

Judes Poirier, Ph.D. MD (Hon), C.Q.

Un guide Pratique:
De la prévention au choix de fin de vie

La maladie d'Alzheimer



— ÉDITIONS —
JUDES POIRIER

Chapitre 3

De la première patiente aux biomarqueurs modernes : les grandes découvertes scientifiques

La maladie d'Alzheimer n'a pas été comprise en une seule découverte. Elle s'est construite lentement, comme une enquête médicale de plus d'un siècle, à partir d'une patiente, d'un microscope, puis de protéines, de gènes, d'images cérébrales, de biomarqueurs et enfin de traitements capables de modifier modestement la trajectoire biologique de la maladie. Cette histoire scientifique mérite d'être racontée entre le chapitre consacré à l'épidémiologie et celui sur le diagnostic moderne, parce qu'elle explique pourquoi les médecins ne parlent plus aujourd'hui de l'Alzheimer comme ils en parlaient il y a vingt ou trente ans.

Le lecteur verra, dans cette chronologie, que les progrès importants ne sont presque jamais spectaculaires au moment où ils surviennent. Une observation anatomique, une protéine isolée dans un tube, une mutation familiale rare, un gène de susceptibilité, une image captée par tomographie par émission de positons (TEP), un biomarqueur sanguin : chacune de ces étapes semble, prise isolément, n'être qu'un morceau du casse-tête. C'est leur accumulation qui a transformé la maladie d'Alzheimer d'un diagnostic posé surtout après la mort en une maladie que l'on peut maintenant suivre chez le vivant, parfois plusieurs années avant l'apparition des symptômes.

1906-1907 – Alois Alzheimer relie les symptômes d'Auguste Deter aux lésions du cerveau.

En 1906, Alois Alzheimer présente le cas d'Auguste Deter, une femme de cinquante et un ans qui avait développé des troubles de mémoire, de la désorientation, des idées de jalousie, puis une perte progressive d'autonomie. Après son décès, il examine son cerveau au microscope et y observe deux anomalies qui deviendront emblématiques : des dépôts que l'on appellera plus tard plaques

amyloïdes et des altérations fibrillaires à l'intérieur des neurones, aujourd'hui reconnues comme les enchevêtrements de tau. En 1907, il publie cette observation sous la forme d'un article clinique et neuropathologique. La découverte est discrète au départ, presque ignorée lors de sa présentation, mais elle installe le principe fondateur: une maladie de la mémoire peut être comprise en reliant les symptômes vécus par une personne aux changements biologiques de son cerveau.

1910 – Emil Kraepelin donne officiellement le nom de maladie d'Alzheimer.

Ce n'est pas Alois Alzheimer lui-même qui donne son nom à la maladie. En 1910, Emil Kraepelin, un des grands psychiatres allemands de l'époque et le directeur scientifique d'Alzheimer à Munich, introduit l'expression maladie d'Alzheimer dans son manuel de psychiatrie. Ce geste peut sembler administratif, mais il est déterminant. Il transforme une observation clinique singulière en entité médicale reconnue. À l'époque, on distingue encore très fortement les démences dites préséniles, survenant avant le grand âge, et les démences séniles considérées comme presque naturelles chez les personnes âgées. Cette séparation retardera longtemps la compréhension moderne de la maladie, car on finira par comprendre que les mêmes lésions peuvent aussi toucher des personnes plus âgées.

1966-1968 – Les pathologistes montrent que les plaques et les enchevêtrements suivent la gravité de la démence.

Pendant plusieurs décennies, la maladie d'Alzheimer reste surtout une curiosité de neuropathologie. Les travaux de Roth, Tomlinson et Blessed changent progressivement la situation. En étudiant de nombreux cerveaux de personnes âgées avec et sans démence, ces chercheurs montrent que le nombre de plaques séniles et d'enchevêtrements neurofibrillaires n'est pas une simple décoration du vieillissement. Lorsque ces lésions sont nombreuses et distribuées dans certaines régions du cortex, elles s'associent à une démence plus sévère. Cette approche quantitative est fondamentale. Elle transforme

l'observation d'Alzheimer en une discipline plus mesurable : on ne se contente plus de dire que des lésions sont présentes, on tente de les compter et de les relier à l'état cognitif du patient.

