maladie d’alzheimer : les enjeux de la recherche

publié le 12.11.24 |par ciana xu

plus d’un million de personnes en france, et 40 millions dans le monde, sont atteintes par la maladie d’alzheimer. la première description de cette pathologie par le docteur alois alzheimer date de 1906, il y a plus de 100 ans. à ce jour, aucun traitement curatif n’est encore disponible. alors, qu’avons-nous appris et qu’ignorons-nous encore sur cette maladie ? quels sont les enjeux de la recherche ?

1. définition et diagnostic de la maladie d’alzheimer

la maladie d’alzheimer est une maladie neurodégénérative, c’est-à-dire caractérisée par la mort de neurones. elle se manifeste cliniquement par des troubles neurocognitifs[1] progressifs et représente la forme de démence la plus commune (60 à 80 % des cas). les symptômes débutent le plus souvent par des oublis ponctuels puis évoluent vers des difficultés dans les tâches routinières, des troubles du sommeil, des changements d’humeur, des perturbations du langage et des pertes de mémoire importantes. en particulier, la mémoire de travail et la mémoire sémantique sont fortement dégradées [1], de même que la mémoire épisodique [2]. il s’agit d’une maladie dévastatrice, qui touche près d’une personne sur cinq de plus de 75 ans en france (environ 1 million de cas au total), et 40 millions de personnes dans le monde. le nombre de malades est en forte augmentation (figure 1), et selon l’organisation mondiale de la santé, la prise en charge de la maladie d’alzheimer devrait coûter plus de 2 000 milliards de dollars américains en 2030 si aucun traitement efficace n’est proposé d’ici là [3].

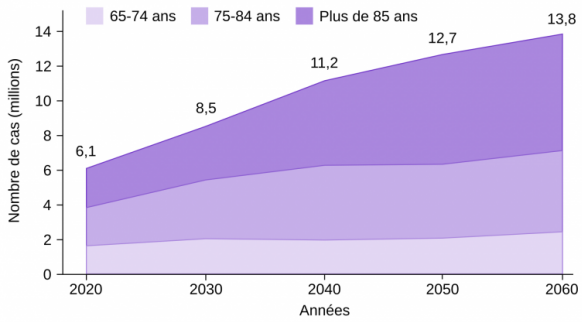

figure 1 - projection de l'évolution du nombre de personnes atteintes de la maladie d'alzheimer aux états-unis, par classes d'âges, sur la période 2020-2060
source des données : rajan et coll., 2021, alzheimer's & dementia.

auteur(s)/autrice(s) : pascal combemorel, d'après les données de rajan et coll., 2021
licence : cc-by

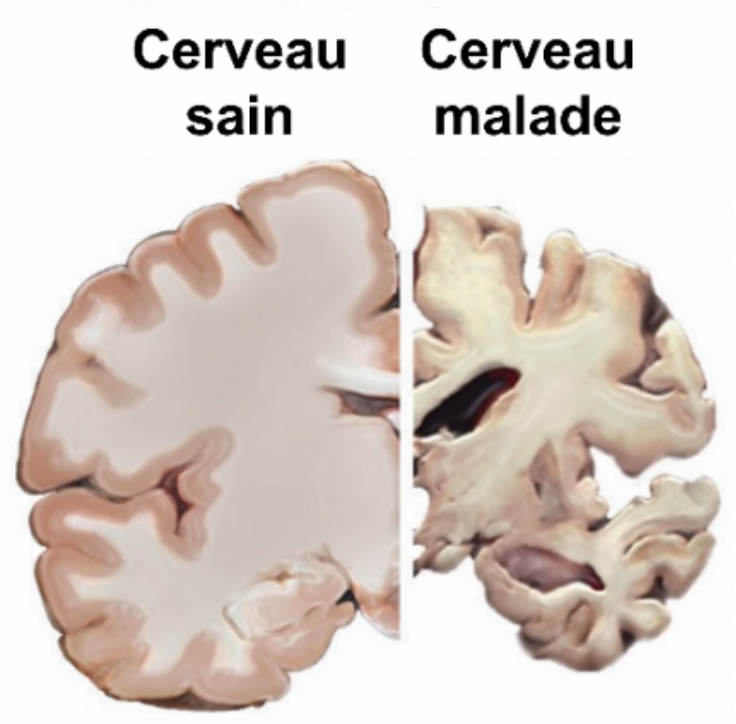

figure 2 - cerveau sain et cerveau atteint de la maladie d'alzheimer

auteur(s)/autrice(s) : national institute on aging, national institutes of health licence : domaine public source : flickr

en france, le diagnostic de la maladie d'alzheimer repose sur des tests cognitifs et neuropsychologiques évaluant les fonctions cérébrales touchées, tandis que des techniques d'imagerie cérébrale telles que l'irm permettent de caractériser la diminution du volume cérébral (également visible post-mortem, voir figure 2) et d'écarter d'autres causes possibles de troubles cognitifs (tumeurs, pathologies vasculaires…). dans certains cas (sujets jeunes ou formes atypiques), des prélèvements du liquide céphalo-rachidien peuvent être réalisés, pour doser des protéines associées à la maladie comme tau ou aβ.

2. deux marqueurs associés à la maladie d'alzheimer : le peptide β-amyloïde et la protéine tau phosphorylée

la maladie d'alzheimer se caractérise notamment par l'accumulation de deux protéines dans le cerveau : le peptide β-amyloïde (aβ), sous forme de plaques extracellulaires et la protéine tau phosphorylée (p-tau), sous forme de neurofibrilles intraneuronales (figure 3).

