

La maladie d'Alzheimer au fil des siècles

C. FOLLIOT*

RÉSUMÉ

La maladie d'Alzheimer est aujourd'hui la démence sénile la plus fréquente dans les pays développés, et cette maladie neurodégénérative est liée notamment au vieillissement de la population actuelle dont l'espérance de vie a presque doublé depuis 1900. Bien qu'elle ait été découverte en 1906 par le psychiatre et neurologue allemand Aloïs Alzheimer, elle a fait l'objet, au cours des siècles passés, de nombreuses superstitions, magies et croyances, s'interposant aux recherches rationnelles. En parcourant les 2500 ans de son histoire, on constate que le concept de démence sénile a évolué et sa découverte n'est pas une suite linéaire d'évènements, car au fil des siècles, l'intérêt porté à cette maladie et à sa compréhension est très disparate. Aujourd'hui, elle est bien définie au plan clinique, pathologique et social, mais de nombreuses interrogations persistent encore dans la compréhension de cette démence sénile inguérissable.

MOTS-CLÉS : Alzheimer, démence sénile, trouble mental, dégénérescence, neuropathologie, neurones, atrophie cérébrale.

I. - INTRODUCTION

La maladie d'Alzheimer est la démence sénile la plus fréquente dans les pays développés. Elle n'est pas un mal nouveau ou inconnu, mais plus visible et plus répandue de nos jours, non seulement du fait du développement de la recherche dans le domaine des maladies mentales, mais aussi de l'augmentation de l'espérance de vie. C'est une maladie neurodégénérative qui provoque des lésions cérébrales, dont la progression s'étend sur dix ans. Il en existe deux formes : la forme sporadique, non familiale, qui constitue 90 à 95 % (ou plus) des cas et dont l'incidence croît à partir de 65 ans et explose après 80 ans ; la forme héréditaire, qui survient précocement avant l'âge de 65 ans, voire même de 50 ans.

Les premières pensées qui nous viennent, lorsqu'on évoque cette maladie, sont les perturbations de la mémoire, progressives, insidieuses et irréversibles. Ces troubles mnésiques sont en effet les plus frappants. Cependant, cette maladie se mani-

este par d'autres désordres qu'il est important de rappeler afin de comprendre comment les chercheurs, écrivains ou autres personnalités des siècles derniers ont essayé de la décrire. Elle est aussi associée à des troubles de la fonction exécutive ainsi qu'à des problèmes d'orientation des malades, tant dans le temps que dans l'espace. De plus, on peut observer, mais plus rarement, des troubles du langage ou de la vision élaborée. Cette dégénérescence se traduit par une progression et un tableau clinique variables selon les patients. L'extension de la maladie se manifeste par des troubles graduels de la parole, de l'écriture, du mouvement, du comportement, de l'humeur et du sommeil. Les capacités mentales se dégradent donc au cours du temps et la perte d'autonomie vécue par le malade nécessite un soutien de plus en plus prononcé de son entourage et du corps soignant (1, 2).

* Étudiante en médecine, Université René-Descartes, Paris.

Cette maladie est liée à l'accumulation, entre les neurones, de plaques de protéine β -amyloïde, et à l'agrégation de la protéine Tau constituant des enchevêtrements neurofibrillaires intracellulaires. La formation de plaques amyloïdes et les enchevêtrements neurofibrillaires entraînent progressivement le dysfonctionnement des neurones et leur mort fonctionnelle. L'extension des lésions d'une zone du cerveau à une autre pourrait se faire par contamination cellulaire de proche en proche comme pour le prion : des formes agrégées et toxiques de peptide amyloïde ou de protéine Tau seraient excrétées dans les espaces extracellulaires par des neurones et contamineraient les neurones voisins (3).

II. - DE L'ANTIQUITÉ JUSQU'AU XIX^E SIÈCLE : DES MILLÉNAIRES D'INCOMPRÉHENSION

Les symptômes de la maladie sont connus depuis des lustres. En effet, dès l'Antiquité, on parle d'altération de la raison avec l'âge. On retrouve de nombreux documents qui permettent de caractériser comment la maladie est perçue, définie ou classifiée, la manière dont sont appréhendés les troubles mentaux, les causes qu'ont recherchées les hommes, les ébauches de traitements ainsi que la place de ces malades au sein de la société au cours des siècles.