1976 – Robert Katzman fait entrer l'Alzheimer dans la santé publique moderne.

En 1976, Robert Katzman publie un article devenu célèbre en affirmant que la maladie d'Alzheimer, incluant la démence sénile du type Alzheimer, doit être considérée comme une cause majeure de décès et de dépendance chez les personnes âgées. Ce changement de perspective est immense. La maladie n'est plus seulement une affection rare du sujet relativement jeune, comme Auguste Deter, mais une grande maladie du vieillissement. Cette idée modifie les priorités de recherche, le financement, la formation des cliniciens et la perception du public. Elle prépare le terrain aux grandes études épidémiologiques modernes et à la reconnaissance de la démence comme l'un des défis médicaux et sociaux majeurs du vieillissement.

1976-1982 – La découverte du déficit cholinergique ouvre la voie aux premiers traitements symptomatiques.

À la fin des années 1970 et au début des années 1980, plusieurs équipes montrent que le cerveau des personnes atteintes d'Alzheimer présente une atteinte importante du système cholinergique, un système de neurotransmission utilisant l'acétylcholine. Les pertes touchent notamment la région du cerveau qu'on appelle le noyau basal de Meynert, dont les neurones projettent vers le cortex et soutiennent l'attention, l'apprentissage et certains aspects de la mémoire. Cette découverte ne donne pas une cause unique de la maladie, mais elle fournit une cible thérapeutique concrète. Les médicaments qui inhibent l'acétylcholinestérase, utilisés plus tard en clinique, naissent de cette logique : augmenter temporairement la disponibilité de l'acétylcholine pour aider les neurones encore vivants à fonctionner un peu mieux et un peu plus longtemps.

1984 – Glenner et Wong identifient la structure de la protéine amyloïde bêta.

En 1984, George Glenner et Caine Wong isolent et caractérisent un peptide présent dans les dépôts amyloïdes que le professeur Alzheimer appelait à l'époque plaques séniles. Cette protéine nouvellement identifiée est fortement associée à la maladie d'Alzheimer, mais pas uniquement, et aussi à une autre maladie qu'on appelle l'angiopathie amyloïde cérébrale. Ce peptide deviendra connu sous le nom d'amyloïde bêta, ou A β . Pour le grand public, cette étape peut sembler très technique, mais elle est capitale. Tant que les plaques ne sont qu'un aspect microscopique, on ne peut pas vraiment concevoir de stratégie moléculaire précise pour en affecter le contenu. Dès que leur composant principal est identifié, la recherche peut poser de nouvelles questions : d'où vient cette protéine, pourquoi s'accumule-t-elle, comment peut-on la mesurer, et peut-on empêcher sa formation ou encore, comment favoriser son élimination? Nous discuterons de tous ces aspects dans un chapitre ultérieur.

1986 – La protéine tau est identifiée comme composante majeure des enchevêtrements neurofibrillaires.

Deux ans après l'identification de l'amyloïde bêta, les travaux de Grundke-Iqbal, Iqbal et leurs collègues de New York montrent que les filaments appariés en hélice, qui forment les enchevêtrements neurofibrillaires, contiennent la protéine tau. Tau est normalement une protéine utile, associée à la stabilité des microtubules, qui jouent un peu le rôle de rails internes dans les neurones; amenant les nutriments et autres molécules nourricières d'un bout à l'autre du neurone. Cela peut paraître surprenant, mais les projections d'un neurone d'une région à l'autre du cerveau peuvent parfois se mesurer en centimètres et même en dizaines de centimètres. Dans la maladie d'Alzheimer, tau devient anormalement modifiée, notamment par une modification chimique appelée phosphorylation, se détache de sa fonction normale et s'accumule dans les neurones, au point de former une sorte de polymère. Cette découverte rééquilibre progressivement le débat.

L'amyloïde devient essentielle pour comprendre le début de la cascade, mais tau devient incontournable pour comprendre la progression des symptômes et la perte neuronale.

