

MALADIE D'ALZHEIMER, HISTOIRE DE RECHERCHES ET DE TRAITEMENTS

Histoire des traitements de la maladie d'Alzheimer

Luc BUÉE

DRCE CNRS, Directeur du centre de recherche Lille Neuroscience & Cognition

Responsable de l'équipe Alzheimer & Tauopathies, UMR-S1172

Résumé

Identifiée initialement comme une « démence » sénile, la compréhension de la maladie d'Alzheimer a considérablement progressé depuis deux siècles. La définition contemporaine de la maladie recouvre sa complexité : une maladie neurodégénérative liée à l'âge, caractérisée par des lésions cérébrales précises, conduisant à un déficit des fonctions cognitives ; une maladie aussi à forte composante génétique. Cette caractérisation de la maladie est en étroite relation avec l'orientation de la recherche et des traitements thérapeutiques et des politiques de prévention.

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, pathologie de tau, cascade amyloïde, traitements thérapeutiques

Abstract

History of treatments for Alzheimer's disease

Initially identified as senile "dementia", understanding of Alzheimer's disease has progressed considerably over the last two centuries. The contemporary definition of the disease is complex: an age-related neurodegenerative disease, characterized by specific brain lesions leading to a deficit in cognitive functions ; a disease also with a strong genetic component. This characterization of the disease is closely related to the orientation of research and therapeutic treatments and prevention policies.

Keywords: Alzheimer's disease, tau pathology, amyloid cascade, therapy

Contexte historique

Au XXI^e siècle, la maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative liée à l'âge. Elle est caractérisée par des lésions cérébrales précises appelées dégénérescences neurofibrillaires et plaques séniles qui conduisent à un déficit des fonctions cognitives, en particulier la mémoire. La maladie d'Alzheimer a une forte composante génétique, même si les formes autosomiques dominantes sont rares (<1%)¹. Cette longue définition de la maladie d'Alzheimer est récente. Au tournant du XVIII-XIX^e siècle, Esquirol et Pinel parlaient de démence² sénile³. Cette démence sénile a longtemps été considérée comme une conséquence du vieillissement et elle était jugée incurable. Au début du XX^e siècle, Emil Kraepelin a introduit, dans son célèbre *Traité de Psychiatrie (Compendium der Psychiatrie*, 8^e éd.), la maladie d'Alzheimer comme une démence précoce (présénile) avec un concept d'évolution de la maladie sur des bases organiques. À une époque durant laquelle Freud triomphait avec la psychanalyse, cette définition originale et révolutionnaire a permis d'orienter les approches diagnostiques et thérapeutiques vers les lésions neuropathologiques.

Il faut cependant attendre le milieu des années 1990 pour voir apparaître les premiers médicaments (inhibiteurs d'acétylcholinestérases) pour la maladie d'Alzheimer. À titre de comparaison, la maladie de Parkinson a été décrite en 1817, avec une hypothèse dopaminergique dans les années 1960 et une approche thérapeutique comme la dopathérapie disponible dans les années 1960-1970⁴. Le succès relatif de la dopathérapie dans la maladie de Parkinson a orienté la recherche thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer. En effet, les années 1970 coïncident avec l'hypothèse cholinergique dans la maladie d'Alzheimer, avec l'idée que restaurer les niveaux d'acétylcholine serait aussi efficace que l'effet observé pour la dopamine dans la maladie de Parkinson. La démonstration de la perte des neurones cholinergiques et le lien avec les lésions cérébrales ont conforté cette hypothèse et ont permis aux premiers inhibiteurs d'acétylcholinestérases d'être approuvés pour le traitement de la maladie d'Alzheimer dans les années 1990⁵.

Outre la perte des neurones cholinergiques, la maladie d'Alzheimer est aussi caractérisée par la présence de deux lésions cérébrales : dégénérescences neurofibrillaires et plaques séniles (amyloïde). La substance amyloïde a d'abord été considérée comme la plus spécifique à la maladie. Dès 1970, Tomlinson *et al.* ont montré une association avec la sévérité des déficits cognitifs⁶. Au contraire, les lésions neurofibrillaires étaient retrouvées dans d'autres conditions pathologiques et au cours du

¹ Erkkinen MG, Kim M-O, Geschwind MD. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018 Apr 2, 10(4): a033118.

² Le terme démence est un terme médical technique qui doit se différencier du langage courant où la démence est assimilée à une folie furieuse. Il qualifie une pathologie avec des troubles cognitifs et/ou comportementaux.