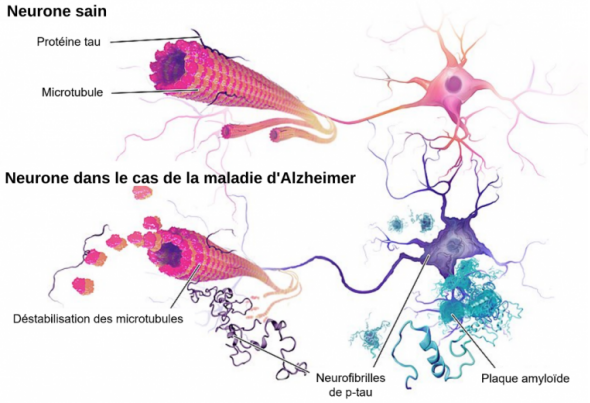

figure 3 - neurone sain et neurone dans le cas de la maladie d'alzheimer

auteur(s)/autrice(s) : bruce blaus, traduit par ciana xu licence : cc-by-sa source : wikimedia

le peptide aβ est formé à partir de la protéine app (*aβ protein precursor*, codée par le gène *app* sur le chromosome 21). de nombreux types de peptides aβ existent. ils sont produits par clivage séquentiel de l'app, par les enzymes β-sécrétase, puis γ-sécrétase. le peptide $aβ_{40}$ (40 acides aminés) est majoritairement produit, tandis que le peptide $aβ_{42}$ (42 acides aminés) constitue seulement environ 10 % du total d'aβ mais est retrouvé en proportion importante dans les plaques amyloïdes. le peptide $aβ_{42}$ s'agrège dans le milieu cérébral en oligomères solubles, puis en fibrilles et enfin sous forme de plaques extracellulaires, les plaques amyloïdes [4]. ces plaques ont d'ailleurs été décrites, dès 1906, par alois alzheimer. la fonction physiologique des peptides aβ solubles n'est pas totalement comprise, mais ils semblent avoir des propriétés anti-microbiennes [5] et être impliqués dans l'activité synaptique [6]. cependant, les oligomères amyloïdes sont toxiques pour les neurones. les connaissances sur les propriétés structurelles et neurotoxiques des formes solubles d'aβ restent à approfondir.

la protéine tau constitue le second marqueur pathologique de la maladie d'alzheimer. codée par le gène *mapt* (chromosome 17), la protéine tau est principalement exprimée dans les neurones et appartient à la famille des protéines associées aux microtubules (map). sa fonction principale est de favoriser l'assemblage et la stabilité des microtubules des axones. des modifications post-traductionnelles, notamment la phosphorylation de plusieurs sites régulés par différentes kinases, contribuent à moduler la structure de la protéine tau, et ainsi sa fonction et sa localisation. dans la maladie d'alzheimer, des modifications post-traductionnelles de tau, dont l'hyperphosphorylation, conduisent à son détachement du microtubule puis à son assemblage en filaments et finalement en neurofibrilles dans les neurones. ce processus perturbe le transport axonal, contribuant ainsi à la perte synaptique et à la neurodégénérescence. les déficits cognitifs corrèlent mieux avec la charge en neurofibrilles qu'avec celle en plaques amyloïdes [7]. l'accumulation anormale de ces protéines est également associée à d'autres maladies neurodégénératives, regroupées sous le terme de tauopathies : les démences fronto-temporales, la maladie de pick, la paralysie supranucléaire progressive…

3. formes familiales et formes sporadiques de la maladie d'alzheimer

la maladie d'alzheimer peut se présenter sous une forme familiale ou sous une forme dite sporadique. la première, rare (<1 % des cas), est autosomique dominante et causée par des mutations monogéniques dans les gènes clés du métabolisme de l'aβ : *app*, *psen1* ou *psen2* (préséniline 1 et 2, qui composent l'enzyme γ-sécrétase). ces mutations

sont suffisantes au développement de la maladie d'alzheimer familiale [8a]. cette forme se manifeste souvent précocement (avant 65 ans, parfois dès 40 ans) et présente une évolution clinique rapide.

les formes sporadiques, très majoritaires, ne sont pas des maladies génétiques à proprement parler puisqu'elles ne se transmettent pas de manière systématique de génération en génération. en revanche, certains variants génétiques constituent des facteurs de risque de développer la maladie d'alzheimer. par exemple, les porteurs homozygotes de l'allèle *apoe4* du gène *apoe* présentent un risque plus de dix fois plus élevé de développer la maladie par rapport aux porteurs homozygotes de l'allèle *apoe3* (le plus fréquent). l'allèle *apoe2*, lui, est associé à une diminution du risque [8b]. grâce au développement des outils de séquençage depuis les années 2000, des études d'association pangénomique (gwas en anglais, pour *genome-wide association studies*) ont identifié plus de 70 loci génétiques associés à la maladie d'alzheimer [9]. ces gènes sont principalement impliqués dans le métabolisme des lipides et les mécanismes d'endocytose. cependant, les mécanismes biologiques expliquant l'impact des variants dans ces 70 loci restent très largement inconnus et constituent un enjeu majeur de la recherche.

