Il s'agit du diagnostic différentiel entre, notamment, MA démence à corps de Lewy diffus, démence frontotemporale, tauopathies, démence vasculaire, troubles cognitifs dans le cadre d'une pathologie psychiatrique, pathologies mixtes, etc. On pourra retenir une indication de la PL avec analyse des marqueurs du LCR si le médecin et le patient considèrent que préciser le diagnostic étiologique et le pronostic représenterait un bénéfice significatif pour le patient.

## RÉALISATION DE LA PONCTION LOMBAIRE À BUT DIAGNOSTIQUE

Des analyses du sang réalisées régulièrement dans le contexte du bilan diagnostique des troubles cognitifs permettent de dépister ou d'exclure des affections systémiques avec possible contribution au tableau clinique. En complément, la réalisation d'une PL permet d'effectuer des analyses du LCR visant d'éventuels changements moléculaires en lien avec des pathologies du système nerveux central. La PL est une procédure peu invasive, bien tolérée par les patients et peut être réalisée sans risque majeur dans le cadre d'une consultation de la mémoire.[20,21] Les contre-indications à la PL comme les processus expansifs intracrâniens, une hémostase altérée (par exemple, en raison d'un traitement anticoagulant, mais un traitement antiagrégant plaquettaire n'est pas a priori une contre-indication) sont à exclure cliniquement et par des examens complémentaires (imagerie cérébrale, bilan d'hémostase). Il n'existe pas, a priori, de limite supérieure d'âge qui exclurait la PL; cependant, l'augmentation avec l'âge de la fréquence des comorbidités et la diminution, dans beaucoup de cas, du bénéfice attendu d'un diagnostic étiologique plus précis, font que l'on discutera particulièrement l'indication chez des patients de plus de 85 ans.

L'utilisation d'une aiguille de 22 à 25 G atraumatique limitant les brèches méningées diminue le risque de développer un syndrome post-PL par hypotension du LCR. Ce risque diminue avec l'âge et est d'environ 2 à 9% chez les patients des consultations de la mémoire.[20,21] La quantité de LCR à prélever peut varier entre 5 et 10 ml. Cela n'influence pas le risque de syndrome post-PL.[21] Le recueil de LCR se fait dans des tubes en polypropylène et les échantillons sont acheminés au laboratoire et traités dans un délai inférieur à trois heures après le prélèvement. Les procédures préanalytiques et analytiques ainsi

que les valeurs seuils (*cut-off*) des marqueurs peuvent varier d'un laboratoire à l'autre. Ceux proposant les analyses des biomarqueurs de la MA, comme par exemple le Laboratoire de chimie clinique du CHUV, mettent à disposition les informations concernant la procédure (www.chuv.ch/dpml) et fournissent une interprétation des résultats. Le coût des marqueurs de la MA dans le LCR est nettement inférieur à celui d'autres biomarqueurs (de l'ordre de CHF 150.–), mais il n'est pas encore régulièrement pris en charge par les assurances-maladie.

## INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Les résultats des analyses des biomarqueurs de la MA doivent être interprétés dans le contexte de l'ensemble du bilan réalisé, incluant les éléments anamnestiques, cliniques, neuropsychologiques et d'autres marqueurs biologiques. Ainsi, une constellation de biomarqueurs typiques de la MA, notamment une concentration de Aβ1-42 diminuée accompagnée de concentrations de tau et de ptau181 élevées, ne suffira pas, à elle seule, à retenir un diagnostic de cette maladie, mais apportera un élément important pouvant confirmer le diagnostic clinique. Les ratios ptau181/Aβ1-42 ou tau/Aβ1-42 ont une performance discriminative similaire à des index plus complexes et permettent de décider, à partir d'une seule valeur, si le profil protéinique du LCR est typique pour la MA.[22,23] La sensibilité et la spécificité de ces ratios dépassent 90%, mais peuvent être plus basses dans le diagnostic différentiel des pathologies mixtes.[22,24] Si les trois biomarqueurs sont dans les normes, le résultat peut être considéré comme incompatible avec la MA et une autre étiologie du tableau clinique avec troubles cognitifs est très probable. Cependant, dans un nombre non négligeable de cas, seulement un ou deux des trois biomarqueurs ont des valeurs pathologiques. Dans d'autres cas, un ou plusieurs biomarqueurs peuvent avoir des valeurs proches des valeurs seuils respectives. L'interprétation de ces résultats est plus difficile. En règle générale, ces profils intermédiaires ne permettent ni de retenir ni d'exclure le diagnostic d'une MA, mais peuvent évoquer un autre type de pathologie cérébrale comme la maladie à corps de Lewy, l'angiopathie amyloïde cérébrale, la dégénérescence corticobasale, la maladie de Creutzfeldt-Jakob, certaines formes de dégénérescence frontotemporale, des conséquences d'un traumatisme crânien, d'un accident vasculaire cérébral, etc. Si l'ensemble des résultats obtenus ne permet pas d'expliquer davantage le tableau clinique, les patients avec ce type de profil de biomarqueurs doivent être considérés comme ayant un risque élevé de déclin cognitif dans le temps et devraient bénéficier d'un suivi clinique régulier afin de préciser le diagnostic et d'adapter la prise en charge en fonction de l'évolution.