³ Esquirol JED. Mental disorders seen from their medical, hygienic and medical-legal perspectives. *Vertex*, 2009 Jan-Feb, 20(83):77-80.

⁴ Birkmayer W, Hornykiewicz O. The L-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) effect in Parkinson's syndrome in man: On the pathogenesis and treatment of Parkinson akinesia. *Arch Psychiatr Nervenkr Z Gesamte Neurol Psychiatr*, 1962, 203(5):560-74.

⁵ Aisen PS, Cummings J, Schneider LS. Symptomatic and nonamyloid/tau based pharmacologic treatment for Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Mar, 2(3): a006395-5.

⁶ Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci*, 1970 Sep, 11(3): 205-42.

vieillesse⁷. Par ailleurs, la définition originelle de la maladie d'Alzheimer comme démence présénile a orienté la recherche vers l'exploration des formes jeunes et l'identification de formes familiales. En effet, la maladie d'Alzheimer incluant les formes préséniles et séniles est un concept proposé par Robert Katzman en 1976⁸. La maladie d'Alzheimer est donc restée très longtemps une forme présénile.

Au total, ces idées ont orienté la recherche vers les formes jeunes de la maladie d'Alzheimer avec une composante génétique importante et ont participé à la naissance de l'hypothèse de la cascade amyloïde. L'effort de recherche s'est donc concentré sur les modulateurs de la pathologie amyloïde et explore la neurodégénérescence que depuis peu.

L'hypothèse cholinergique

En 1936, H. H. Dale et O. Loewi partagent le Prix Nobel de Physiologie et Médecine pour leurs études sur l'acétylcholine et les impulsions nerveuses. C'est un neurotransmetteur bien connu au niveau de la jonction neuromusculaire. Au niveau central, il existe plusieurs noyaux de neurones cholinergiques qui se projettent dans différentes régions cérébrales. En particulier, les neurones cholinergiques du noyau basal de Meynert jouent un rôle essentiel dans la cognition en innervant le cortex cérébral et l'hippocampe. Au milieu des années 1970, trois laboratoires britanniques montrent de façon indépendante un déficit cholinergique dans la maladie d'Alzheimer⁹. Immédiatement, l'intérêt est évident du fait du travail d'Oleh Hornykiewicz dans la maladie de Parkinson et ses conséquences sur la dopathérapie. Ainsi, de façon similaire, l'utilisation de précurseurs de l'acétylcholine comme la choline, la lécithine et le diméthylaminoéthanol est suggérée comme traitement pour la maladie d'Alzheimer¹⁰. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, du fait de leur effet pro-mnésique, sont rapidement envisagés avec des molécules comme la physostigmine¹¹. L'inhibition de l'acétylcholinestérase permet d'augmenter les concentrations cérébrales en acétylcholine. Au début des années 1990, la tacrine (tétrahydroaminacrine) devient le premier inhibiteur d'acétylcholinestérase utilisé comme traitement de la maladie d'Alzheimer. Sa commercialisation en 1994 sera rapidement suivie par celle d'autres molécules : donépézil en 1997, galantamine en 2000 et rivastigmine en 1999. En 2004, la tacrine est retirée du marché, du fait de ses effets secondaires, en particulier son hépatotoxicité¹².

⁷ Ball MJ. Topographic distribution of neurofibrillary tangles and granulovacuolar degeneration in hippocampal cortex of aging and demented patients. A quantitative study. *Acta Neuropathol*, 1978 May 24, 42(2): 73-80.

⁸ Katzman R. Editorial: The prevalence and malignancy of Alzheimer disease. A major killer. *Arch Neurol*, 1976 Apr, 33(4): 217-8.

⁹ Bowen DM *et al.* Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. *Brain*, 1976 Sep; 99(3): 459-96; Davies P, Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet*; 1976 Dec 25; 2(8000): 1403; Perry EK *et al.* A cholinergic connection between normal aging and senile dementia in the human hippocampus. *Neurosci Lett*, 1977 Oct, 6(1): 85-9.

¹⁰ Ferris SH *et al.* Senile dementia: treatment with deanol. *J Am Geriatr Soc*, 1977 Jun, 25(6): 241-4; Boyd WD *et al.* Clinical effects of choline in Alzheimer senile dementia. *Lancet*, 1977 Oct 1, 2(8040): 711; Spillane JA *et al.* Choline in Alzheimer's disease. *Lancet*, 1977 Oct 15, v2(8042): 826-7.