4. l'hypothèse amyloïde

formulée en 1992, l'hypothèse amyloïde considère que l'accumulation de peptides aβ est l'évènement central dans le développement la maladie d'alzheimer. selon cette hypothèse, l'accumulation de peptides amyloïdes jusqu'à la formation de plaques amyloïdes (favorisée par l'âge, des facteurs de risques génétiques ou environnementaux) mènerait à la phosphorylation anormale de la protéine tau, à l'origine de la dégénérescence [10]. cet enchaînement est aussi appelé « cascade amyloïde » (figure 4).

l'hypothèse amyloïde a été formulée suite à la découverte des mutations liées à la forme familiale de la maladie, toutes situées dans des gènes impliqués dans le métabolisme de l'aβ. un autre argument en faveur de l'hypothèse amyloïde est le cas des personnes atteintes de trisomie 21, présentant trois copies du chromosome 21, et donc trois copies du gène *app*. ces individus présentent pour la plupart des plaques amyloïdes et les neurofibrilles de p-tau dès 40 ans, et la maladie d'alzheimer touche près de 90 % des plus de 65 ans [11]. la présence d'une copie additionnelle du gène *app*, directement liée à l'augmentation du risque de développer la maladie d'alzheimer, est cohérente avec l'hypothèse amyloïde.

comme la protéine tau seule (en l'absence d'aβ) est associée à la neurodégénérescence dans d'autres démences, il a été avancé que l'accumulation d'aβ induit la pathologie tau, ce qui conduirait à la mort neuronale et expliquerait les symptômes cliniques.

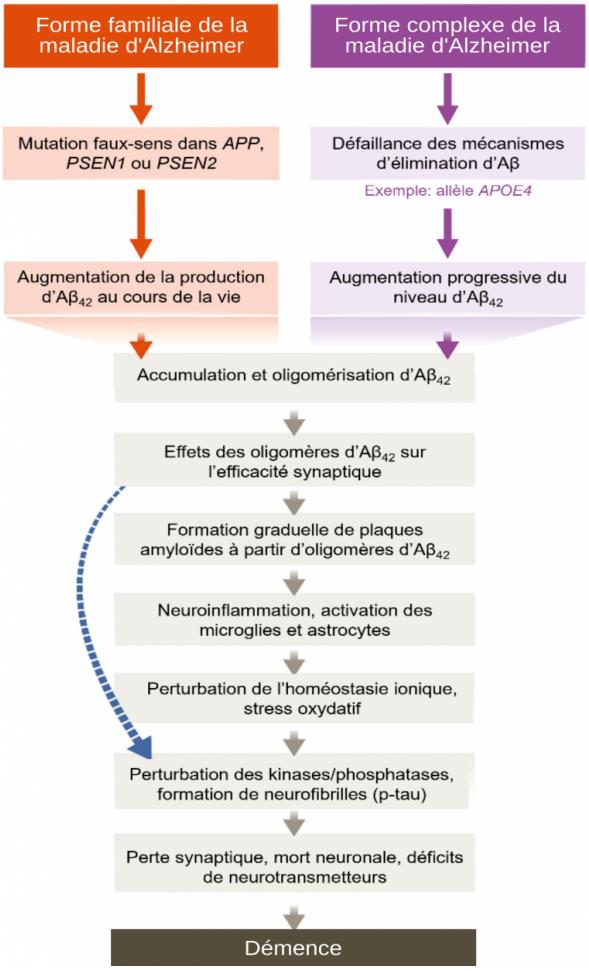

figure 4 - l'hypothèse amyloïde

auteur(s)/autrice(s) : selkoe et hardy, 2016, traduit par ciana xu licence : cc-by source : embo molecular medicine

dans le cadre de l'hypothèse amyloïde, de nombreux essais cliniques ont cherché à moduler la voie aβ (inhibition des acteurs de la production d'aβ, immunothérapie anti-aβ). les résultats ont cependant été mitigés, et le lien entre aβ et cognition reste mal compris [12a]. récemment, des anticorps anti-aβ tels que le donanemab (eli lilly), l'aducanumab (biogen), et le lecanemab (biogen et eisai) ont été approuvés ou sont en cours d'approbation aux états-unis par l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (*food and drug administration*). l'aducanumab et le lecanemab visent les formes oligomériques préfibrillaires tandis que le donanemab cible les plaques. ces traitements semblent avoir un effet léger, mais significatif, sur le déclin cognitif des patients. ils présentent cependant des effets secondaires importants (par exemple le taux d'incidence d'œdème cérébral varie entre 10 et 35 % selon la molécule [12b]). par ailleurs, leur coût est extrêmement élevé (26 000 dollars par an [13]). l'agence européenne des médicaments s'était d'abord prononcée contre la mise sur le marché du lecanemab en juillet 2024, jugeant les risques trop importants par rapport à la faible amélioration cognitive apportée par le traitement [14]. cependant, une réévaluation des études a permis de montrer que ces risques étaient surtout élevés chez les patients homozygotes pour l'allèle *apoe4*. pour les patients ne possédant qu'une ou aucune copie de l'allèle *apoe4*, les bénéfices sont jugés supérieurs aux risques, ce qui a conduit, en novembre 2024, l'agence européenne des médicaments à se prononcer en faveur de la mise sur le marché du lecanemab [15].

la réduction de la charge amyloïde ne semblant pas entraîner d'amélioration radicale des déficits cognitifs des patients, il est important de réévaluer l'hypothèse amyloïde, qui a absorbé d'importants moyens de recherche au cours des trente dernières années.