1987 – Le gène de la protéine précurseur de l'amyloïde, APP, est isolé et séquencé.

En 1987, l'équipe de Kang et Beyreuther isole et séquence le gène codant la protéine précurseur de l'amyloïde, appelée APP. Ce gène est situé sur le chromosome 21, ce qui attire immédiatement l'attention des chercheurs. Les personnes atteintes de trisomie 21 possèdent une copie supplémentaire de ce chromosome et développent très fréquemment, avec l'âge, des dépôts amyloïdes et des lésions de type Alzheimer. Cette convergence entre génétique, neuropathologie et syndrome de Down renforce l'idée que la biologie de l'amyloïde n'est pas accidentelle. Elle devient un axe majeur de la recherche mondiale.

1991 – Une mutation du gène APP est liée à une forme familiale précoce de la maladie.

La découverte de mutations dans le gène APP chez certaines familles atteintes de formes précoces de la maladie constitue une étape décisive. Ces formes familiales sont rares, mais elles démontrent qu'une modification génétique capable d'augmenter ou de modifier la production d'amyloïde peut suffire, dans certaines familles, à déclencher une maladie d'Alzheimer très agressive. Ce n'est pas la même situation que la forme commune, qui apparaît habituellement après soixante-cinq ans, mais la leçon est importante. Pour la première fois, une voie moléculaire précise est reliée à une maladie humaine héréditaire ressemblant à l'Alzheimer classique.

1992 – L'hypothèse de la cascade amyloïde devient le modèle dominant.

En 1992, Hardy et Higgins formulent l'hypothèse de la cascade amyloïde. Selon cette idée, l'accumulation anormale d'amyloïde bêta serait l'événement précoce qui déclenche ensuite une série de

conséquences: activation inflammatoire, modification de tau, dysfonctionnement synaptique, perte neuronale et déclin cognitif. Cette hypothèse a été extraordinairement populaire dans le milieu de la recherche. Elle a orienté des milliers d'expériences, permis la conception d'outils diagnostiques et stimulé le développement de traitements médicamenteux anti-amyloïdes. Elle a aussi ses limites. Les échecs répétés de nombreux médicaments anti-amyloïdes ont montré que la maladie ne se réduit pas à une seule protéine. Mais comme souvent en science, une hypothèse imparfaite peut être très utile si elle permet de poser de meilleures questions.

1993 – L'APOE4 devient le principal facteur de risque génétique de la forme tardive.

L'année 1993 marque un tournant majeur. À Duke University, en Caroline du Nord, l'équipe associée au Dr Allen Roses montre que l'allèle APOE4 augmente fortement le risque de maladie d'Alzheimer dans les familles à début tardif. Presque simultanément, à Montréal, les travaux du Dr. Judes Poirier et ses collègues associent l'APOE4 à la forme commune et sporadique de la maladie. Cette découverte est considérable, car elle déplace une partie du regard scientifique vers les lipides, le cholestérol, la réparation neuronale et le rôle des astrocytes. L'APOE4 n'est pas une condamnation, mais il devient le facteur génétique le plus puissant de la forme commune de la maladie d'Alzheimer et le demeure encore aujourd'hui.

1995 – Les gènes préséniline 1 et préséniline 2 expliquent plusieurs formes familiales agressives.

En 1995, les gènes PSEN1 et PSEN2 sont identifiés comme responsables de nombreuses formes familiales précoces de la maladie d'Alzheimer. Les présénilines participent au fonctionnement de la gamma-sécrétase, un complexe enzymatique impliqué dans la coupure de la protéine APP. Ces découvertes consolident le modèle amyloïde dans les formes familiales : APP, PSEN1 et PSEN2 convergent tous vers la production ou le traitement de l'amyloïde bêta. Pour les familles

concernées, ces mutations sont dramatiques. Pour la science, elles deviennent des clés d'entrée exceptionnelles pour comprendre les premières étapes biologiques de la maladie, même si elles ne représentent qu'une faible minorité des cas.

1999 – L'identification de BACE1 révèle l'enzyme qui amorce la production d'amyloïde.