¹¹ Davis KL *et al.* Physostigmine: improvement of long-term memory processes in normal humans. *Science*, 1978 Jul 21, 201(4352): 272-4; Peters BH, Levin HS. Effects of physostigmine and lecithin on memory in Alzheimer disease. *Ann Neurol*, 1979 Sep, 6(3): 219-21.

¹² Bombois S *et al.* Treatment of Alzheimer's disease. *Rev Prat*, 2005 Nov 15, 55(17): 1913-9.

L'excito-toxicité du Glutamate et un certain nombre de travaux pré-cliniques ont également permis, en 2002, la commercialisation d'un antagoniste des récepteurs glutamatergiques NMDA dans le traitement de la maladie d'Alzheimer¹³.

Les médicaments autorisés pour la maladie d'Alzheimer appartiennent donc à deux classes pharmacologiques : les inhibiteurs d'acétylcholinestérase (donépézil, rivastigmine, galantamine) et un antagoniste des récepteurs glutamatergiques NMDA (mémantine). Cependant, quoique controversées¹⁴, les données récentes suggèrent une efficacité modeste de ces traitements¹⁵. Ils ne sont plus remboursés en France depuis août 2018. En pratique, ces molécules ne sont plus recommandées par la Haute Autorité de Santé dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer, même si elles conservent leur autorisation de mise sur le marché. Cela ne veut pas dire que l'hypothèse cholinergique est abandonnée puisque des données récentes de la littérature renforcent les liens entre système cholinergique et pathophysiologie de la maladie d'Alzheimer¹⁶.

L'hypothèse de la cascade amyloïde

Si les années 1980 ont conduit à l'arrivée des premiers médicaments pour la maladie d'Alzheimer, les lésions neuropathologiques demeuraient inexplicables. La première étape a été d'identifier les constituants des lésions. En 1984, Glenner et Wong identifient un peptide d'une quarantaine d'acides aminés appelé A β dans les dépôts amyloïdes¹⁷ et Jean-Pierre Brion la protéine tau dans les dégénérescences neurofibrillaires, en 1985¹⁸. Le peptide A β est généré après une double coupure enzymatique de son précurseur, l'APP (*amyloid precursor protein*)¹⁹. Différentes activités enzymatiques alpha, bêta et gamma sont initialement identifiées comme impliquées dans le métabolisme de l'APP (*Fig. 1*). Les activités bêta et gamma permettent de générer le peptide A β alors que l'activité alpha clive l'APP au sein même du peptide A β . En parallèle à cette compréhension sur la genèse du peptide A β , le lien génétique est rapidement établi entre le gène APP, situé sur le chromosome 21, et certaines formes familiales de maladie d'Alzheimer (et même le syndrome de Down - trisomie 21). Des mutations associées à la maladie d'Alzheimer sont identifiées sur le gène de l'APP. Elles sont toutes à proximité de la séquence codant pour le peptide A β . La génétique de la

¹³ Lipton SA. The molecular basis of memantine action in Alzheimer's disease and other neurologic disorders: low-affinity, uncompetitive antagonism. *Curr Alzheimer Res*, 2005 Apr, 2(2): 155-65

¹⁴ Lopez OL *et al.* Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009 Jun, 80(6): 600-7.

¹⁵ Fink HA *et al.* Benefits and Harms of Prescription Drugs and Supplements for Treatment of Clinical Alzheimer-Type Dementia. *Ann Intern Med*, 2020 May 19, 172(10): 656-68; Fink HA *et al.* Diagnosis and Treatment of Clinical Alzheimer's-Type Dementia: A Systematic Review. *Comparative Effectiveness Review*, 223, prepared for the Agency for Healthcare Research and Quality, 2020 Apr.

¹⁶ Hampel H *et al.* The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*, 2018 Jul 1; 141(7): 1917-33.

¹⁷ Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 1984 May 16, 120(3): 885-90.

¹⁸ Brion J-P *et al.* Mise en évidence immunologique de la protéine tau au niveau des lésions de dégénérescence neurofibrillaire de la maladie d'Alzheimer. *Arch Biol*, 1985, 95: 229-35.

¹⁹ Kang J *et al.* The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature*, 1987 Feb, 325(6106): 733-6.

maladie d'Alzheimer permet également d'identifier des mutations sur les gènes des présénilines, protéines impliquées dans l'activité gamma-sécrétase qui clive l'APP dans sa partie trans-membranaire. Ce faisceau d'arguments génétiques et cellulaires va conduire à l'hypothèse de la cascade amyloïde²⁰. Cette hypothèse, quoique discutée ou modulée, reste le socle des approches thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer²¹.