5. d’autres pistes pour expliquer la maladie d’alzheimer

depuis sa formulation au début des années 90, l’exploration de l’hypothèse amyloïde, passant par la mise au point de médicaments ciblant les plaques amyloïdes n’a, à ce jour, pas permis de révolutionner le traitement de la maladie d’alzheimer. au moins deux raisons pourraient expliquer cet échec relatif :

1. il est probable que les plaques amyloïdes ne constituent qu’un marqueur tardif de la maladie et que des événements antérieurs soient à l’origine du développement de la pathologie.
2. en plus des plaques amyloïdes, il est nécessaire de cibler d’autres mécanismes physiopathologiques pour freiner le développement de la maladie.

5.1. neuro-inflammation et implication des cellules gliales

alors que la recherche s’est longtemps concentrée sur les neurones, il devient évident que les cellules gliales (microglies, astrocytes et oligodendrocytes)[2] jouent aussi un rôle crucial dans la maladie d’alzheimer. les microglies et astrocytes sont des cellules essentielles pour l’homéostasie cérébrale, elles sont par exemple impliquées dans le métabolisme et l’élimination des déchets du cerveau. dans les stades tardifs de la maladie d’alzheimer, l’inflammation chronique du tissu cérébral causée par les lésions entraîne une activation des microglies et astrocytes, modifiant leur phénotype, leur morphologie et leurs fonctions. en particulier, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires augmente, aboutissant à un contexte de neuro-inflammation. l’étude du transcriptome des cellules gliales a montré d’importantes modifications de celui-ci dans la maladie d’alzheimer, à la fois dans des modèles animaux [16][17] et dans des cerveaux post-mortem [18]. de plus, de nombreux gènes associés à la maladie d’alzheimer (*apoe*, *trem2*, *spi1*, *bin1*) sont principalement exprimés par les microglies et/ou les astrocytes [19], soulignant l’importance des cellules gliales dans la maladie.

le rôle précis de ces cellules dans la maladie est cependant très complexe : certaines populations de cellules gliales semblent avoir un effet protecteur tandis que d’autres seraient néfastes, selon la progression de la pathologie. par exemple, les microglies exprimant *trem2* sont impliquées dans l’élimination des plaques amyloïdes [20], mais l’inhibition de *trem2* atténue la pathologie tau et la neurodégénérescence, suggérant alors un effet globalement délétère de ce gène [21]. une hypothèse est que ces microglies sont protectrices dans les premiers stades de la pathologie, mais changent progressivement de fonction avec leur activation chronique [22]. de même, le rôle des astrocytes activés, dits « réactifs », reste largement méconnu, bien que des travaux suggèrent leur participation à l’internalisation et la dégradation du peptide aβ, et à la

propagation intercellulaire de la protéine tau [23]. par ailleurs, des travaux montrent des échanges bidirectionnels de protéine tau entre neurones et astrocytes dans un modèle murin [24]. en effet, il ne faut pas oublier que les différents types cellulaires du cerveau interagissent entre eux de manière complexe et permanente. les astrocytes sont essentiels à l'activité des neurones, par exemple en régulant les synapses et en assurant l'approvisionnement des neurones en cholestérol. l'étude de leur implication est donc très pertinente dans la maladie d'alzheimer, pour laquelle une perturbation du métabolisme des lipides est un risque génétique. microglies et astrocytes dialoguent également : des études suggèrent que les microglies activées induisent la réactivité des astrocytes [25], et vice-versa [26], ce qui contribuerait à l'aggravation de la pathologie.

l'implication des cellules gliales dans la maladie d'alzheimer ainsi que dans les autres maladies neurodégénératives et le vieillissement reste à préciser. de manière intéressante, l'activation de la voie jak/stat dans les astrocytes réactifs semble néfaste dans la maladie d'alzheimer [27], mais protectrice dans la maladie de huntington (une autre maladie neurodégénérative) [28]. cela souligne la complexité des mécanismes, qui dépendent du contexte pathologique.

5.2. pathologie vasculaire et maladie d'alzheimer

la barrière hémato-encéphalique constitue une interface entre le cerveau et le sang. elle protège en particulier le cerveau de composés potentiellement nocifs provenant du sang. cette barrière est constituée de cellules endothéliales, de cellules musculaires lisses (péricytes au niveau des capillaires) et d'astrocytes. sa fonction de filtre est assurée par les jonctions serrées et adhérentes qui unissent les cellules endothéliales. des transporteurs spécifiques (glut1 pour le glucose par exemple) assurent le passage de nutriments du sang vers le cerveau [29]. d'autres transporteurs exportent des composés potentiellement toxiques et contribuent ainsi à leur élimination. par exemple le transporteur p-gp permet l'élimination du peptide aβ [30a].

dans la maladie d'alzheimer, ainsi que dans d'autres pathologies du cerveau, des études d'imagerie cérébrales montrent une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, causée par la détérioration des cellules endothéliales, des péricytes et des astrocytes, ce qui provoque des microhémorragies et l'infiltration de cellules immunitaires [31]. de manière intéressante, ces perturbations de la barrière hémato-encéphalique apparaissent souvent lorsque les troubles cognitifs sont encore légers et pourraient ainsi constituer un biomarqueur précoce de la maladie [32]. au niveau cellulaire, la maladie d'alzheimer se caractérise par une perturbation de l'expression des transporteurs des cellules endothéliales, avec une baisse d'expression des transporteurs d'export et une hausse de ceux d'import du peptide aβ [30b]. les autres barrières cerveau-périphérie comme les plexus choroïdes ou les méninges sont également importantes dans ces mécanismes d'élimination.