À la fin des années 1990, les chercheurs identifient BACE1, l'enzyme bêta-sécrétase qui coupe la protéine APP au site menant à la formation de l'amyloïde bêta. Cette découverte semble alors ouvrir une porte thérapeutique évidente : si l'on bloque BACE1, on devrait diminuer la production d'amyloïde et peut-être ralentir la maladie. Des inhibiteurs de BACE seront développés avec beaucoup d'espoir. Plusieurs essais cliniques ultérieurs seront cependant décevants, certains devant être arrêtés en raison d'effets indésirables ou d'une aggravation cognitive. La leçon est importante : comprendre une enzyme ne suffit pas. Il faut aussi comprendre sa fonction normale dans un cerveau humain vivant.



2004 – La TEP amyloïde permet de voir les plaques dans le cerveau vivant.

L'arrivée du Pittsburgh Compound-B, ou PiB, marque une révolution dans le diagnostic et la recherche. Pour la première fois, il devient possible de visualiser *in vivo*, par tomographie par émission de positons, les dépôts amyloïdes dans le cerveau de personnes vivantes. Jusque-là, la confirmation définitive demeurait essentiellement post-mortem. La TEP amyloïde change les essais cliniques, car les chercheurs peuvent maintenant sélectionner des participants qui ont réellement une pathologie amyloïde, suivre la diminution des plaques sous traitement et distinguer certains patients dont les symptômes ne sont pas dus à l'Alzheimer. Elle inaugure l'ère du diagnostic biologique moderne.

2004-2010 – ADNI transforme la recherche en créant une infrastructure mondiale de biomarqueurs.

L'Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), lancée en 2004, devient l'une des initiatives les plus influentes dans l'histoire de la maladie. Son objectif n'est pas de tester un médicament, mais de suivre des personnes avec cognition normale, trouble cognitif léger ou maladie d'Alzheimer en combinant mémoire, IRM, TEP, liquide céphalorachidien, génétique et données cliniques. Cette approche standardisée permet de comparer les résultats entre centres, de comprendre l'ordre d'apparition des biomarqueurs et d'améliorer la conception des essais thérapeutiques. ADNI illustre un changement de culture : dans une maladie aussi complexe, les données partagées, longitudinales et multidimensionnelles deviennent aussi importantes que la découverte d'une molécule. En termes simples, lorsque les chercheurs unissent leurs forces et leur imagination respective, la science avance beaucoup plus vite.

2009 – Les grandes études génétiques identifient de gènes de risque.

En 2009, deux importantes études d'association pangénomique identifient de nouvelles régions génétiques associées au risque d'Alzheimer ou de démences apparentées qui sont totalement nouvelles au moment de l'analyse. Ces découvertes faites à l'Institut Pasteur de Lille par les Drs Philippe Amouyel et Jean Charles Lambert en France d'une part et, par le Dr. John Hardy à l'Institut de Génétique de Londre en Angleterre confirment que la maladie commune n'est pas déterminée par un seul gène. Elle est polygénique, c'est-à-dire influencée par un ensemble de variants qui touchent plusieurs voies biologiques : amyloïde, tau, microglie, immunité et lipides. Au fil des ans, le chasse aux gènes identifiera plus de 70 nouveaux gènes qui s'ajouteront à la liste, gènes affectant l'endocytose, l'inflammation et le fonctionnement synaptique. Le message pour le lecteur est double. D'une part, la génétique explique une portion importante du risque. D'autre part, elle ne donne pas un destin individuel simple, surtout lorsque l'on parle des formes tardives et communes de la maladie. Par contre, il y a bien un B mole : si l'on combine tous les gènes identifier jusqu'à ce jour, on explique à peine 35% de la génétique d'un individu atteint de la maladie d'Alzheimer en 2027. En d'autres termes, 65% des gènes impliqués dans la forme commune de la maladie d'Alzheimer restent à identifier. Bref, il y a encore du pain sur la planche.

2009-2011 – Les biomarqueurs du liquide céphalorachidien entrent dans les critères diagnostiques modernes.