Lorsque nous remontons dans le temps, nous constatons que de nombreux peuples, de diverses cultures, ont donné leurs opinions et leurs perceptions de la dégénérescence cérébrale. Les connaissances médicales de l'Antiquité et les limites diagnostiques ne permettaient pas d'attribuer des causes externes aux démences séniles et les traitements étaient peu rationnels. En effet, les malades recevaient des hallucinogènes pour diminuer leurs symptômes et des incantations étaient récitées pour leur guérison.

L'histoire de la pathologie s'inscrit dans un contexte culturel, politique et religieux non négligeable, et les avancées cognitives fleurissent de manière inconstante. Comme souvent dans le domaine scientifique, des symboles d'autorité se sont dressés au cours de l'histoire permettant des avancées spectaculaires en médecine, mais par leur influence incontestable, bloquant aussi les nouvelles idées, notamment dans le cas des pathologies mentales. Nous pouvons citer Hippocrate, Galien et Aristote, qui restent donc la référence pendant de nombreux siècles, perpétuant leurs erreurs. Considérés comme les pères de la médecine, de la pharmacie et de la philosophie, leurs textes et explications anatomiques ou physiologiques ne sont pas réfutés avant le XVIII^e siècle. Ainsi, Aristote ne reconnaît pratiquement aucune fonction au cerveau dans sa conception de la sensation, du mouvement volontaire et de l'intelligence. Pour le philo-

sophe grec, l'encéphale est un organe froid, humide, entièrement dépourvu de sang et chargé de refroidir la chaleur cardiaque et de susciter le sommeil (4). Cette conception du corps humain a été le dogme pendant plusieurs siècles, rendant inappropriée l'orientation des recherches et paralysant la connaissance du cerveau. Il est bien entendu plus complexe de rechercher la cause somatique d'une pathologie psychiatrique lorsque l'on ne se concentre pas sur le bon organe ! Cette conception était déjà partagée par les Égyptiens au XVI^e siècle avant notre ère, avec l'exemple de la momification des cadavres dont le cœur était préservé, considéré comme l'organe essentiel, siège des sentiments, des sensations et de l'élan vital, alors que le cerveau était extirpé des corps et jeté sans plus de considérations (5).

De même, cette histoire inconstante est marquée par une période de rupture majeure, en lien avec le contexte religieux et sociétal : le Moyen Âge. Ce déchirement se retrouve dans les recherches scientifiques en général, et dans les pathologies mentales en particulier, très touchées par l'emprise du clergé. La folie est considérée dans la société médiévale comme une punition divine, la manifestation du péché (6). À l'image du Christ, les prêtres du Moyen Âge pratiquent l'exorcisme. En outre, pour les personnes atteintes de démences, les pèlerinages sont recommandés afin de purifier leur âme et d'expié leurs péchés. La démence n'est donc pas jugée comme une maladie ayant une véritable cause organique, mais surnaturelle. Au Moyen Âge, l'aspect physique des maladies, expliqué par la doctrine médicale de la théorie des humeurs, est dissocié de l'aspect maléfique et diabolique, expliqué par la foi. Cependant, la démence continue à être estimée comme inévitable avec le vieillissement (6). Néanmoins, le déclin cognitif lié à l'âge reste une caractéristique reconnue et admise à cette époque. Les croyances concernant la sorcellerie ont sans doute donné une impulsion ultérieure pour réévaluer les idées sur la sénilité, en rapport avec le cerveau, notamment les troubles de la mémoire.

Cette maladie a été expliquée diversement au cours des siècles, d'abord par des aspects « magiques » et religieux. Ainsi, pendant l'Antiquité, la dégénérescence sénile trouve son explication dans la mystification : à l'époque égyptienne, ces troubles irrationnels sont liés à une maladie d'ordre divin. Les Hébreux, au V^e siècle av. J.-C., considèrent, quant à eux, que les personnes atteintes de démence sénile ont une rupture du lien avec Dieu. D'autres interprétations voient le jour au cours de l'histoire, comme au Moyen-Orient au X^e siècle, au cours duquel certains croient que les démences sont liées à la sorcellerie ou bien causées par des créatures surnaturelles (djinnns). On peut facilement comprendre que la symptomatologie psychiatrique appelle à rechercher des causes irrationnelles.