de plus, de nombreux patients atteints de la maladie d'alzheimer présentent également une angiopathie amyloïde cérébrale, c'est-à-dire l'accumulation de dépôts amyloïdes dans les vaisseaux cérébraux [33]. l'étude de la barrière hémato-encéphalique dans la maladie d'alzheimer a donc des enjeux importants, d'autant plus que les œdèmes et microhémorragies au niveau des vaisseaux cérébraux constituent les risques principaux

des immunothérapies anti-amyloïdes comme le lecanemab. de plus, ces effets secondaires affectant préférentiellement les homozygotes *apoe4*, il est nécessaire de mieux caractériser l'interaction d'apoe avec la barrière hémato-encéphalique

5.3. implication de l'immunité périphérique : exemple du rôle des lymphocytes t

alors que le cerveau a longtemps été considéré comme bénéficiant d'un privilège immunitaire, c'est-à-dire isolé des réponses du système immunitaire du reste du corps, il est admis aujourd'hui que des cellules immunitaires dialoguent activement avec le cerveau au niveau de niches immunitaires situées à l'interface entre cerveau et périphérie [34]. dans la maladie d'alzheimer, des travaux récents ont démontré une infiltration de lymphocytes t dans le cerveau des patients malades. alors que la présence de lymphocytes t $cd8^+$ clonaux dans le liquide céphalo-rachidien de patients avait été décrite [35], une étude utilisant des cellules humaines dérivées de cellules souches dans une puce microfluidique *in vitro* a montré que les lymphocytes $cd8^+$ infiltrent le compartiment cérébral et y interagissent avec les microglies, ce qui accélère la neurodégénérescence [36]. l'inhibition de cette interaction permet de limiter la mort neuronale. des résultats similaires ont été obtenus dans un modèle murin de pathologie tau de la maladie d'alzheimer [37]. mieux comprendre la communication entre les cellules immunitaires périphériques et le cerveau constitue donc une potentielle piste thérapeutique.

5.4. d'autres perturbations corrélées à la maladie d'alzheimer

en plus des exemples développés ci-dessus, de nombreux autres mécanismes sont associés à la maladie (figure 5).

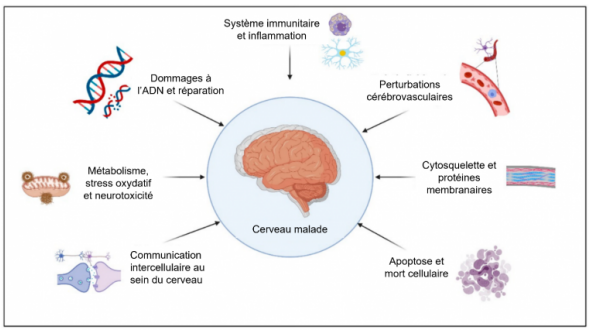

figure 5 - diversité des mécanismes impliqués dans la maladie d'alzheimer

auteur(s)/autrice(s) : lópez-ortiz et coll., 2021, traduit par ciana xu licence : cc-by-sa source : international journal of molecular sciences

les rôles des anomalies de l'endocytose et du trafic intracellulaire, du métabolisme des lipides, du microbiote, et des infections sont également explorés. par exemple, une étude de 2017 a montré une réduction de la biodiversité du microbiote intestinal des

patients souffrant de la maladie d'alzheimer, avec notamment une augmentation de l'abondance des *bacteroidota* (anciennement *bacteroidetes*) et une diminution de l'abondance des *bacillota* (anciennement *firmicutes*) [38]. si l'observation d'une telle corrélation ne suffit pas à démontrer la causalité, certains auteurs suggèrent qu'un état de dysbiose pourrait être à l'origine de la neuro-inflammation responsable de la maladie d'alzheimer [39]. de manière plus générale, différents micro-organismes pourraient causer un état d'inflammation du tissu cérébral auquel les cellules répondraient par la production de peptide β-amyloïde, qui présente des propriétés antimicrobiennes. selon cette conception, la production de peptide β-amyloïde ne serait donc que la conséquence de la réponse à des infections de micro-organismes [40].

6. enjeux majeurs : prise en compte de la diversité et de l'environnement

si les progrès dans la compréhension de la maladie suscitent évidemment de l'enthousiasme, il est essentiel de noter que les études génétiques et cliniques menées se sont concentrées sur des malades caucasiens. or, du fait de la diversité génétique existant au sein de l'espèce humaine, les mécanismes de la maladie varient. par exemple, l'allèle *apoe4*, qui augmente le risque dans les populations caucasiennes, semble avoir un impact moindre dans les populations afro-américaines et hispaniques, mais un effet exacerbé dans les populations japonaises [41]. étudier les mécanismes de la maladie d'alzheimer dans des populations diversifiées permettra de mieux cibler et traiter les malades.

il est également important de remarquer que 70 % des patients atteints de la maladie d'alzheimer sont des femmes. l'espérance de vie plus longue des femmes influence cette différence, mais d'autres facteurs comme la génétique, le système hormonal ou le mode de vie pourraient également y contribuer. de plus, les symptômes cliniques et la progression de la pathologie semblent différer entre hommes et femmes. par exemple, le déclin cognitif chez les femmes semble plus rapide que chez les hommes [42] ; une autre étude chez 1100 patients suggère que les femmes seraient plus atteintes par les symptômes dépressifs et les troubles du comportement que les hommes [43]. ces connaissances parcellaires sur les différences entre sexes témoignent de l'enjeu à prendre en compte cette variable dans la recherche sur le cerveau et de son vieillissement.