L'idée princeps est d'empêcher la formation du peptide Aβ ou de favoriser son élimination. Au cours de ces 20 dernières années, les approches thérapeutiques ont ainsi focalisé sur des molécules 1) qui inhibent les activités β- et gamma-sécrétases ; 2) qui favorisent la voie non-amyloïdogénique, type alpha-sécrétase ; 3) qui empêchent l'agrégation du peptide Aβ et 4) qui facilitent sa clairance ou sa dégradation. La majorité de ces approches sont passées à la phase d'essai clinique chez l'homme, mais aucune n'a dépassé la phase 3. La première molécule anti-amyloïde à entrer en phase 3 fut Alzhemed™ en 2004. Alzhemed™ est décrit comme bloquant l'agrégation du peptide Aβ en substance amyloïde²². Son développement a été arrêté en 2007. Depuis cette première molécule, toutes les approches « anti-amyloïde » ont été évaluées dans des essais cliniques de phase 3, sans succès²³. À l'heure actuelle, il est difficile de conclure si l'hypothèse de la cascade amyloïde est erronée ou pas. En effet, il y a beaucoup d'autres facteurs impliqués : molécule utilisée et son mode d'action, populations de patients inclus dans les essais cliniques, choix des objectifs primaires en phase 3... Ainsi, en 2018, la Food and Drug Administration (FDA, agence américaine du médicament) a changé ses recommandations pour développer un traitement pour la maladie d'Alzheimer. L'aspect cognitif n'est plus le seul objectif à atteindre. La FDA encourage les chercheurs et les industriels à se concentrer sur l'identification de nouveaux biomarqueurs et le développement d'un diagnostic précoce pour identifier des approches thérapeutiques prometteuses.

Dans ce contexte, Aducanumab, un anticorps anti-amyloïde, dont la FDA vient de refuser en l'état sa mise sur le marché suite à une phase 3 incomplète, est probablement l'approche qui porte le plus d'espoir. Cet anticorps thérapeutique diminue la charge amyloïde et la pathologie dans le cerveau des patients traités et stabilise certains aspects cognitifs²⁴.

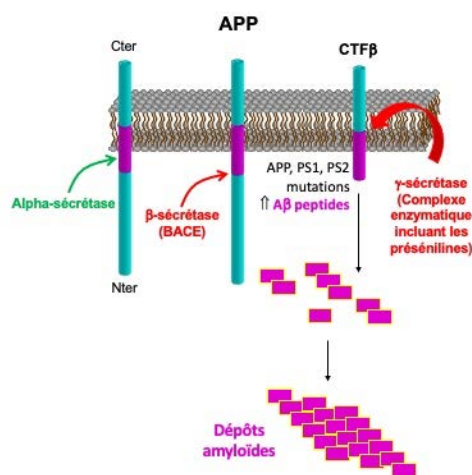


Fig. 1 Métabolisme du précurseur du peptide Aβ
 © figures originales ou modifiées à partir de figures faites au laboratoire, anciennes unités U156, U422, U815, U837 et actuellement U1172.

²⁰ Hardy J. The discovery of Alzheimer-causing mutations in the APP gene and the formulation of the "amyloid cascade hypothesis". *FEBS J*, 2017 Apr, 284(7): 1040-4.
²¹ Hardy J, De Strooper B. Alzheimer's disease: where next for anti-amyloid therapies? *Brain*, 2017 Apr 1, 140(4): 853-5.
²² Aisen PS *et al.* Alzhemed: a potential treatment for Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2007 Sep, 4(4): 473-8.
²³ Long JM, Holtzman DM. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell*, 2019 Oct 3, 179(2): 312-39.
²⁴ Knopman DS, Jones DT, Greicius MD. Failure to demonstrate efficacy of aducanumab: An analysis of the EMERGE and ENGAGE trials as reported by Biogen, December 2019. *Alzheimers Dement*. 2020 Nov 1, alz.12213.

