

## PRIX SIMONART 2017

Le **Dr Bernard Hanseeuw** est le **lauréat du prix Simonart 2017** et l'article ici publié synthétise l'objet des travaux couronnés par cette récompense prestigieuse.

C'est en 1969 que le Professeur Baron André Simonart (1903-1992) décida d'affecter l'intégralité des dons recueillis à l'occasion de son éméritat à la création d'une fondation visant à encourager les recherches en pharmacologie parmi les étudiants et anciens étudiants de l'Université catholique de Louvain et la Katholieke Universiteit Leuven. Au travers d'un prix décerné tous les trois ans, la Fondation Simonart récompense l'auteur de travaux en recherche biomédicale susceptibles de faire progresser la pharmacologie clinique.

La Fondation Simonart confie la sélection du lauréat à un collège d'experts impliqués dans l'enseignement de la pharmacologie dans les deux universités-sœurs où le professeur Simonart a lui-même enseigné. Depuis la création de la Fondation, 16 prix ont été octroyés. Le Dr Bernard Hanseeuw rejoint ainsi le groupe de brillants chercheurs récompensés et qui font la fierté de nos institutions universitaires.

Le Docteur Bernard Hanseeuw est diplômé médecin à l'UCL en 2007. Après une thèse de doctorat sur l'imagerie cérébrale dans la maladie d'Alzheimer (2011) et une spécialisation en neurologie clinique (2014), il poursuit sa formation à Boston au Massachusetts General Hospital (Harvard Medical School). Il y acquiert l'expertise nécessaire à l'interprétation de l'imagerie des protéines tau et amyloïde dans les phases précliniques de la maladie d'Alzheimer. De retour à l'UCL depuis janvier 2017, il partage son temps entre la Clinique de la Mémoire et une activité de recherche soutenue par le FNRS et la Fondation Recherche Alzheimer.

Plus d'informations sur la Fondation Simonart et le prix sont disponibles à l'adresse

<http://baronsimonartfoundation.org/index.php>



Docteur Bernard Hanseeuw, neurologie

# Dépister et prévenir la maladie d'Alzheimer avant les pertes de mémoire : actualités et perspectives

Bernard Hanseeuw

## Screening and prevention of Alzheimer's disease before memory loss: news and perspectives

Over the past few years, clinical research dedicated to preclinical Alzheimer's disease has considerably intensified. *In vivo* markers of Alzheimer's disease paved the way for (1) studies investigating the association between pathology and cognitive decline and (2) the launch of the very first preventive trials. Besides brain autopsy, cerebrospinal fluid analyses along with amyloid- and tau-specific radiotracers are now used to detect Alzheimer's disease. Further advances are expected in coming years, with an improved specificity of tau tracers, novel therapeutic targets, and a continuing increase in our understanding of Alzheimer's biological processes.

### KEY WORDS

Alzheimer's disease, PET-scan, Amyloid, Tau, Aging

La recherche clinique sur les phases précliniques de la maladie d'Alzheimer est en pleine expansion. Le développement récent de marqueurs permettant de mesurer *in vivo* la pathologie Alzheimer a ouvert la voie à (1) une recherche visant à comprendre les liens entre pathologie et déclin cognitif; (2) la mise en place d'essais cliniques préventifs. Outre l'autopsie cérébrale, nous disposons aujourd'hui d'analyses du liquide céphalo-rachidien et de radiotraceurs spécifiques des protéines tau et amyloïde. La prochaine décennie s'annonce riche en découvertes avec le raffinement des traceurs tau, des cibles thérapeutiques et de notre compréhension des processus biologiques impliqués dans la maladie.

### Que savons-nous à ce propos ?

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neurodégénérative se caractérisant par l'accumulation cérébrale de deux protéines: tau et amyloïde. Cette accumulation est longtemps asymptomatique, mais provoque à terme des pertes cognitives et un tableau de démence. Ces protéinopathies peuvent désormais se détecter non seulement à l'autopsie, mais aussi par des analyses du liquide céphalo-rachidien et des examens d'imagerie (PET-scan). Le développement de produits radio-pharmaceutiques spécifiques pour tau et amyloïde permet une évaluation de la progression dans le temps et dans l'espace (régions cérébrales) de la pathologie Alzheimer avant la survenue des symptômes. Outre leur importance diagnostique et pronostique, ces nouveaux examens complémentaires sont également appelés à jouer un rôle primordial dans l'évaluation de l'efficacité des essais cliniques.

