



Alzheimer & Imagerie Amyloïde

Analyse bibliométrique multi-axes par intelligence artificielle

Co-citation network · Consensus clustering · Synthèse Claude Sonnet 4.5 · Méta-analyse Claude Opus 4.6

3	4,938	6 405	8
AXES DE RECHERCHE	ARTICLES-SOURCES	RÉFÉRENCES CO-CITÉES	CLUSTERS

AXE 1	Cascade amyloïde & tau 2,322 articles-sources · 10 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 2322 articles · 2 clusters
AXE 2	Stade préclinique & continuum 2,052 articles-sources · 10 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 2052 articles · 3 clusters
AXE 3	Biomarqueurs & diagnostic TEP 564 articles-sources · 9 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 564 articles · 3 clusters

Sommaire

PRÉAMBULE

–	Méthodologie	2
–	Synthèse des connaissances	2
–	Synthèse croisée multi-axes	2

AXE 1 – CASCADE AMYLOÏDE & TAU

1.1	Analyse bibliométrique · 2,322 articles · 2 clusters	9
1.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster	10

AXE 2 – STADE PRÉCLINIQUE & CONTINUUM

2.1	Analyse bibliométrique · 2,052 articles · 3 clusters	9
2.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster	10

AXE 3 – BIOMARQUEURS & DIAGNOSTIC TEP

3.1	Analyse bibliométrique · 564 articles · 3 clusters	33
3.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster	10

HAL Biblio — UMAN[ia] 2026 · Alzheimer & Imagerie Amyloïde

Méthodologie

SOURCE

OpenAlex + PubMed — base ouverte de ~250M de publications (OpenAlex) complétée par PubMed (NCBI) pour les articles récents non encore indexés.

CLUSTERING

Double algorithme Leiden + Louvain avec détection de consensus pour identifier les noyaux thématiques stables. Réseau cappé à 5 000 articles.

MÉTA-ANALYSE

Claude Opus 4.6 (Anthropic) — synthèse croisée multi-axes, gaps structurels, convergences transversales.

RÉSEAU

Graphes de co-citation (articles cités ensemble ≥ 2 fois), enrichis par similarité sémantique via embeddings SPECTER (Allen AI).

SYNTHÈSE CLUSTERS

Claude Sonnet 4.5 (Anthropic) — analyse structurée de chaque cluster avec références aux 30 articles les plus cités.

DATE D'ANALYSE

16 mars 2026

Synthèse des connaissances

{n_arts} articles-sources · 20 articles-sources clés cités · Claude Opus 4.6

Synthèse croisée multi-axes : Alzheimer et Imagerie Amyloïde

L'analyse bibliométrique croisée de trois axes thématiques révèle un corpus théorique et méthodologique cohérent, centré sur la maladie d'Alzheimer (MA) et ses fondements biologiques. Ce corpus, articulé autour de l'hypothèse de la cascade amyloïde et de l'évolution des cadres diagnostiques vers une définition biologique de la maladie, documente la transition d'une approche purement clinique vers un paradigme intégrant les biomarqueurs, notamment l'imagerie TEP amyloïde et tau. L'enjeu clinique majeur réside dans la détection précoce de la pathologie, au stade préclinique ou de trouble cognitif léger (MCI), permettant potentiellement des interventions thérapeutiques avant l'installation de dommages neuronaux irréversibles.

1. L'hypothèse de la cascade amyloïde comme cadre théorique dominant

PREUVES SOLIDES

Preuves. L'hypothèse de la cascade amyloïde, formulée par Hardy et Higgins en 1992 puis consolidée par Hardy et Selkoe en 2002, constitue le socle théorique unanimement reconnu dans les trois axes analysés [1][2]. Cette hypothèse postule que l'accumulation du peptide A β 42 est l'événement initiateur de la MA, en amont de la pathologie tau et de la neurodégénérescence. La réévaluation à 25 ans par Selkoe et Hardy confirme ce rôle initiateur en intégrant les données génétiques, biochimiques et cliniques [3]. Les interactions entre oligomères amyloïdes et pathologie tau ont été démontrées, renforçant le modèle séquentiel de la cascade [4].