## UTILISATION DES BIOMARQUEURS CHEZ LES PATIENTS AVEC DES TROUBLES COGNITIFS LÉGERS

Etant donné que l'apparition des premiers symptômes et le déclin cognitif précèdent le stade de démence de plusieurs années, une démarche de diagnostic étiologique précoce peut être proposée aux patients présentant des troubles cognitifs légers. L'altération des biomarqueurs du LCR mesurés à ce stade est associée à un haut risque de conversion clinique vers une démence de type Alzheimer. Le cas échéant, un suivi clinique rapproché et, en fonction de l'évolution, des mesures de soutien et thérapeutiques ainsi que la prompte mise en place d'un traitement médicamenteux procognitif pourront être proposés.[25] A l'inverse, un profil des biomarqueurs dans les normes indique un faible risque de conversion.[26–28] et permet d'orienter la démarche diagnostique vers d'autres étiologies possibles. Préciser les causes probables ou éventuelles d'un déclin cognitif peut être particulièrement bénéfique si la cause principale ou des comorbidités contribuant au tableau clinique peuvent être traitées. Toutefois, l'indication d'analyse de biomarqueurs au stade de troubles cognitifs légers restera réservée aux cas avec un bénéfice attendu substantiel. La pertinence d'une telle démarche diagnostique doit être préalablement évaluée et discutée en détail avec le patient demandeur.

## PERSPECTIVES

Des changements du profil protéinique du LCR évoquant une pathologie cérébrale de type Alzheimer précèdent les premiers signes cliniques de plusieurs années[17] et prédisent un déclin cognitif dans le temps.[29] Dans la perspective des traitements visant la pathologie cérébrale de la MA et permettant la prévention d'un déclin cognitif, des critères de recherche de la MA présymptomatique ont été proposés.[30] Cependant, les biomarqueurs disponibles ne sont pas suffisamment validés et, à part dans les cas de MA familiale, le diagnostic préclinique n'est pas encore possible.

Différents autres marqueurs moléculaires avec une possible utilité clinique ont été identifiés et sont en cours d'évaluation. Compte tenu de la complexité de la pathologie cérébrale de la MA, des variabilités biologiques interindividuelles importantes et de la présence fréquente de plusieurs pathologies pouvant contribuer simultanément au tableau clinique,[24] de nouveaux marqueurs en combinaison avec ceux actuellement disponibles seront nécessaires pour un meilleur diagnostic différentiel. Le développement des biomarqueurs basés sur des procédures peu invasives, comme par exemple une prise de sang, permettra leur utilisation à plus grande échelle. En pratique, les critères cliniques continueront à être le fondement du diagnostic, mais les biomarqueurs viendront augmenter la précision du diagnostic différentiel des troubles cognitifs légers et des démences.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