### What is already known about the topic?

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease characterized by the cerebral accumulation of two proteins: tau and amyloid. While this accumulation is asymptomatic over a long time, it eventually leads to cognitive impairment, followed by signs and symptoms of dementia. These proteinopathies can now be detected not only at autopsy, but also by cerebrospinal fluid and imaging (PET scan) analyses conducted prior to death. The development of specific radio-pharmaceutical products targeting either tau or amyloid allows for Alzheimer's disease progression to be assessed over time and space (brain regions), even prior to symptom onset. In addition to their diagnostic and prognostic relevance, these new biomarkers will play a growing role in assessing drug efficacy in clinical trials.

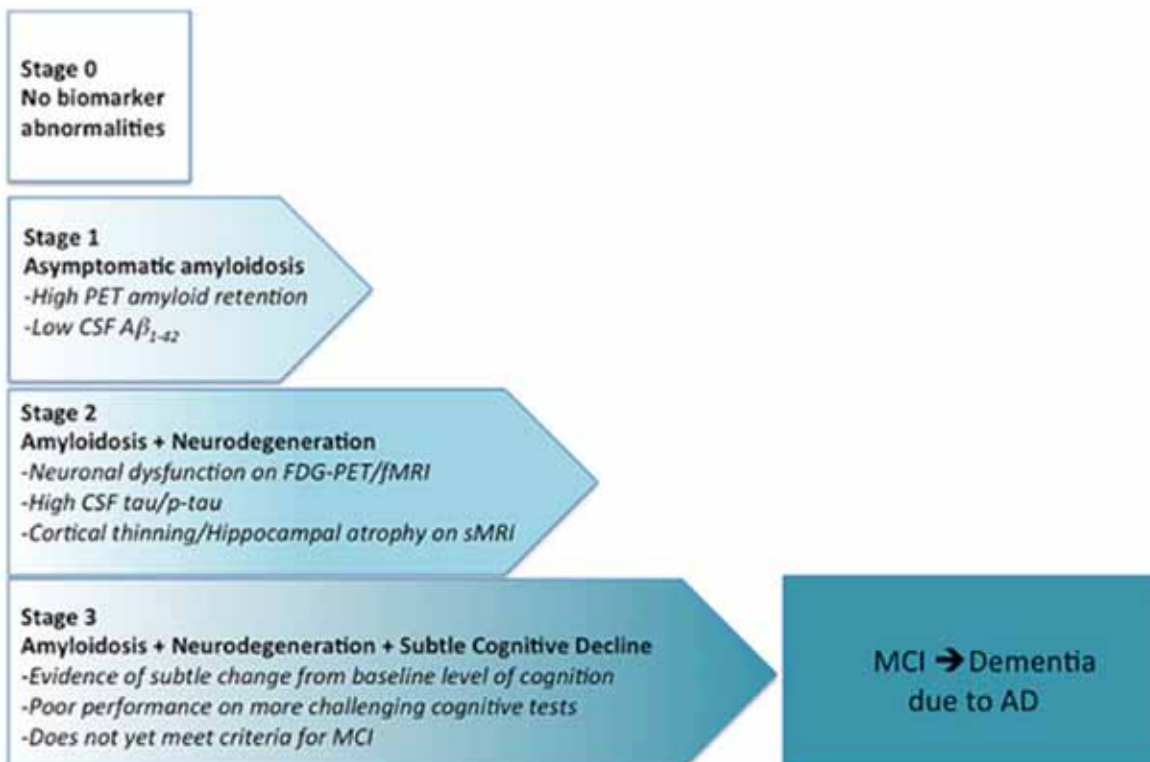
La maladie d'Alzheimer fait peur... Il s'agit de la première cause de démence et de perte d'autonomie chez les personnes âgées. Selon Alzheimer Europe, 191.000 personnes sont atteintes de démence en Belgique, soit 9% de la population de plus de 65 ans. Les seuls traitements disponibles, les cholinergiques, n'apportent qu'une amélioration modeste des symptômes, sans modifier la progression de la maladie. Les essais cliniques chez les patients déments échouent les uns après les autres. La maladie d'Alzheimer est désormais la seule, parmi les dix affections les plus létales, à ne pas disposer de moyens de guérison ni de prévention. Voici autant de raisons pour craindre cette maladie, qualifiée par certains de pandémie du XXI<sup>e</sup> siècle. Pourtant, la recherche a fait des avancées substantielles au cours des vingt dernières années, ouvrant la voie à de potentielles avancées thérapeutiques. Même si un traitement curatif reste lointain, les premières thérapies préventives sont actuellement à l'essai. Mais avant de pouvoir prévenir, encore faut-il dépister.