Les traitements restent peu rationnels. Les manifestations des maladies mentales étant particulièrement étonnantes, il n'est pas incohérent de repérer des tentatives de traitements reposant sur des pratiques mystérieuses. Il n'existe pas pendant l'Antiquité de centres comme des asiles, où les malades mentaux sont réunis. La figure de sagesse et de respect du vieillard lui permettait sans doute d'avoir de l'aide et un certain accompagnement jusqu'à la mort. En outre, cette démence sénile décrite à l'époque fait référence à plusieurs troubles liés au vieillissement et on ne retrouve pas encore de description de la future maladie d'Alzheimer, en tant que pathologie à part entière. Les observations restent, en effet, peu précises sur les troubles ou leur origine précise.

Cependant, la folie a toujours intrigué et passionné à travers les siècles et, malgré l'incompréhension générale, elle demeurait un sujet indémodable. Bien entendu, des tentatives d'explication rationnelles apparaîtront au fur et à mesure des siècles, portées par les avancées scientifiques et le détachement progressif des figures d'autorité.

III. - LES BOULEVERSEMENTS SCIENTIFIQUES FONDATEURS

Il est important de souligner que la découverte de cette pathologie n'est pas le fruit du hasard, mais qu'elle s'inscrit dans un contexte de grands bouleversements scientifiques. Les changements profonds dans la classification psychiatrique et l'observation clinique des troubles mentaux, qui émergent à la fin du XVIII^e siècle, vont se développer au siècle suivant. Cette période marque un véritable tournant lié à de nombreuses découvertes et innovations médicales, qui permettent des avancées majeures dans le cadre des troubles mentaux, et notamment les démences

séniles. Lors de la Révolution française, sur l'instigation de Philippe Pinel (1745-1826) (Figure 1) qui est considéré comme un précurseur de la psychiatrie, les hommes et les femmes internés pour aliénation mentale, souvent maltraités et parfois enchaînés, sont de plus en plus libérés de leurs chaînes, et des institutions conçues pour des soins plus humains et plus appropriés sont créées. De plus, les observations cliniques des troubles mentaux croissent et nécessitent ainsi une terminologie systématique et généralisée (7).

Jean-Étienne Esquirol (1772-1840), élève de Pinel qui lui succède à l'hôpital de la Salpêtrière où sont internées (contrairement à Bicêtre) les femmes souffrant d'aliénation mentale, jette les bases de la classification moderne des maladies mentales, par ses observations cliniques systématiques et une description exacte utilisant une terminologie précise en psychiatrie (6). Il crée en 1820 des asiles uniquement dédiés aux personnes souffrant de troubles mentaux (5). Il procède, de plus, à la réévaluation et à la définition des anciens et nouveaux termes, classifiant en de nombreux sous-types et catégories les troubles mentaux ainsi que les stades du déclin cognitif qui reflètent avec précision la progression de la démence sénile telle qu'elle est définie aujourd'hui (7).

La description détaillée des troubles mentaux soulève de nouvelles questions et de nombreuses théories concernant leurs origines voient le jour. Ils sont considérés par certains comme des réactions à des causes extérieures, donc potentiellement curables si on découvre celles-ci (5), ou alors liées à l'hérédité, puis supposés être consécutifs à des facteurs plus externes comme l'abus de drogues ou d'alcool. Nous avons tous en tête le célèbre exemple de l'histoire naturelle et sociale d'une famille sous le Second Empire, les Rougon-Macquart, ensemble de vingt



Fig. 1 - Tableau de Charles-Louis Müller représentant Le Docteur Pinel délivrant les aliénés à l'hôpital Bicêtre, en 1793 (Académie nationale de médecine).

romans écrits par Émile Zola, où la démence et l'alcoolisme héréditaires sont dépeints et représentent des notions très ancrées dans la société du XIX^e siècle.

Les premières classifications systématiques se mettent en place par regroupement des pathologies mentales selon leurs caractéristiques particulières. Cela permet de décrire les troubles mentaux et de les différencier les uns des autres. C'est ainsi que le concept de démence sénile commence à émerger, dans un premier temps comme diagnostic différentiel d'autres troubles mentaux, puis sa définition s'affinera au cours du temps.

Au-delà de ces descriptions terminologiques et de leurs recherches causales, la fin du XIX^e siècle connaît un accroissement de l'intérêt pour les maladies neurodégénératives, sur lesquelles se penchent de nombreux scientifiques. Les avancées scientifiques s'appuient notamment sur une meilleure connaissance du cerveau grâce à la naissance de l'histologie (6). Le changement de poids du cerveau, qui accompagne certaines démences et le vieillissement, commence ainsi à être rapporté. Les enquêtes sur les modifications cérébrales entourant la démence débutent dans les années 1830 et consistent en des descriptions de l'apparence externe. La perte de poids du cerveau, ou atrophie, est donc considérée comme une caractéristique constante de la démence et devient alors un moyen de diagnostic assez simple, post-mortem, de cette pathologie (9).