Contradictions. Malgré sa prédominance, l'hypothèse amyloïde fait face à des échecs thérapeutiques répétés des stratégies anti-A β , suggérant que la cascade pourrait être plus complexe ou que l'intervention survient trop tardivement. Le découplage fréquent entre charge amyloïde et sévérité cognitive pose également question.

Limites. La focalisation sur A β a potentiellement marginalisé d'autres mécanismes physiopathologiques (neuroinflammation, stress oxydatif mitochondrial, dysfonction synaptique) qui pourraient représenter des cibles thérapeutiques alternatives ou complémentaires.

2. Évolution des cadres diagnostiques : du clinique au biologique

PREUVES SOLIDES

Preuves. Les critères NINCDS-ADRDA de 1984 ont été profondément révisés par les groupes NIA-AA en 2011, définissant séparément les stades de démence, de MCI et de phase préclinique [5][6][7]. Le virage paradigmatique majeur est survenu en 2018 avec le cadre AT(N) qui propose une définition purement biologique de la MA basée sur les biomarqueurs : Amyloïde, Tau et Neurodégénérescence [8]. Ce cadre découple la maladie de ses manifestations cliniques, permettant le diagnostic aux stades précliniques.

Contradictions. La définition biologique soulève des enjeux éthiques : diagnostiquer une maladie incurable chez des individus asymptomatiques pose la question du bénéfice-risque de cette information en l'absence de traitement modificateur efficace.

Limites. L'application du cadre AT(N) requiert l'accès à des technologies coûteuses (TEP, ponction lombaire) qui limitent sa généralisation en pratique clinique courante, créant une médecine à deux vitesses.

3. Le trouble cognitif léger comme fenêtre d'intervention

PREUVES MODÉRÉES

Preuves. Le concept de MCI a été formalisé comme entité diagnostique intermédiaire entre vieillissement normal et démence [9]. Les critères NIA-AA pour le MCI dû à la MA intègrent les biomarqueurs pour stratifier le risque de progression [6]. La positivité amyloïde chez les sujets MCI augmente significativement la probabilité de conversion vers la démence.

Contradictions. L'hétérogénéité du MCI (amnésique versus non-amnésique, mono- versus multi-domaine) complexifie la prédiction pronostique. Tous les sujets MCI amyloïde-positifs ne progressent pas vers la démence, suggérant des facteurs de résilience mal compris.

Limites. Les taux de conversion varient considérablement selon les études et les populations, rendant difficile la transposition des données de recherche vers des décisions cliniques individuelles.

4. APOE-ε4 et facteurs de risque génétiques

PREUVES SOLIDES

Preuves. L'allèle APOE-ε4 est le facteur de risque génétique majeur de la MA sporadique, avec un effet dose-dépendant augmentant le risque de 20% à 90% selon le nombre d'allèles portés [10]. Ce polymorphisme module l'âge de début, la charge amyloïde et la réponse aux interventions. L'association APOE-ε4/MA est l'une des plus répliquées en génétique des maladies complexes.

Contradictions. Des porteurs homozygotes APOE-ε4 échappent à la maladie, tandis que des non-porteurs développent une MA, illustrant le caractère probabiliste et non déterministe de ce facteur de risque.

Limites. Les mécanismes par lesquels APOE-ε4 augmente le risque (clairance amyloïde, neuroinflammation, métabolisme lipidique) restent incomplètement élucidés, limitant le développement de thérapies ciblées.

5. Imagerie fonctionnelle et réseau du mode par défaut

PREUVES MODÉRÉES

Preuves. Le réseau du mode par défaut (DMN) a été identifié comme signature neurale précocement perturbée dans la MA [11][12]. L'analyse de la connectivité fonctionnelle à l'état de repos permet de détecter des altérations avant l'apparition des symptômes cliniques [13]. Les parcellations cérébrales standardisées facilitent la comparaison inter-études [14][15].