La maladie d'Alzheimer se caractérise cliniquement par des pertes de mémoire d'apparition progressive évoluant vers des difficultés cognitives plus larges, entravant la vie autonome au quotidien. Elle est causée par l'accumulation cérébrale de deux protéines: tau et amyloïde-beta ( $A\beta$ ) formant deux dépôts pathologiques: les dégénérescences neuro-fibrillaires (tau) et plaques séniles ( $A\beta$ ). Au XX<sup>e</sup> siècle, ces dépôts ne pouvaient être observés que *post-mortem*, en neuropathologie. Plusieurs séries d'autopsies ont démontré que tau et  $A\beta$  se déposent aussi chez des individus sans troubles de mémoire de leur vivant (1-3). Ces études suggèrent donc que la pathologie Alzheimer apparaît avant les premières pertes de mémoire. En

théorie, le traitement de la pathologie Alzheimer au stade préclinique devrait permettre de prévenir l'évolution de la pathologie et ses manifestations cliniques. Depuis peu, la recherche concentre ses efforts sur la prévention, et non la guérison. Il semble certes plus aisé de cibler les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la maladie, que de réparer les circuits neuronaux après qu'ils aient été détruits.

Développer des examens complémentaires pour mesurer la pathologie Alzheimer *in vivo*, chez des personnes âgées avec peu ou pas de troubles mnésiques était un préalable à tout essai thérapeutique préventif. Depuis la fin des années 1990, la concentration des protéines tau et  $A\beta$  peut se mesurer dans le LCR (liquide céphalo-rachidien, obtenu après ponction lombaire). Depuis peu, la localisation anatomique des dépôts peut également s'observer en PET-scan (tomographie par émission de positrons) grâce à l'injection de produits radio-pharmaceutiques spécifiques des plaques séniles (2004, Pittsburgh, PA) et dégénérescences neuro-fibrillaires (2013, Boston, MA). En permettant d'évaluer les processus pathologiques chez l'humain en vie, les biomarqueurs ont fortement accru les perspectives de recherche. Les critères de diagnostic de la maladie ont également été revus. Précédemment, une démence sans cause évidente était qualifiée de maladie d'Alzheimer probable (4); désormais, le diagnostic peut être confirmé avant le stade de démence, sur base d'examen confirmant la présence de pathologie Alzheimer (5). Des critères permettant d'évaluer les stades de la maladie avant la survenue des symptômes ont été proposés (Figure1, reproduction de (5)). La généralisation de l'usage des biomarqueurs en recherche

**Figure 1 : Nouveaux critères établissant les stades de progression de la pathologie Alzheimer, avant les premiers troubles cognitifs légers (MCI en anglais)**



clinique a permis d'accroître notre compréhension de la physiopathologie de la maladie et la mise sur pied d'essais cliniques préventifs. L'objet de cette revue est de faire le point sur l'état d'avancement de la recherche clinique et sur les pistes d'investigation à poursuivre dans les prochaines années.

## DE L'HYPOTHÈSE AMYLOÏDE AUX ESSAIS CLINIQUES ANTI-AMYLOÏDES, EN PASSANT PAR L'IMAGERIE

L'hypothèse selon laquelle l'amyloïdose cérébrale constitue le premier événement pathologique de l'Alzheimer remonte à la découverte des gènes responsables des rares cas de maladie d'Alzheimer autosomale dominante, en 1991 (6). Puisque les trois gènes identifiés sont tous impliqués dans le métabolisme de l'Aβ, la cascade physiopathologique doit être Aβ → tau → mort neuronale et dysfonction cognitive.