À partir de la fin des années 2000, les mesures du liquide céphalorachidien - A β 42, tau totale et tau phosphorylée - deviennent des outils de plus en plus crédibles pour identifier une signature biologique typique de la maladie d'Alzheimer. Les recommandations NIA-AA publiées en 2011 reconnaissent trois situations: la maladie d'Alzheimer au stade de démence, le trouble cognitif léger dû à l'Alzheimer, et la phase dite « préclinique » utilisée surtout en recherche. Cette évolution est majeure. Elle signifie que la maladie n'est

plus pensée uniquement à partir des symptômes observés en clinique. On commence à accepter qu'un processus biologique Alzheimer puisse être présent avant la démence, parfois avant même les premières plaintes cognitives. Aujourd'hui, on sait de source sûre que la maladie

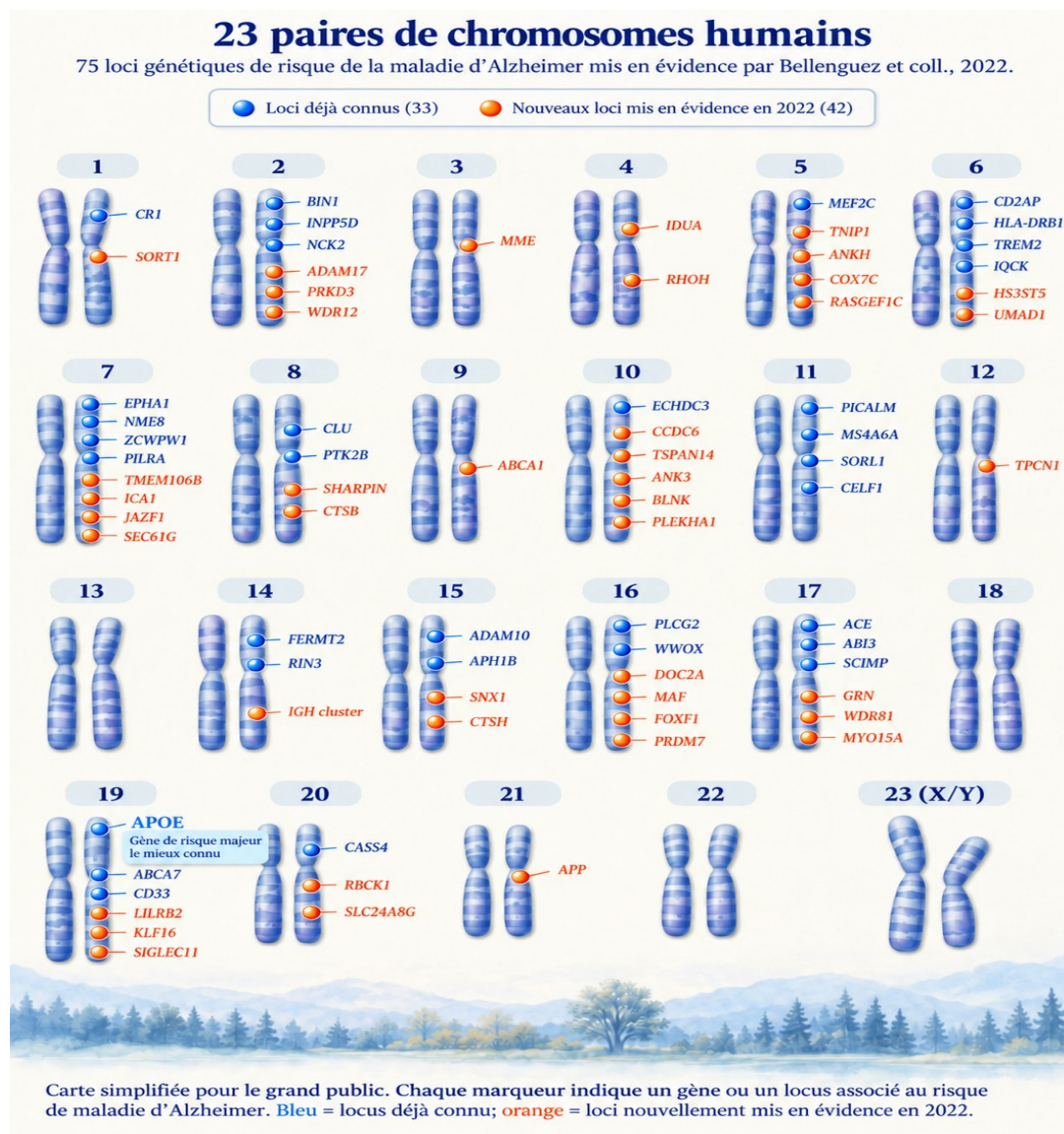


Figure 3.1

débute entre 10 et 20 ans avant l'apparition des premiers symptômes.

2013 – TREM2 impose la microglie et l'immunité cérébrale au centre du débat.

La découverte de variants rares du gène TREM2 associés au risque de maladie d'Alzheimer donne un nouveau souffle à la recherche sur l'inflammation. TREM2 est exprimé par la microglie, les cellules immunitaires principales qui résident dans cerveau. Jusqu'alors, l'inflammation était souvent perçue comme une conséquence tardive des lésions. Après TREM2, il devient plus difficile de la considérer comme un simple bruit de fond. La microglie apparaît comme un acteur dynamique : elle détecte les dommages, nettoie certains débris, réagit aux plaques, mais peut aussi contribuer à la perte synaptique ou à une inflammation chronique mal contrôlée. L'Alzheimer devient alors aussi une maladie de l'immunité cérébrale. C'est un grand changement de paradigme pour les scientifiques.

2016 – La Tomographie à Émission de Positons (TEP) tau permet de mieux relier les lésions cérébrales aux symptômes.