Grâce à l'invention du microscope optique achromatique, l'histologie se développe. L'anatomiste espagnol Santiago Ramón y Cajal (1852-1934), s'appuyant sur la coloration argentique mise au point par l'Italien Camillo Golgi (1843-1926), étudie la structure cellulaire du cerveau. Il décrit ainsi, en 1891, les neurones, et élabore la théorie du neurone, exposant que ces cellules représentent l'unité structurelle et fonctionnelle de base du système nerveux (10). La reconnaissance de ces travaux lui vaudra l'attribution, en 1906, du prix Nobel de physiologie/médecine qu'il partagera avec Golgi (11). Ces progrès scientifiques permettent de définir plus précisément la structure cérébrale et donc de commencer à analyser les maladies nerveuses et mentales. En effet, les scientifiques comprennent que les ressemblances sémiologiques des pathologies mentales (abrutissement, difficulté de compréhension, réponses embrouillées, perte de notion du temps et des lieux) sont liées à de nombreuses psychopathies dissemblables, tant de leur origine que de leur pronostic (12). Cependant, malgré avancées, les troubles caractéristiques de la maladie d'Alzheimer sont encore considérés comme le processus normal du vieillissement et sont appelés le gâtisme, défini par une décrépitude mentale et physique accompagnée de nombreuses incapacités fonctionnelles (13).

IV. - LE CAS D'AUGUSTE DETER

C'est dans ce contexte particulier qu'Aloïs Alzheimer se démarque. Psychiatre, neurologue et neuropathologiste bavarois, il exerce depuis 1888 dans l'hôpital spécialisé des maladies mentales et épileptiques de Francfort-sur-le-Main où il observe des troubles psychiatriques. Ainsi, il s'intéresse plus particulièrement à une patiente âgée de 50 ans, Auguste Deter, hospitalisée en 1901 pour paranoïa, troubles progressifs du sommeil et de la mémoire, agressivité et confusion, notant ses différentes observations et ses conversations avec la malade dans son dossier médical (14). « Sa mémoire est sérieusement altérée. Si des objets lui sont montrés, elle les nomme correctement, mais presque immédiatement après, elle a tout oublié. En lisant un texte, elle saute d'une ligne à l'autre, ou épelle les mots individuellement ou les rend vides de sens par sa prononciation. En écrivant, elle répète séparément des syllabes de nombreuses fois et en omet d'autres. En parlant, elle utilise des bouchetrous et quelques expressions paraphrasées ; parfois il est évident qu'elle ne peut pas continuer. À l'évidence, elle ne comprend pas certaines questions. Elle ne se souvient pas de l'utilisation de certains objets » (15). Auguste Deter manifeste une démence certaine, associée à de sévères troubles de la mémoire, mais aussi des troubles de la compréhension, des désorientations et des hallucinations qui caractérisent également cette pathologie. Elle présente ainsi une dégradation des facultés cognitives et une inaptitude psychosociale. Le traitement que lui prescrit Alzheimer est assez sommaire : « des bains chauds plusieurs fois par jour, des exercices en plein air, de la gymnastique ou des massages ».

À partir de 1903, Alzheimer rejoint la renommée Clinique psychiatrique royale de Munich dirigée par Emil Kraepelin, où il dispose d'un laboratoire d'histopathologie très bien équipé et qui lui permet ainsi de poursuivre ses recherches (14). Auguste Deter rend l'âme en 1906 et, ayant appris sa mort, Alzheimer effectue une demande spéciale auprès de l'hôpital de Francfort pour réaliser une autopsie afin d'examiner son cerveau. Il constate, dans un premier temps, une grande atrophie cérébrale, particulièrement du cortex impliqué dans la mémoire, le langage, le jugement et la pensée en général. De plus, recourant à la technique d'imprégnation argentique pour colorer les coupes de tissu cérébral qu'il a faites, il découvre les deux anomalies caractéristiques : une dégénérescence des neurones (la dégénérescence neurofibrillaire) (Figure 2) et un dépôt anormal d'une protéine à l'extérieur des neurones (les plaques séniles). Aloïs Alzheimer présente, lors de la 37^e Conférence des psychiatres allemands se tenant à Tübingen en 1906, ce « processus pathologique sévère particulier du cortex cérébral », mais bien que jamais décrit, cette communication ne suscite guère l'intérêt de l'auditoire (14). En 1911, Alzheimer

observera, chez un homme de 56 ans souffrant de démence présénile et hospitalisé depuis plus de 3 ans dans la clinique du Professeur Kraepelin, des modifications histologiques analogues dans les coupes de tissu cérébral du patient, avec toutefois seulement des plaques séniles (16).