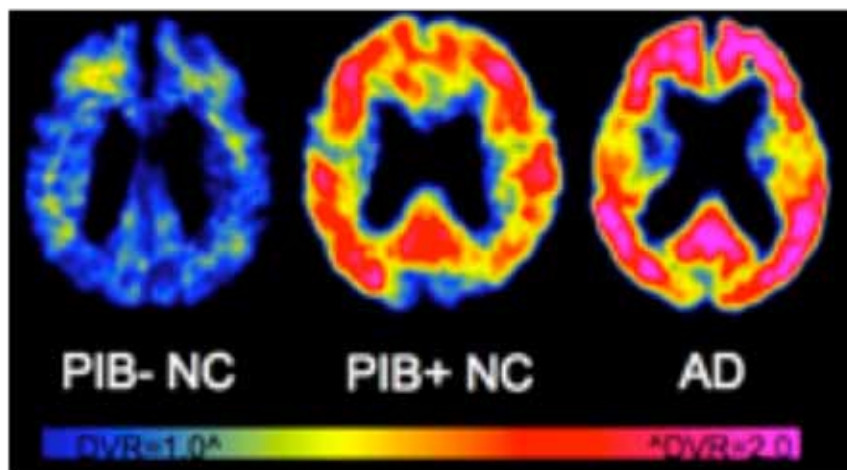
La radio-synthèse du Pittsburgh Compound B (PiB) (7) a ouvert un nouveau champ d'investigation, à savoir celui des phases précliniques de la maladie. Environ 90% des patients avec une démence d'Alzheimer, définie cliniquement, présentent une élévation de l'Aβ cérébral; mais un tiers des personnes âgées (>65 ans) présentent également un Aβ élevé (Figure 2). Il est aujourd'hui

démonstré que ces individus asymptomatiques sont ultérieurement plus à risque de déclin cognitif (8). Certains présentent par ailleurs des dysfonctions cérébrales compatibles avec un début de maladie d'Alzheimer (9). Les études LCR, moins nombreuses au vu du caractère plus invasif de la ponction lombaire chez des personnes asymptomatiques, ont observé des résultats similaires: la pathologie Aβ augmente le risque de déclin cognitif (10).

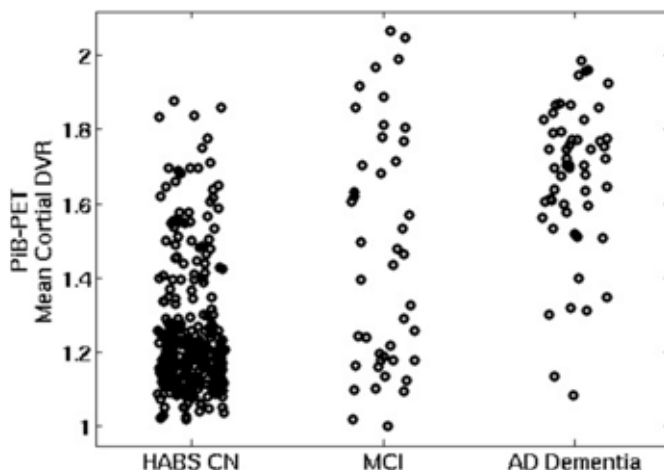
La plus longue durée de demi-vie des traceurs marqués au F18 (110 minutes plutôt que 20 minutes pour le PiB, marqué au C11) a permis une plus large utilisation clinique de l'imagerie amyloïde, y inclus à l'UCL. Dans une cohorte qui compte aujourd'hui 125 patients normaux ou avec troubles cognitifs légers, nous avons pu démontrer que le diagnostic clinique était modifié dans 40% des cas après réalisation d'un bilan d'imagerie avec PET-scan au F18-Flutemetamol (11).