Après la TEP amyloïde, l'arrivée des traceurs tau représente une autre avancée importante. La TEP tau permet d'observer chez le vivant la distribution régionale de la pathologie tau, qui suit mieux que l'amyloïde la gravité clinique et la nature des symptômes. Un patient avec une atteinte dominante du langage, un autre avec des difficultés visuospatiales et un autre avec une présentation amnésique typique peuvent montrer des cartes tau différentes. Cela confirme ce que les cliniciens pressentaient : la maladie d'Alzheimer n'est pas toujours identique d'un patient à l'autre. Elle emprunte parfois des chemins anatomiques différents dans le cerveau.

2018 – Le système A/T/N propose une définition biologique de la maladie.

Le cadre de recherche NIA-AA de 2018 propose de classer les biomarqueurs selon trois dimensions : A pour amyloïde, T pour tau et N pour neurodégénérescence ou atteinte neuronale. Cette façon de penser est très influente. Elle s'articule autour de la biologie de la maladie et non plus seulement sur les symptômes. Elle permet de distinguer une personne qui a seulement de l'amyloïde, une autre qui a amyloïde et tau, et une autre qui présente déjà des signes de neurodégénérescence. Ce système n'est pas destiné, au départ, à remplacer la clinique dans le bureau du médecin. Il sert surtout à harmoniser la recherche. Mais il prépare le terrain à la médecine de précision, où l'on ne traite plus seulement un diagnostic clinique, mais un profil biologique précis.

2020-2024 – Les tests sanguins, surtout p-tau217, changent l'horizon du diagnostic.

Les progrès technologiques récents permettent de mesurer dans le sang des formes phosphorylées de tau, en particulier p-tau217, avec une précision qui aurait semblé improbable il y a vingt ans. Les études montrent que certains tests sanguins peuvent distinguer avec une grande performance les personnes qui ont une biologie Alzheimer de celles qui ont une autre cause de trouble cognitif. Ce changement pourrait transformer le parcours du patient : moins de délais, moins de ponctions lombaires, moins de TEP coûteuses, et un meilleur triage vers les cliniques de mémoire. La prudence demeure essentielle : un test sanguin doit être interprété dans un contexte clinique, pas comme un verdict isolé.

2023 – Le lecanemab et le donanemab démontrent qu'il est possible de ralentir modestement la maladie.