enfin, un enjeu essentiel de la recherche sur la maladie d'alzheimer est la prise en compte des facteurs environnementaux. de nombreuses études suggèrent une association entre le risque de développer la maladie et le mode de vie (activité sportive, alimentation, niveau d'éducation… [44]), mais également la pollution [45] (figure 6). ces études doivent cependant être approfondies pour permettre d'améliorer la prévention de la maladie, l'obstacle principal étant le manque de données. le développement de différentes biobanques contenant des informations sur le mode de vie permettrait de mieux comprendre la complexité de la maladie d'alzheimer.

figure 6 - douze facteurs de risque de démence

auteur(s)/autrice(s) : alzheimer's disease international licence : reproduit avec autorisation source : alzheimer's disease international

7. conclusion

la maladie d'alzheimer est une maladie complexe, seulement partiellement comprise malgré plus d'un siècle de recherche. face aux prévisions inquiétantes de l'augmentation du nombre de cas dans les décennies à venir, il est essentiel de poursuivre les efforts de recherche et de développer des modèles biologiques pertinents pour en étudier les mécanismes. dans une optique de prévention et de prise en charge personnalisée, il est également crucial de s'intéresser à l'impact du sexe, de l'origine géographique et des facteurs environnementaux sur le développement de la maladie.

CRÉDITS

AUTEUR(S)/AUTRICE(S)

ciana xu

élève au département de biologie de l'école normale supérieure (promotion 2021).

RELECTURE SCIENTIFIQUE

catherine malaplate

enseignante-chercheuse et biologiste hospitalier. elle a publié plusieurs articles sur les mécanismes impliqués dans les phases précoces de la maladie d'alzheimer et sur la place des facteurs de risque (vieillissement, nutrition) dans cette pathologie.

MISE EN LIGNE

pascal combemorel

agrégé de svt, il est le responsable éditorial du site planet-vie depuis septembre 2016.

LICENCE DU TEXTE DE L'ARTICLE

creative commons - attribution - pas d'utilisation commerciale

notes

1 les troubles neurocognitifs se manifestent par une altération des capacités cognitives se produisant au cours de la vie (autrement dit, cette altération n'est pas présente dès la naissance). cette détérioration des capacités cognitives se manifeste par des troubles de l'attention, des fonctions exécutives, de l'apprentissage et de la mémorisation, du langage, de la perception ou des activités motrices, ou encore de la cognition sociale. les troubles neurocognitifs peuvent apparaître dans différents contextes : maladie d'alzheimer, maladie de huntington, maladie de parkinson, maladies à prions, lésions cérébrales…

2 pour plus de précisions sur ces différentes cellules, voir la conférence les cellules du cerveau.

bibliographie

1 jahn, h. . (2013). memory loss in alzheimer s disease. *dialogues in clinical neuroscience*, *15*, 445–454. http://doi.org/10.31887/dcns.2013.15.4/hjahn (original work published 2026)

2 gold, c. a., & budson, a. e. (2008). memory loss in alzheimer's disease: implications for development of therapeutics. *expert review of neurotherapeutics*, *8*, 1879–1891. http://doi.org/10.1586/14737175.8.12.1879 (original work published 2026)

3 le problème de la démence n'est pas résolu. (2021). *organisation mondiale de la santé* . consulté à l'adresse https://www.who.int/fr/news/item/02-09-2021-world-failing-to-address-dementia-challenge (original work published 2026)

4 tcw, j. ., & goate, a. m. (2017). genetics of β-amyloid precursor protein in alzheimer s disease. *cold spring harbor perspectives in medicine*, *7*, a024539. http://doi.org/10.1101/cshperspect.a024539 (original work published 2026)

5 eimer, w. a., kumar, d. k. v., shanmugam, n. k. n., rodriguez, a. s., mitchell, t. ., washicosky, k. j., … moir, r. d. (2018). alzheimer's disease-associated β-amyloid is rapidly seeded by \textitherpesviridae to protect against brain infection. *neuron*, *99*, 56–63. http://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.06.030 (original work published 2026)

6 galanis, c. ., fellenz, m. ., becker, d. ., bold, c. ., lichtenthaler, s. f., müller, u. c., … vlachos, a. . (2021). amyloid-beta mediates homeostatic synaptic plasticity. *journal of neuroscience*, *41*, 5157–5172. http://doi.org/10.1523/jneurosci.1820-20.2021 (original work published 2026)

7 ballatore, c. ., lee, v. m.-y., & trojanowski, j. q. (2007). tau-mediated neurodegeneration in alzheimer s disease and related disorders. *nature reviews neuroscience*, *8*, 663–672. http://doi.org/10.1038/nrn2194 (original work published 2026)

8 a b tanzi, r. e. (2012). the genetics of alzheimer disease. *cold spring harbor perspectives in medicine*, *2*, a006296. http://doi.org/10.1101/cshperspect.a006296 (original work published 2026)

9 bellenguez, c. ., küçükali, f. ., jansen, i. e., kleineidam, l. ., moreno-grau, s. ., amin, n. ., … lambert, j.-c. . (2022). new insights into the genetic etiology of alzheimer's disease and related dementias. *nature genetics*, *54*, 412–436. http://doi.org/10.1038/s41588-022-01024-z (original work published 2026)

10 hardy, j. a., & higgins, g. a. (1992). alzheimer s disease: the amyloid cascade hypothesis. *science*, *256*, 184–185. http://doi.org/10.1126/science.1566067 (original work published 2026)