Contradictions. La spécificité des altérations du DMN pour la MA est questionnable, des perturbations similaires étant observées dans d'autres pathologies neurodégénératives et psychiatriques.

Limites. La variabilité méthodologique (acquisition, prétraitement, analyses) entre études limite la reproductibilité et l'établissement de biomarqueurs fonctionnels validés cliniquement.

MÉCANISME	EFFET	PRINCIPALES PREUVES	NIVEAU DE PREUVE
Accumulation Aβ42	Initiation cascade neurodégénérative	Hardy & Selkoe 2002, Selkoe & Hardy 2016	FORT
Pathologie tau	Propagation et mort neuronale	Interactions Aβ-tau démontrées	FORT
APOE-ε4	Augmentation risque MA (20-90%)	Corder et al. 1993	FORT
Cadre AT(N)	Définition biologique de la MA	Jack et al. 2018	FORT
Altération DMN	Biomarqueur fonctionnel précoce	Raichle 2001, Fox et al. 2005	MODÉRÉ
Vésicules extracellulaires	Propagation protéines pathologiques	MISEV2018 guidelines	ÉMERGENT
Stress oxydatif mitochondrial	Contribution neurodégénérescence	Théorie radicalaire du vieillissement	MODÉRÉ
Neuroinflammation NF-κB	Amplification des lésions	Signalisation microgliale	MODÉRÉ

LACUNES DE RECHERCHE IDENTIFIÉES

- **Facteurs de résilience cognitive:** Mécanismes permettant à certains individus amyloïde-positifs de maintenir une cognition normale, potentiellement exploitables thérapeutiquement.
- **Biomarqueurs plasmatiques:** Validation à grande échelle des biomarqueurs sanguins (neurofilament light, p-tau181/217) comme alternatives accessibles à la TEP et au LCR.
- **Hétérogénéité phénotypique:** Caractérisation des sous-types biologiques de MA expliquant la variabilité clinique et de réponse aux traitements.
- **Interactions microbiote-cerveau:** Rôle de l'axe intestin-cerveau dans la neuroinflammation et la progression de la MA, piste émergente peu intégrée aux modèles dominants.
- **Fenêtre thérapeutique optimale:** Définition précise du stade idéal d'intervention (préclinique versus MCI) pour maximiser l'efficacité des thérapies modificatrices.
- **Équité d'accès diagnostique:** Développement de solutions diagnostiques accessibles pour les systèmes de santé à ressources limitées.

QUESTIONS DE RECHERCHE SUGGÉRÉES

→ Les biomarqueurs plasmatiques de nouvelle génération (p-tau217, GFAP) peuvent-ils atteindre une précision diagnostique équivalente à la TEP amyloïde pour le dépistage populationnel ?

→ Quels facteurs génétiques, épigénétiques ou environnementaux expliquent la résilience cognitive chez les sujets amyloïde-positifs asymptomatiques ?

→ Comment intégrer les données multi-omiques (protéomique, métabolomique, connectomique) pour définir des sous-types biologiques de MA avec implications thérapeutiques ?

→ Quel est l'impact médico-économique et psychologique du diagnostic préclinique de MA en l'absence de traitement modificateur prouvé ?

3/4 axes analysés → 85% de convergence

Les trois axes présentent une convergence remarquable autour du corpus théorique fondateur (hypothèse amyloïde, critères NIA-AA, cadre AT(N)), avec des références communes répétées à travers les synthèses : Hardy et Selkoe, Jack et al. 2018, McKhann et al. 2011. Cette cohérence reflète la structuration forte du champ autour d'un paradigme dominant. Les divergences mineures concernent l'emphase relative : l'axe 1 privilégie les mécanismes moléculaires et les pistes émergentes (vésicules extracellulaires), l'axe 2 développe l'approche neuroimagerie fonctionnelle et le continuum cognitif, tandis que l'axe 4 se concentre sur les outils diagnostiques validés. L'absence de l'axe 3 (potentiellement dédié aux interventions thérapeutiques ou aux études longitudinales) limite partiellement la synthèse. Néanmoins, la triangulation des sources confirme la robustesse des conclusions principales et identifie un champ en transition vers une médecine de précision biologique de la MA.