Les résultats cliniques du lecanemab et du donanemab marquent une étape historique. Pour la première fois, des anticorps anti-amyloïdes montrent, dans de grands essais de phase 3, un

ralentissement statistiquement significatif du déclin chez des patients au stade précoce, avec preuve biologique de pathologie amyloïde. Ces traitements ne guérissent pas la maladie, ne restaurent pas les souvenirs perdus et ne conviennent pas aux stades intermédiaires ou avancés. Ils comportent aussi des risques sérieux, notamment des hémorragies et des enflures du cerveau chez certains patients. On note aussi la présence fréquentes d'anomalies IRM appelées ARIA associé à l'amyloïde vasculaire. Mais ils modifient tout de même le paysage thérapeutique: on ne parle plus seulement de traitements symptomatiques. On entre dans l'ère des traitements modificateurs de la biologie de la maladie, même si leurs bénéfices restent plutôt modestes.

2024 – Les critères révisés rapprochent la recherche, les biomarqueurs et la pratique clinique.

Les critères révisés publiés en 2024 intègrent plus explicitement les biomarqueurs dans le diagnostic et la stadification de la maladie d'Alzheimer. Cette évolution reflète la nouvelle réalité créée par les traitements anti-amyloïdes et par les tests sanguins: il devient de plus en plus important de savoir non seulement si une personne a des symptômes, mais aussi si ces symptômes correspondent à une biologie Alzheimer mesurable. A ces tests biologiques liés à tau et à l'amyloïde, on va souvent coupler un test génétique pour l'APOE4, car l'APOE4 est impliqué indirectement au sein de l'émergence de certains effets secondaires mais aussi à l'absence de réponses thérapeutiques chez certains sous-groupes de patients. Cette transformation des traitements est prometteuse, mais elle exige beaucoup de pédagogie et une certaine retenue. Seul un groupe limité de patients en début de maladie, qui ont été bien caractérisés génétiquement et biologiquement, sont susceptibles de bénéficier de ces nouveaux traitements. Définir biologiquement une maladie ne signifie pas oublier le patient. Les biomarqueurs doivent éclairer l'histoire clinique, non la remplacer.

Aujourd'hui – La recherche ne cherche plus une seule cause, mais une trajectoire personnelle de vulnérabilité qui implique de

nombreuses protéines et gènes distincts. La grande leçon du siècle écoulé est que la maladie d'Alzheimer n'est ni une simple plaque, ni un seul gène, ni une conséquence normale de l'âge. C'est une trajectoire biologique longue, dans laquelle l'amyloïde, tau, la microglie, les synapses, les vaisseaux sanguins, le sommeil, le métabolisme, l'audition, les facteurs génétiques et la réserve cognitive interagissent pendant des années. Cette complexité explique les échecs, mais elle ouvre aussi la voie à de meilleures stratégies. Demain, il est probable que l'on traitera plus tôt, chez des personnes mieux sélectionnées, avec des combinaisons visant plusieurs mécanismes à la fois. C'est le passage d'une médecine de la démence installée vers une médecine de la prévention, de la précision et de la résilience cérébrale.

En résumé

Cette chronologie montre une chose essentielle : la science de l'Alzheimer a progressé par couches successives. Le microscope a révélé les plaques et les enchevêtrements. La biochimie a identifié l'amyloïde et tau. La génétique a révélé que les protéines APP, les présénilines, APOE4, TREM2 et des dizaines d'autres sont porteuses d'anomalies qui augmentent le risque de développer la maladie un jour. Qui plus est, ces anomalies, nous ne les accumulons pas avec le temps; elles sont présentes à notre naissance, dans le génome que nos parents nous ont légués. L'imagerie a permis de voir la maladie dans le cerveau vivant. Les biomarqueurs du liquide céphalorachidien et du sang ont rendu le diagnostic plus précoce. Les anticorps anti-amyloïdes ont finalement démontré qu'il est possible de modifier modestement la trajectoire clinique, à condition d'agir tôt et de bien sélectionner les patients.

Le chapitre suivant pourra donc aborder le diagnostic moderne avec cette perspective en tête. Lorsque le médecin demande une IRM, une TEP, une ponction lombaire ou un test sanguin, il ne s'agit pas d'une mode technologique. Il s'agit du résultat d'un siècle de découvertes qui ont progressivement déplacé l'Alzheimer du domaine de l'autopsie vers celui de la médecine vivante.