L'imagerie amyloïde ne permet pas uniquement un dépistage de la pathologie Alzheimer, mais également une évaluation de l'efficacité des essais thérapeutiques. Trois raisons principales expliquent l'échec des nombreux essais cliniques dans la démence: (1) le stade avancé de neuro-dégénérescence chez les patients testés, le plus souvent déments (2) l'hétérogénéité des patients, ceux-ci étant inclus sur base clinique et non pathologique, (3) l'absence d'évaluation de l'engagement de la cible thérapeutique chez l'humain. L'efficacité biologique, évaluée en phase 2,

Figure 2



Images illustratives de PET-scan amyloïde (PiB) et graphiques représentant les valeurs d'amyloïde chez les sujets cognitivement normaux (CN), les patients avec troubles cognitifs légers (MCI) et ceux présentant une démence d'Alzheimer (AD). Données de l'Harvard Aging Brain study. Figure empruntée à Reisa Sperling (20).





fut en effet souvent court-circuitée au profit de la phase 3; l'efficacité clinique étant le seul paramètre objectivable en l'absence de biomarqueurs spécifiques de la pathologie. L'an dernier, l'anticorps monoclonal Aducanumab, dirigé contre les plaques séniles, fut le premier traitement à démontrer un effet dose-dépendant sur le PET-A $\beta$  (12). Même si les résultats cliniques sont moins clairs chez ces patients déments légers, cela ouvre un grand espoir pour l'utilisation de ces thérapies en prévention. Un large essai clinique, nommé 'A4' pour *Anti-Amyloid in Asymptomatic Alzheimer*, actuellement en cours en Amérique du Nord et au Japon, vise à administrer des anticorps monoclonaux à des volontaires asymptomatiques mais présentant une pathologie A $\beta$  sur base du PET (13). L'objectif étant de déterminer après quatre ans de suivi si les volontaires traités ont une meilleure évolution que ceux sous placebo. Une étude similaire, DIAN-TU (Dominant Inherited Alzheimer's Network-Trial Unit), a également vu le jour chez les porteurs de mutations autosomales dominantes (14).

## DE LA PATHOLOGIE AUX SYMPTOMES: ANATOMIE DE LA TAUOPATHIE ET INTERACTIONS PROTÉIQUES

L'hypothèse amyloïde souffre d'un caveat: les mesures de la pathologie A $\beta$ , qu'elles soient neuro-pathologiques, biochimiques (LCR), ou en imagerie expliquent fort peu les performances en mémoire d'un individu. C'est ainsi que des sujets avec des niveaux élevés d'A $\beta$  peuvent avoir une mémoire tout à fait normale. Les pathologistes affirment depuis les années 1990 l'importance de l'extension des dégénérescences neuro-fibrillaires pour expliquer l'étendue des symptômes cognitifs (15). Les études LCR (16), et depuis peu par imagerie tau (9), confirment que les performances cognitives dépendent davantage de la pathologie tau. La présence d'une variabilité régionale de la tauopathie se traduit par une dysfonction spécifique de certaines régions corticales et rend compte de la variation des symptômes cognitifs rencontrée chez les patients (17). Dans la maladie d'Alzheimer, la tauopathie ne semble toutefois s'étendre au néocortex qu'en présence d'A $\beta$ . Ces observations ne contredisent donc pas l'hypothèse selon laquelle la pathologie A $\beta$  serait première et nécessaire à la maladie, mais il semble qu'une pathologie A $\beta$  isolée ne soit pas suffisante au développement de la démence d'Alzheimer.

Cet amendement à l'hypothèse amyloïde questionne les essais cliniques visant l'A $\beta$ ; si certains individus à risque ne déclinent pas dans la durée de l'étude, ils réduisent fortement notre capacité à démontrer une efficacité thérapeutique, fut-elle réelle. Une étude particulièrement éclairante montre que 33% des volontaires "sains" A $\beta$ + présentent un déclin cognitif après quatre ans, mais 83% après dix ans (8), des chiffres qui confirment une longue durée pour la phase préclinique de la maladie. Développer des biomarqueurs permettant de sélectionner les sujets les plus à risque de progression rapide fait dès lors tout

son sens. Nos efforts doivent probablement se concentrer sur les individus encore cognitivement normaux mais présentant une pathologie A $\beta$  et une tauopathie néocorticale débutante.

Le F18-Flortaucipir, le premier traceur spécifique de la protéine tau phosphorylée, permet d'évaluer in-vivo la progression anatomique de la tauopathie. Le signal PET corrèle bien avec les mesures du LCR (18). Les premières images obtenues à l'UCL, début 2017, montrent que la pathologie tau se dépose selon une distribution régionale similaire à l'hypométabolisme (qui en résulte vraisemblablement, Fig.3). La tauopathie semble quelque peu excéder l'hypométabolisme, suggérant une apparition antérieure.