11 fortea, j. ., zaman, s. h., hartley, s. ., rafii, m. s., head, e. ., & carmona-iragui, m. . (2021). alzheimer s disease associated with down syndrome: a genetic form of dementia. *the lancet neurology*, *20*, 930–942. http://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00245-3 (original work published 2026)

12 a b karran, e. ., & de strooper, b. . (2022). the amyloid hypothesis in alzheimer disease: new insights from new therapeutics. *nature reviews drug discovery*, *21*, 306–318. http://doi.org/10.1038/s41573-022-00391-w (original work published 2026)

13 lecanemab approved for treatment of early alzheimer s disease. *alzheimer s disease and dementia*. consulté à l'adresse https://alz.org/alzheimers-dementia/treatments/lecanemab-leqembi

14 meeting highlights from the committee for medicinal products for human use (chmp) 22-25 july 2024. (2024). *european medicines agency*. consulté à l'adresse https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-22-25-july-2024 (original work published 2026)

15 leqembi recommended for treatment of early alzheimer's disease. (2024). *european medicines agency*. consulté à l'adresse https://www.ema.europa.eu/en/news/leqembi-recommended-treatment-early-alzheimers-disease (original work published 2026)

16 keren-shaul, h. ., spinrad, a. ., weiner, a. ., matcovitch-natan, o. ., dvir-szternfeld, r. ., ulland, t. k., … amit, i. . (2017). a unique microglia type associated with restricting development of alzheimer's disease. *cell*, *169*, 1276–1290. http://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.018 (original work published 2026)

17 mathys, h. ., adaikkan, c. ., gao, f. ., young, j. z., manet, e. ., hemberg, m. ., … tsai, l.-h. . (2017). temporal tracking of microglia activation in neurodegeneration at single-cell resolution. *cell reports*, *21*, 366–380. http://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.09.039 (original work published 2026)

18 mathys, h. ., davila-velderrain, j. ., peng, z. ., gao, f. ., mohammadi, s. ., young, j. z., … tsai, l.-h. . (2019). single-cell transcriptomic analysis of alzheimer's disease. *nature*, *570*, 332–337. http://doi.org/10.1038/s41586-019-1195-2 (original work published 2026)

19 de strooper, b. ., & karran, e. . (2016). the cellular phase of alzheimer's disease. *cell*, *164*, 603–615. http://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.056 (original work published 2026)

20 hansen, d. v., hanson, j. e., & sheng, m. . (2017). microglia in alzheimer's disease. *journal of cell biology*, *217*, 459–472. http://doi.org/10.1083/jcb.201709069 (original work published 2026)

21 leyns, c. e. g., ulrich, j. d., finn, m. b., stewart, f. r., koscal, l. j., serrano, j. r., … holtzman, d. m. (2017). trem2 deficiency attenuates neuroinflammation and protects against neurodegeneration in a mouse model of tauopathy. *proceedings of the national academy of sciences*, *114*, 11524–11529. http://doi.org/10.1073/pnas.1710311114 (original work published 2026)

22 onuska, k. m. (2020). the dual role of microglia in the progression of alzheimer s disease. *journal of neuroscience*, *40*, 1608–1610. http://doi.org/10.1523/jneurosci.2594-19.2020 (original work published 2026)

23 rodríguez-giraldo, m. ., gonzález-reyes, r. e., ramírez-guerrero, s. ., bonilla-trilleras, c. e., guardo-maya, s. ., & nava-mesa, m. o. (2022). astrocytes as a therapeutic target in alzheimer's disease–comprehensive review and recent developments. *international journal of molecular sciences*, *23*, 13630. http://doi.org/10.3390/ijms232113630 (original work published 2026)

24 de gérando, a. m., d'orange, m. ., augustin, e. ., joséphine, c. ., aurégan, g. ., gaudin-guérif, m. ., … cambon, k. . (2021). neuronal tau species transfer to astrocytes and induce their loss according to tau aggregation state. *brain*, *144*, 1167–1182. http://doi.org/10.1093/brain/awab011 (original work published 2026)

25 liddelow, s. a., guttenplan, k. a., clarke, l. e., bennett, f. c., bohlen, c. j., schirmer, l. ., … barres, b. a. (2017). neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *nature*, *541*, 481–487. http://doi.org/10.1038/nature21029 (original work published 2026)

26 lian, h. ., litvinchuk, a. ., chiang, a. c.-a., aithmitti, n. ., jankowsky, j. l., & zheng, h. . (2016). astrocyte-microglia cross talk through complement activation modulates amyloid pathology in mouse models of alzheimer s disease. *journal of neuroscience*, *36*, 577–589. http://doi.org/10.1523/jneurosci.2117-15.2016 (original work published 2026)

27 ceyzériat, k. ., ben haim, l. ., denizot, a. ., pommier, d. ., matos, m. ., guillemaud, o. ., … escartin, c. . (2018). modulation of astrocyte reactivity improves functional deficits in mouse models of alzheimer's disease. *acta neuropathologica communications*, *6*, 104. http://doi.org/10.1186/s40478-018-0606-1 (original work published 2026)

28 abjean, l. ., ben haim, l. ., riquelme-perez, m. ., gipchtein, p. ., derbois, c. ., palomares, m.-a. ., … escartin, c. . (2023). reactive astrocytes promote proteostasis in huntington's disease through the jak2-stat3 pathway. *brain*, *146*, 149–166. http://doi.org/10.1093/brain/awac068 (original work published 2026)

29 profaci, c. p., munji, r. n., pulido, r. s., & daneman, r. . (2020). the blood–brain barrier in health and disease: important unanswered questions. *journal of experimental medicine*, *217*, e20190062. http://doi.org/10.1084/jem.20190062 (original work published 2026)