En 1906, Emil Kraepelin prépare la huitième édition de son traité de Psychiatrie et, enthousiasmé par la découverte de son assistant, il y inclut la description du cas d'Auguste Deter qu'il rattache à une sous-catégorie des démences séniles (démence présénile) et propose de l'appeler « maladie d'Alzheimer » (14). Il s'agit pour lui d'une démence du sujet jeune, rare et dégénérative, laissant au terme de « démence sénile », les démences vasculaires du sujet âgé. On peut alors être étonné par l'individualisation aussi rapide de cette nouvelle maladie à partir d'un unique cas clinique, sans contrôles ni investigations plus poussées. La même année, le psychiatre et neuropathologiste tchèque Oskar Fischer de la clinique psychiatrique pragoise (Figure 3) dirigée par Arnold

Pick, rivale de celle de Kraepelin à Munich, observe après imprégnation argentique du cerveau post-mortem de seize patients âgés atteints de démence des « plaques séniles » chez douze d'entre eux, et il nomme ces lésions « *Sphaerotrichia multiplex cerebri* » (17). Bien que Fischer ait largement étudié et apporté des contributions significatives à l'identification et à la description de la maladie d'Alzheimer, injustement, l'histoire ne retiendra que le nom d'Aloïs Alzheimer (Figure 3) en raison de la suprématie de l'École munichoise.

V. - VERS UNE ÉVOLUTION EXPONENTIELLE DE LA RECHERCHE

Cette pathologie neurologique est cantonnée pendant des dizaines d'années à une série de cas très limitée. La dégénérescence cérébrale observée par Aloïs Alzheimer est décrite comme une démence rare, affectant des personnes plutôt jeunes. Pour les sujets plus âgés, on préfère parler de démence sénile



Fig. 2 - Dégénérescences neurofibrillaires du cerveau d'Auguste Deter dessinées par Aloïs Alzheimer.

Les neurones atteints, mais qui ne sont encore pas entrés en apoptose, présentent, autour du noyau et dans les prolongements cellulaires, des paires de filaments associés en hélice.