La pathologie tau

Dans l'ombre de l'hypothèse de la cascade amyloïde, quelques laboratoires résistent au chant des sirènes et travaillent sur l'autre lésion de la maladie d'Alzheimer, les dégénérescences neurofibrillaires. Dès 1985, la protéine tau a été identifiée comme le constituant majeur des filaments s'accumulant dans les neurones pour former cette dégénérescence neurofibrillaire. L'intérêt pour la protéine tau va exploser au début du XXI^e siècle avec la découverte de mutations sur le gène de la protéine et le développement de modèles expérimentaux d'agrégation. À partir de 1998, des mutations sur le gène de tau - MAPT sont identifiées chez certaines formes familiales de dégénérescence lobaire fronto-temporale (FTLD-MAPT). Ces pathologies ne présentent pas de pathologie amyloïde, mais une agrégation intracellulaire de la protéine. La grande majorité des modèles expérimentaux utilise des formes mutées de tau pour permettre leur agrégation et la formation de lésions neurofibrillaires dans des modèles animaux. De tels modèles ont permis de tester plusieurs stratégies thérapeutiques²⁵.

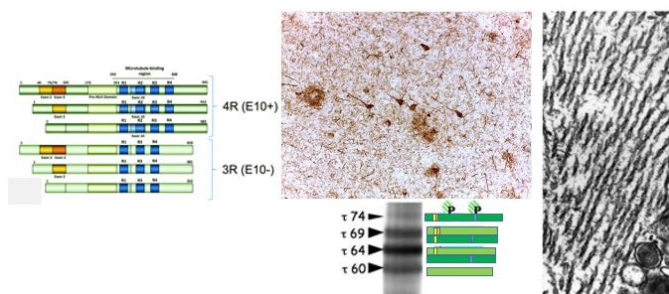


Fig. 2 Des 6 isoformes de protéines tau à leur agrégation sous forme de filaments pour former la dégénérescence neurofibrillaire
 © figures originales ou modifiées à partir de figures faites au laboratoire, anciennes unités U156, U422, U815, U837 et actuellement U1172.

Six protéines tau sont exprimées dans le cerveau. La fonction de tau est de stabiliser les microtubules grâce à ses trois ou quatre domaines de liaison aux microtubules et son degré de phosphorylation (Fig. 2). Comme tau a été retrouvée fortement phosphorylée (ajout de groupements phosphate) dans les neurones en dégénérescence, l'hypothèse étiopathogénique suggérée est un stress lié à la pathologie amyloïde qui conduit à la phosphorylation de tau,

leur détachement des microtubules conduisant à leur dépolymérisation et l'agrégation de la protéine tau phosphorylée en filaments à la dégénérescence neurofibrillaire. Les stratégies thérapeutiques ont donc suivi cette hypothèse en proposant des modulateurs de la phosphorylation, des stabilisateurs des microtubules ou des molécules anti-agrégantes. Les modulateurs de phosphorylation incluent les inhibiteurs de kinases, les activateurs de phosphatases ou des approches alternatives favorisant la O-GlcNacylation. Même si de nombreux essais cliniques ont été entrepris avec les inhibiteurs de kinases et activateurs de phosphatases, les objectifs primaires n'ont pas été atteints. Concernant la O-GlcNacylation, c'est une modification post-traductionnelle réversible, analogue à la phosphorylation. Elle correspond à l'addition de N-Acétyleglucosamine sur les résidus sérine ou thréonine des protéines cytosoliques comme tau, par un enzyme, l'OGT (O-GlcNAc Transferase). La réaction inverse est catalysée par l'OGA (O-GlcNAcase). Il existe actuellement des inhibiteurs de l'OGA en essai clinique.

Concernant la stabilité des microtubules, l'effort de recherche sur les dérivés du taxotère dans le cancer a permis de rebondir rapidement, même si ces dérivés du Taxol ne passent pas la barrière hémato-encéphalique. D'autres molécules ont été développées et testées en essai clinique. Aucune n'a apporté de résultats concluants. Enfin, les anti-agrégants, comme le Bleu de méthylène ou ses dérivés (Rember[®] / LMTX[®]), ont été amenés en phase 3 sans démontrer un effet significatif²⁶.

²⁵ Dujardin S, Colin M, Buee L. Animal models of tauopathies and their implications for research/translation into the clinic. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2015, 41: 59-80.

²⁶ Jadhav S *et al.* A walk through tau therapeutic strategies. *Acta Neuropathol Commun. BioMed Central*, 2019 Feb 15, 7(1): 22.

Malgré les interrogations, les oligonucléotides anti-sens ciblant tau ont également rejoint l'arsenal des essais thérapeutiques dans les tauopathies. Sur la base de travaux précliniques encourageants²⁷, le rapprochement Ionis-Biogen a permis des essais cliniques en phase 1/2 pour la maladie d'Alzheimer.