30 a b deane, r. ., bell, r. ., sagare, a. ., & zlokovic, b. . (2009). clearance of amyloid-β peptide across the blood-brain barrier: implication for therapies in alzheimers disease. *cns \& neurological disorders - drug targets*, *8*, 16–30. http://doi.org/10.2174/187152709787601867 (original work published 2026)

31 knox, e. g., aburto, m. r., clarke, g. ., cryan, j. f., & o'driscoll, c. m. (2022). the blood-brain barrier in aging and neurodegeneration. *molecular psychiatry*, *27*, 2659–2673. http://doi.org/10.1038/s41380-022-01511-z (original work published 2026)

32 nation, d. a., sweeney, m. d., montagne, a. ., sagare, a. p., d'orazio, l. m., pachicano, m. ., … zlokovic, b. v. (2019). blood–brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction. *nature medicine*, *25*, 270–276. http://doi.org/10.1038/s41591-018-0297-y (original work published 2026)

33 brenowitz, w. d., nelson, p. t., besser, l. m., heller, k. b., & kukull, w. a. (2015). cerebral amyloid angiopathy and its co-occurrence with alzheimer s disease and other cerebrovascular neuropathologic changes. *neurobiology of aging*, *36*, 2702–2708. http://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.06.028 (original work published 2026)

34 castellani, g. ., croese, t. ., ramos, j. m. p., & schwartz, m. . (2023). transforming the understanding of brain immunity. *science*, *380*, eabo7649. http://doi.org/10.1126/science.abo7649 (original work published 2026)

35 gate, d. ., saligrama, n. ., leventhal, o. ., yang, a. c., unger, m. s., middeldorp, j. ., … wyss-coray, t. . (2020). clonally expanded cd8 t cells patrol the cerebrospinal fluid in alzheimer's disease. *nature*, *577*, 399–404. http://doi.org/10.1038/s41586-019-1895-7 (original work published 2026)

36 jorfi, m. ., park, j. ., hall, c. k., lin, c.-c. j., chen, m. ., von maydell, d. ., … tanzi, r. e. (2023). infiltrating cd8+ t cells exacerbate alzheimer's disease pathology in a 3d human neuroimmune axis model. *nature neuroscience*, *26*, 1489–1504. http://doi.org/10.1038/s41593-023-01415-3 (original work published 2026)

37 chen, x. ., firulyova, m. ., manis, m. ., herz, j. ., smirnov, i. ., aladyeva, e. ., … holtzman, d. m. (2023). microglia-mediated t cell infiltration drives neurodegeneration in tauopathy. *nature*, *615*, 668–677. http://doi.org/10.1038/s41586-023-05788-0 (original work published 2026)

38 vogt, n. m., kerby, r. l., dill-mcfarland, k. a., harding, s. j., merluzzi, a. p., johnson, s. c., … rey, f. e. (2017). gut microbiome alterations in alzheimer's disease. *scientific reports*, *7*, 13537. http://doi.org/10.1038/s41598-017-13601-y (original work published 2026)

39 sochocka, m. ., donskow-łysoniewska, k. ., diniz, b. s., kurpas, d. ., brzozowska, e. ., & leszek, j. . (2019). the gut microbiome alterations and inflammation-driven pathogenesis of alzheimer's disease—a critical review. *molecular neurobiology*, *56*, 1841–1851. http://doi.org/10.1007/s12035-018-1188-4 (original work published 2026)

40 vojtechova, i. ., machacek, t. ., kristofikova, z. ., stuchlik, a. ., & petrasek, t. . (2022). infectious origin of alzheimer's disease: amyloid beta as a component of brain antimicrobial immunity. *plos pathogens*, *18*, e1010929. http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010929 (original work published 2026)

41 farrer, l. a., cupples, a. ., haines, j. l., hyman, b. ., kukull, w. a., mayeux, r. ., … van duijn, c. m. (1997). effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein e genotype and alzheimer disease: a meta-analysis. *jama*, *278*, 1349–1356. http://doi.org/10.1001/jama.1997.03550160069041 (original work published 2026)

42 ferretti, m. t., iulita, m. f., cavedo, e. ., chiesa, p. a., dimech, a. s., chadha, a. s., … hampel, h. . (2018). sex differences in alzheimer disease — the gateway to precision medicine. *nature reviews neurology*, *14*, 457–469. http://doi.org/10.1038/s41582-018-0032-9 (original work published 2026)

43 hollingworth, p. ., hamshere, m. l., moskvina, v. ., dowzell, k. ., moore, p. j., foy, c. ., … williams, j. . (2006). four components describe behavioral symptoms in 1,120 individuals with late-onset alzheimer s disease. *journal of the american geriatrics society*, *54*, 1348–1354. http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00854.x

44 dhana, k. ., evans, d. a., rajan, k. b., bennett, d. a., & morris, m. c. (2020). healthy lifestyle and the risk of alzheimer dementia. *neurology*, *95*, e374—e383. http://doi.org/10.1212/wnl.0000000000009816 (original work published 2026)

45 shi, l. ., steenland, k. ., li, h. ., liu, p. ., zhang, y. ., lyles, r. h., … schwartz, j. . (2021). a national cohort study (2000–2018) of long-term air pollution exposure and incident dementia in older adults in the united states. *nature communications*, *12*, 6754. http://doi.org/10.1038/s41467-021-27049-2 (original work published 2026)