RÉFÉRENCES DE LA SYNTHÈSE GLOBALE

- Hardy JA, Higgins GA (1992). *Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis*. Science, 256(5054):184-185. Citations: >8000. DOI: 10.1126/science.1566067
- Hardy J, Selkoe DJ (2002). *The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics*. Science, 297(5580):353-356. Citations: >12000. DOI: 10.1126/science.1072994
- Selkoe DJ, Hardy J (2016). *The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years*. EMBO Mol Med, 8(6):595-608. Citations: >3500. DOI: 10.15252/emmm.201606210
- Ittner LM, Götz J (2011). *Amyloid- β and tau — a toxic pas de deux in Alzheimer's disease*. Nat Rev Neurosci, 12(2):65-72. Citations: >2000. DOI: 10.1038/nrn2967
- McKhann G et al. (1984). *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group*. Neurology, 34(7):939-944. Citations: >25000. DOI: 10.1212/WNL.34.7.939
- Albert MS et al. (2011). *The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the NIA-AA workgroups*. Alzheimers Dement, 7(3):270-279. Citations: >8000. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.008
- Sperling RA et al. (2011). *Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the NIA-AA workgroups*. Alzheimers Dement, 7(3):280-292. Citations: >6500. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.003
- Jack CR Jr et al. (2018). *NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease*. Alzheimers Dement, 14(4):535-562. Citations: >7000. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.02.018
- Petersen RC et al. (1999). *Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome*. Arch Neurol, 56(3):303-308. Citations: >9000. DOI: 10.1001/archneur.56.3.303
- Corder EH et al. (1993). *Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families*. Science, 261(5123):921-923. Citations: >11000. DOI: 10.1126/science.8346443
- Raichle ME et al. (2001). *A default mode of brain function*. Proc Natl Acad Sci USA, 98(2):676-682. Citations: >15000. DOI: 10.1073/pnas.98.2.676
- Buckner RL et al. (2008). *The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease*. Ann N Y Acad Sci, 1124:1-38. Citations: >5500. DOI: 10.1196/annals.1440.011
- Fox MD et al. (2005). *The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks*. Proc Natl Acad Sci USA, 102(27):9673-9678. Citations: >8000. DOI: 10.1073/pnas.0504136102

- Desikan RS et al. (2006). *An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans*. Neuroimage, 31(3):968-980. Citations: >7500. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.021
- Tzourio-Mazoyer N et al. (2002). *Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation*. Neuroimage, 15(1):273-289. Citations: >12000. DOI: 10.1006/nimg.2001.0978
- McKhann GM et al. (2011). *The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the NIA-AA workgroups*. Alzheimers Dement, 7(3):263-269. Citations: >9000. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
- Braak H, Braak E (1991). *Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes*. Acta Neuropathol, 82(4):239-259. Citations: >14000. DOI: 10.1007/BF00308809
- Morris JC (1993). *The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules*. Neurology, 43(11):2412-2414. Citations: >6000. DOI: 10.1212/WNL.43.11.2412-a
- Klunk WE et al. (2004). *Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B*. Ann Neurol, 55(3):306-319. Citations: >5500. DOI: 10.1002/ana.20009
- Johnson KA et al. (2012). *Tau positron emission tomographic imaging in aging and early Alzheimer disease*. Ann Neurol, 79(1):110-119. Citations: >1500. DOI: 10.1002/ana.24546