**IMPLICATIONS PRATIQUES**

- Le dosage des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer est un examen complémentaire à envisager chez les patients jeunes ou dans le cadre de situations complexes (diagnostic précoce, présentation atypique, comorbidités psychiatriques, etc.)
- Les modalités de prélèvement et d'acheminement du LCR doivent être bien respectées pour obtenir des résultats fiables et interprétables
- L'analyse des profils de biomarqueurs est parfois complexe, nécessitant d'utiliser par exemple des ratios. L'interprétation des résultats se fait dans le contexte de l'ensemble du bilan réalisé, incluant les éléments anamnestiques, cliniques, neuropsychologiques et d'autres examens complémentaires

1 Donati A, Studer J, Petrillo S, et al. The evolution of personality in patients with mild cognitive impairment. Dement Geriatr Cogn Disord 2013;36:329-39.
2 Pocnet C, Antonietti JP, Donati A, et al. Behavioral and psychological symptoms and cognitive decline in patients with amnestic MCI and mild AD: A two-year follow-up study. Int Psychogeriatr 2015;27: 1379-89.
3 McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 1984;34:939-44.
4 World Health Organisation: International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision (ICD-10). Geneva: WHO, 1992.
5 * Hogervorst E, Bandelow S, Combrinck M, Irani SR, Smith AD. The validity and reliability of 6 sets of clinical criteria to classify Alzheimer's disease and vascular dementia in cases confirmed post-mortem: Added value of a decision tree approach. Dement Geriatr Cogn Disord 2003;16:170-80.
6 Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. J Neuropathol Exp Neurol 2012;71: 266-73.
7 Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. J Intern Med 2004; 256:240-6.
8 Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, et al. Mild cognitive impairment: Ten years later. Arch Neurol 2009;66:1447-55.
9 Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. Eur J Neurol 2010;17:1236-48.
10 ** Monsch AU, Büla C, Hermelink M, et al. Consensus 2012 sur le diagnostic et le traitement des patients atteints de démence en Suisse. Rev Med Suisse 2013; 9:838-47.
11 Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. Lancet Neurol 2003;2:605-13.
12 Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, Sullivan SD. Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2011; 26:627-45.
13 Molinuevo JL, Blennow K, Dubois B, et al. The clinical use of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: A consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. Alzheimers Dement 2014;10: 808-17.
14 Skillback T, Farahmand BY, Rosen C, et al. Cerebrospinal fluid tau and amyloid-beta1-42 in patients with dementia. Brain 2015;138:2716-31.
15 Wallin AK, Blennow K, Zetterberg H, et al. CSF biomarkers predict a more malignant outcome in Alzheimer disease. Neurology 2010;74:1531-7.
16 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.
17 Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: A meta-analysis. JAMA 2015;313:1924-38.
18 * 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.
19 * Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. Lancet Neurol 2014;13:614-29.
20 Popp J, Riad M, Freymann K, Jessen F. Diagnostic lumbar puncture performed in the outpatient setting of a memory clinic. Frequency and risk factors of post-lumbar puncture headache. Nervenarzt 2007;78: 547-51.
21 Zetterberg H, Tullhog K, Hansson O, et al. Low incidence of post-lumbar puncture headache in 1,089 consecutive memory clinic patients. Eur Neurol 2010;63:326-30.
22 de Souza LC, Lamari F, Belliard S, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of Alzheimer's disease from other cortical dementias. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011;82: 240-6.
23 Duits FH, Teunissen CE, Bouwman FH, et al. The cerebrospinal fluid «Alzheimer profile»: Easily said, but what does it mean? Alzheimers Dement 2014;10:713-723.e712.
24 Ewers M, Mattsson N, Minthon L, et al. CSF biomarkers for the differential diagnosis of Alzheimer's disease. A large-scale international multicenter study. Alzheimers Dement 2015;11:1306-15.
25 * Popp J, Arlt S. Pharmacological treatment of dementia and mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. Curr Opin Psychiatry 2011;24:556-61.
26 Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. JAMA 2009;302: 385-93.
27 van Rossum IA, Vos SJ, Burns L, et al. Injury markers predict time to dementia in subjects with MCI and amyloid pathology. Neurology 2012;79:1809-16.
28 Vos SJ, Verhey F, Frolich L, et al. Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage. Brain 2015;138:1327-38.
29 Vos SJ, Xiong C, Visser PJ, et al. Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: A longitudinal cohort study. Lancet Neurol 2013;12:957-65.
30 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.

* **à lire**
** **à lire absolument**