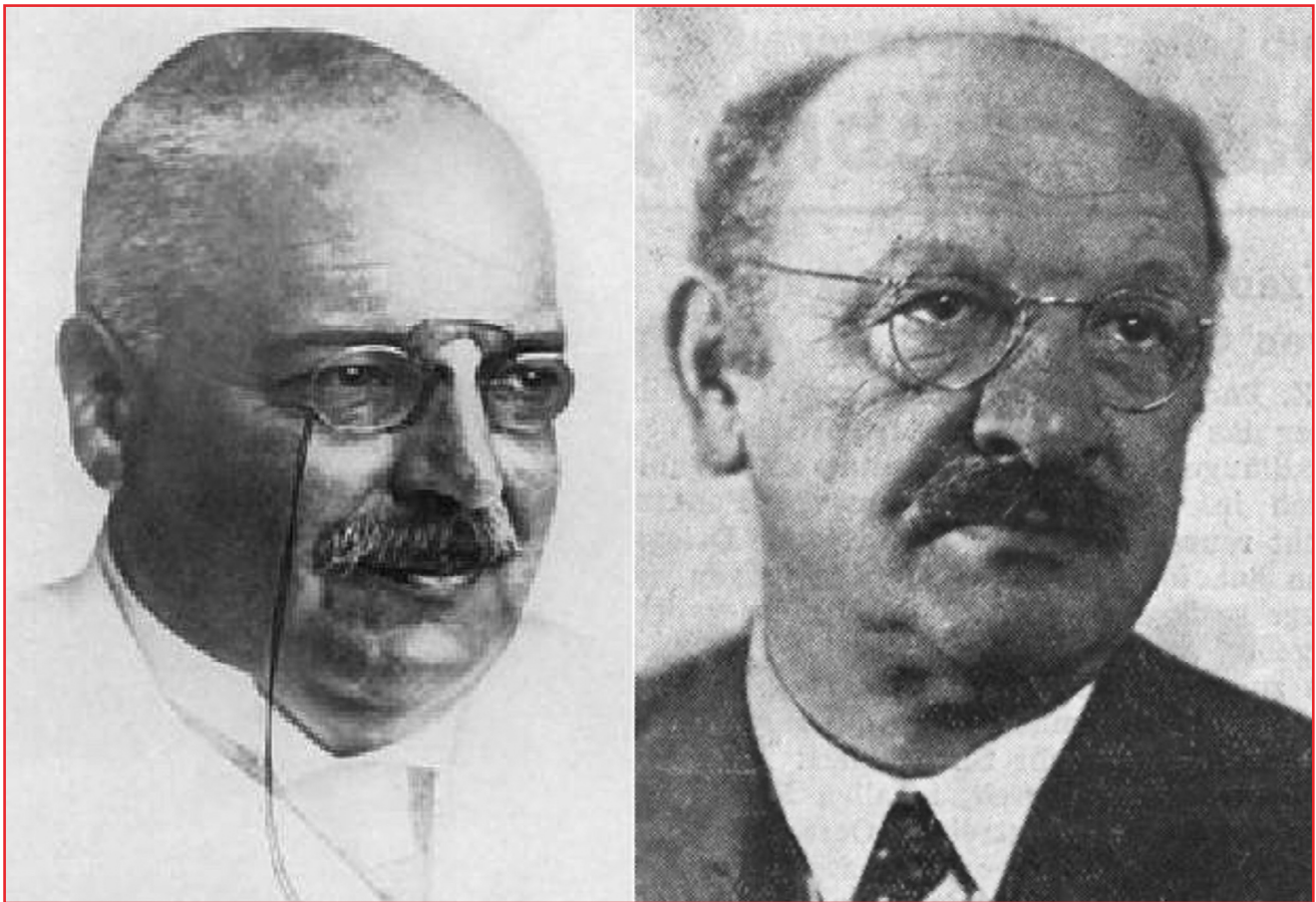


Fig. 3 - Portraits, à gauche, d'Aloïs Alzheimer (1864-1915) et, à droite, d'Oskar Fischer (1876-1942).

d'origine vasculaire. Après la Première Guerre mondiale, qui marque une pause dans les recherches sur les pathologies mentales, les symptômes de démence restent, pour la plupart des psychiatres de la première moitié du XX^e siècle, le processus normal du vieillissement. Il existe donc une maladie d'Alzheimer précoce qui est bien définie comme une maladie, et les troubles séniles de la mémoire, considérés comme une conséquence naturelle du vieillissement (19).

Ce n'est qu'en 1960 que cet état de démence est reconnu comme étant une maladie à part entière. En effet, les scientifiques se rendent finalement compte que la distinction entre démences présénile et sénile n'a pas de sens, et le diagnostic de maladie d'Alzheimer est indépendant de l'âge. Les progrès de la médecine permettent donc d'identifier une seule et même pathologie. Et même si elle est plus souvent observée chez les personnes âgées, elle n'est plus tenue comme la conséquence logique du vieillissement des individus. Elle est sans rapport avec de simples troubles de la mémoire qui apparaissent parfois avec l'âge. Il aura donc fallu attendre les années 70 pour définir et reconnaître cette pathologie.

Dès lors, les chercheurs mettent en évidence, avec beaucoup plus de précisions, les différents mécanismes de la maladie. Les progrès scientifiques fournissent de nouveaux outils, techniques et connaissances pouvant servir à l'exploration et à la compréhension du corps humain. La maladie d'Alzheimer représente désormais un secteur d'intérêt pour les chercheurs qui examinent donc les interactions complexes détruisant les cellules nerveuses dans le cerveau de la personne atteinte de la maladie d'Alzheimer. Le peptide β -amyloïde ($A\beta$) identifié en 1984 par le pathologiste américain George Glenner (1927-1995) est à l'origine des plaques séniles (20). L'année suivante, le Belge Jean-Pierre Brion (Université Libre de Bruxelles) met en évidence la protéine Tau anormalement phosphorylée et accumulée dans les dégénérescences neurofibrillaires (21).