Enfin, l'immunothérapie anti-tau est également une approche fortement développée ces dernières années. Cette stratégie thérapeutique a été renforcée par l'hypothèse de la propagation de type prion. Apparue avec le peptide A β et l'alpha-synucléine dans la maladie de Parkinson, cette hypothèse est maintenant largement défendue pour expliquer la progression hiérarchique des lésions neurofibrillaires dans la maladie d'Alzheimer. Cette hypothèse suggère qu'une protéine tau mal conformée (comme dans le cas des maladies à prion) doit être transférée d'une population neuronale à une autre. Il serait possible de cibler ce variant de tau extracellulaire par immunothérapie²⁸.

Ces dernières années, des études d'association pan-génomique ont mis en évidence d'autres gènes importants dans la cascade amyloïde²⁹. Ces gènes ont non seulement conforté le rôle central du peptide amyloïde et du métabolisme de l'APP, mais aussi démontré des rôles de la protéine tau, de l'immunité et de l'inflammation. Finalement, si le peptide amyloïde ne provoque pas la dégénérescence neurofibrillaire, il pourrait favoriser la propagation de la pathologie tau. Malheureusement, une fois initiée, cette propagation de la pathologie tau se poursuivrait. Ainsi, si des approches thérapeutiques permettaient d'arrêter l'amyloïde, celles-ci ne seraient pas efficaces sur la propagation de la pathologie tau qui acquiert une dynamique propre. Enfin, ces deux lésions entraînent aussi des réponses immunitaires et inflammatoires complexes³⁰. La complexité des mécanismes récemment identifiés permet de mieux appréhender les difficultés auxquelles se heurtent les stratégies thérapeutiques pour la maladie d'Alzheimer.

Dans ce contexte difficile, l'épidémiologie et la santé publique apportent néanmoins des pistes de prévention³¹. Si l'hypertension, le diabète et l'obésité sont des facteurs de risque pour la maladie d'Alzheimer, ces pathologies permettent d'envisager des pistes de prévention comme leurs traitements, l'exercice physique ou l'alimentation. Par exemple, le fait de boire du café est protecteur pour la maladie d'Alzheimer. La caféine est un antagoniste naturel des récepteurs adénosinergiques A2A³². Les antagonistes A2A ont donc peut-être un intérêt thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer ? La prévention et les mécanismes impliqués nous ouvrent aussi de nouvelles stratégies thérapeutiques.

En conclusion, il y a eu énormément de progrès sur la compréhension de la maladie d'Alzheimer. Elle est hétérogène et son diagnostic est difficile et tardif. Cela handicape la mise en place d'essais cliniques permettant de montrer l'efficacité d'une molécule. Cependant, une meilleure stratification des patients et l'utilisation de nouveaux biomarqueurs devraient permettre une plus grande réussite dans le futur.

²⁷ DeVos SL *et al.* Tau reduction prevents neuronal loss and reverses pathological tau deposition and seeding in mice with tauopathy. *Sci Transl Med*, 2017 Jan 25, 9(374): eaag0481; DeVos SL *et al.* Tau reduction in the presence of amyloid- β prevents tau pathology and neuronal death in vivo. *Brain*, 2018 Jul 1, 141(7): 2194-212.

²⁸ Colin M *et al.* From the prion-like propagation hypothesis to therapeutic strategies of anti-tau immunotherapy. *Acta Neuropathol*, 2020 Jan, 139(1): 3-25.

²⁹ Dourlen P *et al.* The new genetic landscape of Alzheimer's disease: from amyloid cascade to genetically driven synaptic failure hypothesis? *Acta Neuropathol*, 2019 Aug, 138(2):v221-36.

³⁰ Laurent C, Buee L, Blum D. Tau and neuroinflammation: What impact for Alzheimer's Disease and Tauopathies? *Biomed J*. 2018 Feb, 41(1): 21-33.

³¹ Erkinen MG, Kim M-O, Geschwind MD. Clinical Neurology..., *op. cit.*; Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet Neurology*, 2011 Sep 10(9): 819-28.

³² Laurent C *et al.* A2A adenosine receptor deletion is protective in a mouse model of Tauopathy. *Molecular Psychiatry*, 2016 Jan, 21(1): 97-107; Laurent C *et al.* Beneficial effects of caffeine in a transgenic model of Alzheimer's disease-like tau pathology. *Neurobiology of aging*, 2014 Sep, 35(9): 2079-90.