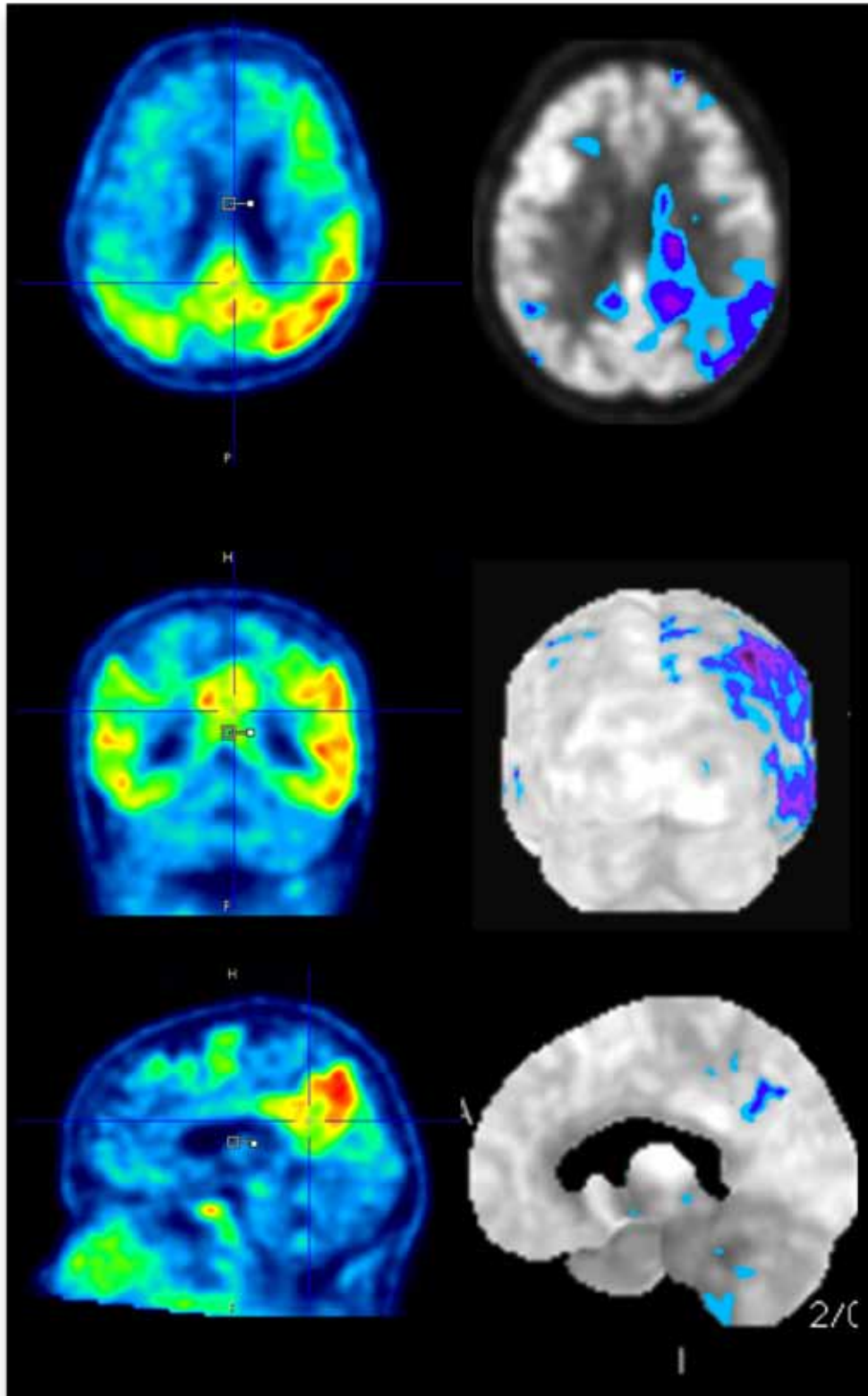
La spécificité du Flortaucipir pour la pathologie tau est toutefois relative: le traceur se fixe également à la neuro-mélanine des plexus choroïdes, rendant difficile l'interprétation du signal dans l'hippocampe adjacent. Une élévation du signal est également observée dans le lobe temporal gauche des patients présentant une démence sémantique, une affection due à des inclusions de TDP-43 et non à des dégénérescences neuro-fibrillaires. Le THK-5351, un autre traceur tau, s'avère fixer également le récepteur de la monoamine oxydase B. L'image résultante ne reflète donc que partiellement la tauopathie ce qui compromet son utilisation. Des progrès en terme de spécificité sont donc attendus dans des traceurs de seconde génération. Certains traceurs ont récemment vu le jour : le MK-6240, le PI-2620 ou le JNJ-067. Leurs propriétés pharmacologiques sont actuellement à l'étude mais certaines données préliminaires donnent espoir qu'ils soient plus spécifiques, peut-être même pour certains isoformes de la protéine tau. Alors que l'imagerie amyloïde est aujourd'hui une technique mature, dont l'utilité clinique semble bien démontrée, l'imagerie tau est un champ de recherche en plein essor, qui nécessite encore des perfectionnements avant utilisation clinique.