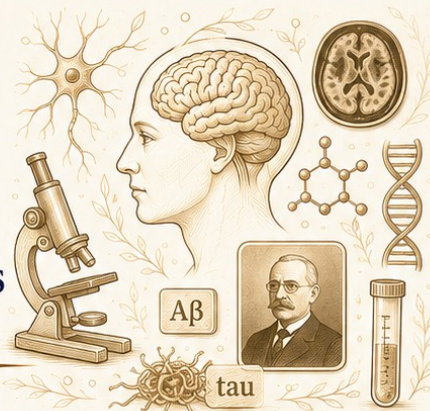
Tableau synthèse. Les grandes périodes de la recherche Alzheimer

Période	Découverte dominante	Conséquence pour la médecine moderne
1906-1976	Observation clinique, microscope, plaques et enchevêtrements.	Reconnaissance de l'Alzheimer comme maladie réelle et problème majeur de santé publique.
1976-1995	Neurotransmetteurs, amyloïde, tau, APP, APOE4 et présénilines.	Passage de la description à la biologie moléculaire et à la génétique.
1999-2011	BACE1, TEP amyloïde, ADNI, LCR et critères diagnostiques révisés.	Diagnostic de plus en plus biologique chez des personnes vivantes.
2013-2024	TREM2, microglie, TEP tau, AT(N), p-tau217, grands essais anti-amyloïdes.	Médecine de précision, sélection thérapeutique et premiers traitements modificateurs.

Chapitre 3

La maladie d'Alzheimer : les grandes découvertes scientifiques

DIAGRAMME SOMMAIRE-RÉSUMÉ



- 

1 1906–1910 : la maladie est reconnue
Alois Alzheimer relie les symptômes d'Auguste Deter aux lésions du cerveau, puis Emil Kraepelin donne à cette affection le nom de maladie d'Alzheimer.
- 

2 1966–1976 : de la lésion à la santé publique
Les pathologistes montrent que plaques et enchevêtrements suivent la gravité de la démence. Katzman fait ensuite de l'Alzheimer un grand enjeu du vieillissement.
- 

3 1976–1986 : les protéines clés émergent
Le déficit cholinergique éclaire les premiers traitements symptomatiques. Puis l'amyloïde bêta et la protéine tau sont identifiées comme acteurs centraux de la maladie.
- 

4 1987–1995 : la révolution génétique
APP, les présénilines et surtout APOE ε4 montrent que la génétique influence fortement le risque, qu'il s'agisse de formes familiales rares ou de susceptibilité commune.
- 

5 2004–2020 : la maladie devient visible chez le vivant
La TEP amyloïde, la TEP tau, les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien et les premiers tests sanguins rendent possible un diagnostic plus précoce et plus précis.
- 

6 2023–aujourd'hui : vers une médecine plus précoce
Les anticorps anti-amyloïde ralentissent modestement la maladie chez certains patients. Les biomarqueurs et la médecine de précision transforment déjà la pratique.

IDÉES ESSENTIELLES

- ✓ La science de l'Alzheimer s'est construite par étapes, sur plus d'un siècle.
- ✓ Amyloïde, tau, génétique et biomarqueurs ont transformé notre compréhension de la maladie.
- ✓ Aujourd'hui, l'Alzheimer peut souvent être détecté chez le vivant, parfois avant la démence.
- ✓ Les nouveaux traitements marquent un progrès réel, mais leurs bénéfices demeurent modestes.

REPÈRES

-  **1906–1907 :** première description clinico-pathologique
-  **1993 :** APOE ε4, grand facteur de risque génétique
-  **2023 :** premiers traitements modifiant modestement l'évolution

POURQUOI CE CHAPITRE COMPTE

Comprendre les grandes découvertes scientifiques aide à saisir comment l'Alzheimer est passé d'un diagnostic d'autopsie à une médecine vivante, fondée sur les biomarqueurs, la détection précoce et des traitements plus ciblés.