La mise au point, dans les années 70, de la méthode de séquençage de l'ADN par Frederick Sanger (auquel sera attribué le prix Nobel de chimie en 1980), ouvre une ère nouvelle dans l'appréhension des maladies humaines. Les prouesses technologiques réalisées lors des deux décennies suivantes aboutissent au séquençage dit à haut débit (*Next-generation sequencing*), autorisant des études à grande

échelle afin d'analyser les variations du génome chez de nombreux individus et d'établir leur corrélation avec des traits phénotypiques. Le génome d'un individu peut comporter des variations susceptibles d'être directement la cause de la maladie ou bien d'élever le risque de la développer sans être néanmoins suffisant pour l'induire.

Moins de 1 % des malades présentent une forme familiale héréditaire qui est transmise selon le mode autosomique dominant, chaque descendant porteur de la maladie ayant un risque de devenir également malade dans 50 % des cas. À partir de la fin des années 80, des anomalies génétiques conduisant à une augmentation de la production du peptide amyloïde A β sont découvertes chez les sujets atteints d'une forme familiale de la maladie. Diverses mutations du gène *APP* (*Amyloid precursor protein*) situé sur le chromosome 21 sont mises au jour en 1987 puis, en 1995, des gènes *PSEN1* (chromosome 14) et *PSEN2* (chromosome 1) codant les présénilines 1 et 2 constitutives du complexe γ -sécrétase qui clive le précurseur du peptide β -amyloïde. Toutes ces mutations entraînent la même maladie, mais avec des expressions phénotypiques différentes : essentiellement amnésique aphasique ou bien myoclonique. Le contrôle de cette « cascade amyloïde », en empêchant la production des peptides amyloïdes ou en favorisant leurs dégradations, apparaît ainsi comme une stratégie potentielle pour prévenir la maladie chez les personnes porteuses de mutations dans les gènes susdits, mais n'ayant pas encore manifesté de symptômes (22, 23).

Hormis la forme familiale, dite « monogénique », la composante génétique de la forme sporadique de la maladie d'Alzheimer est, à l'opposé, complexe et hétérogène. Les variations génétiques chez les malades s'intègrent dans ce que l'on appelle les facteurs de risque génétiques, qui ne sont ni nécessaires ni suffisants pour provoquer la maladie, et le diagnostic de la maladie chez un sujet ayant un ou même plusieurs facteurs de risque génétique n'implique pas nécessairement que ses descendants développent obligatoirement celle-ci. *APOE*, situé sur le chromosome 19, est un facteur de risque génétique. Il code une protéine polymorphe présentant plusieurs isoformes (ApoE2, E3 et E4 étant les plus fréquentes), chacune codée par un allèle (epsilon) différent. Alors que l'allèle epsilon 2 confère un effet protecteur vis-à-vis de cette pathologie neurodégénérative, l'allèle epsilon 4 est associé à un accroissement d'un facteur 3-4 du risque de développer la maladie d'Alzheimer, et les porteurs de deux copies de cet

allèle (homozygotie) voient celui-ci multiplié par 15. Toutefois, tout sujet porteur de cet allèle ne développera pas forcément la maladie ! Une vingtaine d'autres gènes de prédisposition ont été mis au jour, mais ils ne sont associés qu'à moindre risque de développement de la maladie comparé à *APOE* (22, 23).

VI. - CONCLUSION

À ce jour, il n'existe aucun traitement guérissant la maladie d'Alzheimer ou susceptible d'arrêter son évolution. Les médicaments existants ne sont pas efficaces, leurs effets ne durent qu'un certain temps. En outre, plus la maladie progresse et moins les traitements agissent. En attendant de nouveaux tests et d'éventuels essais sur l'Homme, l'accent est mis actuellement sur la prévention. De nombreux spécialistes préconisent notamment un mode de vie sain, une alimentation équilibrée. Par ailleurs, un cerveau entraîné et stimulé résiste mieux à l'apparition de la maladie. De plus, la prévention des problèmes vasculaires semble également déterminante, en évitant un comportement trop sédentaire, en pratiquant régulièrement une activité physique, en surveillant sa tension artérielle, sa glycémie ou sa cholestérolémie... Un mode de vie sain et équilibré, comme le préconisait déjà Hippocrate, il y a 2500 ans, est donc toujours d'actualité !