De récents développements dans l'analyse du LCR permettent d'identifier les isoformes de la protéine tau (19). La maladie d'Alzheimer se caractérise par une présence conjointe d'isoformes 3R et 4R de la protéine tau, contrairement à la maladie de Pick (3R) ou à la dégénérescence cortico-basale (4R) et la paralysie supranucléaire progressive (4R). Il n'est néanmoins pas encore connu si la balance entre déposition d'isoformes 3R et 4R influe sur le pronostic de la maladie; ni si cette balance influe sur la topographie régionale de la tauopathie. Des études combinées PET-LCR seront nécessaires pour répondre à ces questions importantes en vue de cibler les mécanismes physiopathologiques spécifiquement responsables de la détérioration cognitive.

Mieux comprendre les mécanismes d'interaction protéique entre A $\beta$  et tau, ainsi que les mécanismes de propagation de ces pathologies permettra d'élargir les possibilités de cibles thérapeutiques, actuellement encore restreintes à l'A $\beta$ . Cela nécessitera une bonne collaboration entre les sciences fondamentales et les sciences cliniques, collaboration désormais facilitée par notre capacité de mesurer les phénomènes biologiques *in vivo* chez l'humain.

Figure 3

Gauche: Images du premier PET au F18-Flortaucipir « PET-tau », réalisé à l'UCL. Les dégénérescences neuro-fibrillaires apparaissent en rouge/jaune.  
Droite: Images du PET-FDG (métabolisme cérébral glucidique) réalisé chez la même patiente avec une démence d'Alzheimer au stade léger (MMSE=20/30). Les plages d'hypométabolisme apparaissent en mauve/bleu.



Afin que cette recherche translationnelle puisse bénéficier à l'ensemble de la population, il faudra également que soient développés des outils de screening, plus accessibles et moins onéreux que le PET ou la ponction lombaire. La recherche de marqueurs sanguins des phases précliniques de la maladie est à ce titre particulièrement intéressante, tout comme certaines approches comportementales; outre l'évaluation neuropsychologique, citons les récentes tentatives d'analyser les données générées par nos GSM ou l'évaluation de nos capacités de navigation dans des jeux vidéos. Ces approches offrent l'avantage de fournir facilement de très nombreux points de mesure, et d'ainsi établir des courbes d'évolution propres à l'individu. Suivre les variations de performance intra-individuelles, plutôt que de comparer le patient à la moyenne, devrait permettre d'identifier plus tôt qui a besoin d'examen complémentaires. Le médecin de demain proposera ainsi des investigations biologiques dès les premiers signes de déclin, à peine perceptibles par le sujet, et ne devra plus attendre que les performances soient devenues inférieures à la norme sur des tests standardisés.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Le bilan d'une suspicion de pathologie neurodégénérative comprend: un examen neuropsychologique approfondi, une IRM cérébrale et un PET-FDG
- Si ces examens indiquent une suspicion de maladie d'Alzheimer, le patient est probablement éligible pour une ou plusieurs études cliniques comprenant ponction lombaire, PET-amyloïde et PET-tau

## REMERCIEMENTS

Le Dr. Hanseeuw tient à remercier le Professeur Sperling (Neurology Department, Harvard Medical School) pour les Figures 1 et 2, le Professeur Lhommel (Service de Médecine Nucléaire, UCL-St-Luc) pour la Figure 3, et Monsieur Hugues Depasse pour la photographie de couverture.

## RÉFÉRENCES

- (1) Crystal H, Dickson D, Fuld P, Masur D, Scott R, Mehler M, *et al.* Clinico-pathologic studies in dementia: nondemented subjects with pathologically confirmed Alzheimer's disease. *Neurology* 1988;38:1682-7.
- (2) Schmitt FA, Davis DG, Wekstein DR, Smith CD, Ashford JW, Markesbery WR. "Preclinical" AD revisited: neuropathology of cognitively normal older adults. *Neurology* 2000;55:370-6.
- (3) Price JL, McKeel DW, Jr., Buckles VD, Roe CM, Xiong C, Grundman M, *et al.* Neuropathology of nondemented aging: presumptive evidence for preclinical Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2009;30:1026-36.
- (4) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. 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.
- (5) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, *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.
- (6) Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci* 1991;12:383-8.
- (7) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, *et al.* Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004;55:306-19.
- (8) Donohue MC, Sperling RA, Petersen R, Sun CK, Weiner MW, Aisen PS, *et al.* Association Between Elevated Brain Amyloid and Subsequent Cognitive Decline Among Cognitively Normal Persons. *JAMA* 2017;317:2305-16.
- (9) Hanseeuw BJ, Betensky RA, Schultz AP, Papp KV, Mormino EC, Sepulcre J, *et al.* Fluorodeoxyglucose metabolism associated with tau-amyloid interaction predicts memory decline. *Ann Neurol* 2017;81:583-96.
- (10) Vos SJ, Xiong C, Visser PJ, Jasielec MS, Hassenstab J, Grant EA, *et al.* Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:957-65.
- (11) Ivanoiu A, Dricot L, Gilis N, Grandin C, Lhommel R, Quenon L, *et al.* Classification of non-demented patients attending a memory clinic using the new diagnostic criteria for Alzheimer's disease with disease-related biomarkers. *J Alzheimers Dis* 2015;43:835-47.
- (12) Sevigny J, Chiao P, Bussiere T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, *et al.* The antibody aducinumab reduces Abeta plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 2016;537:50-6.
- (13) Sperling RA, Rentz DM, Johnson KA, Karlawish J, Donohue M, Salmon DP, *et al.* The A4 study: stopping AD before symptoms begin? *Sci Transl Med* 2014;6:228fs13.
- (14) Bateman RJ, Benzinger TL, Berry S, Clifford DB, Duggan C, Fagan AM, *et al.* The DIAN-TU Next Generation Alzheimer's prevention trial: Adaptive design and disease progression model. *Alzheimers Dement* 2017;13:8-19.
- (15) Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-59.
- (16) Ivanoiu A, Sindic CJ. Cerebrospinal fluid TAU protein and amyloid beta42 in mild cognitive impairment: prediction of progression to Alzheimer's disease and correlation with the neuropsychological examination. *Neurocase* 2005;11:32-9.

## RÉFÉRENCES

- (17) Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Scholl M, Lockhart SN, Ayakta N, Baker SL, *et al.* Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain* 2016;139:1551-67.
- (18) Chhatwal JP, Schultz AP, Marshall GA, Boot B, Gomez-Isla T, Dumurgier J, *et al.* Temporal T807 binding correlates with CSF tau and phospho-tau in normal elderly. *Neurology* 2016;87:920-6.
- (19) Barthelemy NR, Gabelle A, Hirtz C, Fenaille F, Sergeant N, Schraen-Maschke S, *et al.* Differential Mass Spectrometry Profiles of Tau Protein in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Alzheimer's Disease, Progressive Supranuclear Palsy, and Dementia with Lewy Bodies. *J Alzheimers Dis* 2016;51:1033-43.
- (20) Sperling R, Mormino E, Johnson K. The evolution of preclinical Alzheimer's disease: implications for prevention trials. *Neuron* 2014;84:608-22.

## CORRESPONDANCE

Pr. BERNARD HANSEEUW, M.D., PH.D.  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service de Neurologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles  
Université catholique de Louvain  
Institute of Neurosciences  
bernard.hanseeuw@uclouvain.be