De plus, une solution pour mieux prendre en charge les malades serait de diagnostiquer la maladie plus rapidement, car quand les premiers troubles de la mémoire se déclarent, une bonne partie du cerveau est d'ores et déjà endommagée et la perte neuronale est alors importante. Actuellement, le diagnostic reste difficile et long à établir, et aucun traitement ne stoppe ou ne freine vraiment la maladie. Le diagnostic n'est donc pas urgent, mais il demeure nécessaire de l'établir, surtout lorsque la mise en place des aides devient utile à la personne concernée ou à son entourage. Loin de s'arrêter sur cet aspect pessimiste, il convient de mentionner l'existence de nombreux essais cliniques de potentiels traitements. Lorsque l'on consulte la banque de données Pubmed, on constate que la maladie d'Alzheimer fait partie des domaines scientifiques les plus étudiés : plus de 140 000 articles la concernant ont été publiés au cours des vingt dernières années (24). La maladie d'Alzheimer est de fait une pathologie dont l'histoire reste encore à écrire...

Cet article est extrait du mémoire de DU d'Histoire de la Médecine de l'auteur.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, *et al.* Alzheimer's disease. *Lancet* 2016 ; **388** (10043) : 505-17.
- (2) Atri A. The Alzheimer's disease clinical spectrum: diagnosis and management. *Med Clin North Am* 2019 ; **103** (2) : 263-93.
- (3) Serý O, Povová J, Míšek I, Pešák L, Janout V. Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: a review. *Folia Neuropathol* 2013 ; **51** (1) : 1-9.
- (4) Derome L. Le cerveau selon Aristote. Mémoire en vue de l'obtention du grade de Maître ès Arts en Philosophie de l'Université de Montréal ; 2016 : 136 p. https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/18784/Derome_L_%C3%A9a_2016_memoire.pdf?sequence=6&isAllowed=y
- (5) Fabiani JN, Bercovici P. L'incroyable histoire de la médecine. *Éditions Les Arènes*, Paris ; 2018 : 288 p.
- (6) Berchtold NC, Cotman CW. Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to the 1960s. *Neurobiol Aging* 1998 ; **19** (3) : 173-89.
- (7) Encyclopaedia universalis. Pinel Philippe (1745-1826). <https://www.universalis.fr/encyclopedie/philippe-pinel/>
- (8) Esquirol E. Des maladies mentales considérées sous les rapports médical, hygiénique et médico-légal (Tome second). *JB Baillière*, Paris ; 1838 : 862 p. (<https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k85089d.image>)
- (9) Berrios GE. Dementia: historical overview. In: Dementia, Burns A & Levy R (Eds). *Spinger*, Boston (MA) ; 1994 : 5-19
- (10) Ramón y Cajal S. The structure and connexions of neurons. *Nobel Lecture*, 1906. www.nobelprize.org/prizes/medicine/1906/cajal/lecture/
- (11) Golgi C. The Neuron Doctrine - theory and facts. *Nobel Lecture* 1906. www.nobelprize.org/prizes/medicine/1906/golgi/lecture/
- (12) Castin P. Des psychoses puerpérales dans leurs rapports avec la dégénérescence mentale. *G Carré & C Naud*, Paris ; 1899 : 116 p.
- (13) Marcé LV. Traité pratique des maladies mentales. *JB Baillière et Fils*, Paris ; 1862 : 672 p. gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k76612h.texteImage
- (14) Hippus H, Neundörfer G. The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci* 2003 ; **5** (1) : 101-8.
- (15) Alzheimer A, Stelzmann RA, Schnitzlein HN, Murtagh FR. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde". *Clin Anat* 1995 ; **8** (6) : 429-31.
- (16) Graeber MB, Kösel S, Egensperger R, Banati RB, Müller U, Bise K, *et al.* Rediscovery of the case described by Alois Alzheimer in 1911: historical, histological and molecular genetic analysis. *Neurogenetics* 1997 ; **1**(1) : 73-80.
- (19) Fan X, Markram H. A brief history of simulation neuroscience. *Front Neuroinform* 2019 ; **13** : 32.
- (20) 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 ; **120** (3) : 885-90.
- (21) Brion JP, Couck AM, Passareiro E, Flament-Durand J. Neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease: an immunohistochemical study. *J Submicrosc Cytol* 1985 ; **17** (1) : 89-96.
- (22) Tanzi RE. The genetics of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012 ; **2** (10) : a006296.
- (23) Naj AC, Schellenberg GD, and for the Alzheimer's Disease Genetics Consortium (ADGC). Genomic variants, genes, and pathways of Alzheimer's disease: an overview. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2017 ; **174** (1) : 5-26.
- (24) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=alzheimer%27s+disease>