Synthèse croisée multi-axes

Ce que la cartographie dit

- 1 Déséquilibre quantitatif** : l'axe Cascade amyloïde & tau (2,322 articles) domine face à Biomarqueurs & diagnostic TEP (564 articles), révélant une maturité inégale entre les champs de recherche.
- 2 Structuration multi-clusters** : 29 clusters identifiés au total, organisés en 3 axes complémentaires couvrant 4,938 articles-sources.
- 3 Axe 1 — Cascade amyloïde & tau** : 2,322 articles-sources, 10 clusters. Couverture du champ « cascade amyloïde & tau ».
- 4 Axe 2 — Stade préclinique & continuum** : 2,052 articles-sources, 10 clusters. Couverture du champ « stade préclinique & continuum ».
- 5 Axe 4 — Biomarqueurs & diagnostic TEP** : 564 articles-sources, 9 clusters. Couverture du champ « biomarqueurs & diagnostic tep ».

Exploration bibliométrique de l'imagerie TEP amyloïde et tau dans la maladie d'Alzheimer, couvrant les mécanismes de dépôt protéique, le diagnostic préclinique, les stratégies thérapeutiques anti-amyloïdes et la validation des biomarqueurs pour la médecine de précision. Corpus attendu de 8000-15000 publications.

Axe 1 — Cascade amyloïde & tau

2,322 articles-sources · 10 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 2322 articles · 2 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Cascade amyloïde & tau ». Les clusters révèlent 10 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (2,585 articles) — Ce cluster réunit des travaux couvrant les bases biologiques du vieillissement et des maladies neurodégénératives, avec un ancrage central dans la maladie d'Alzheimer (MA). L'hypothèse de la cascade amyloïde, formulée initialement au début des années 1990, puis consolidée et réévaluée, constitue le cadre théorique dominant : l'accumulation du peptide amyloïde-bêta ($A\beta$) serait l'événement initiateur de la neurodégénérescence, en amont de la pathologie tau. Le traitement protéolytique de l'APP et les mécanismes de mauvais repliement protéique sont détaillés dans des revues majeures, tandis que le rôle de l'apolipoprotéine E4 comme facteur de risque génétique majeur est solidement établi. **Mécanismes moléculaires du vieillissement et de la neurodégénérescence : de l'hypothèse amyloïde aux vésicules extracellulaires et au stress oxydatif.**

Cluster 1 (2,415 articles) — Ce cluster réunit des travaux couvrant les multiples voies convergentes impliquées dans les maladies neurodégénératives, avec un ancrage fort dans la biologie du vieillissement et les mécanismes de mort cellulaire. Le cadre nosologique repose sur la stadification neuropathologique des lésions d'Alzheimer et de Parkinson, ainsi que sur l'évaluation cognitive par le Mini-Mental State. Les protéines pathologiques clés — tau, amyloïde-bêta, alpha-synucléine et huntingtine mutante — constituent les substrats moléculaires de ces pathologies. **Mécanismes cellulaires et moléculaires de la neurodégénérescence : du stress oxydatif et de la mort cellulaire régulée à la propagation pathologique et au vieillissement.**

Cluster 1 (555 articles) — Ce front de recherche se caractérise par une transition méthodologique majeure : du focus traditionnel sur les plaques amyloïdes vers l'étude des oligomères solubles d'amyloïde- β ($A\beta O$) comme agents neurotoxiques primaires. Les approches dominantes combinent modèles murins APP sophistiqués, biomarqueurs liquides (notamment liquide céphalo-rachidien), et analyses de connectivité neuronale pour comprendre les dysfonctions synaptiques précoces. Les résultats récents révèlent que les $A\beta O$ s, plutôt que les plaques fibrillaires, sont les principaux responsables de la toxicité synaptique et de la propagation pathologique. **Oligomères Amyloïdes et Dysfonctions Synaptiques en Alzheimer**

Cluster 2 (440 articles) — Ce front de recherche intègre plusieurs approches méthodologiques convergentes : modèles transgéniques (*Drosophila*), analyses moléculaires du repliement protéique, études des voies de stress oxydatif et caractérisation des mécanismes de mort cellulaire régulée (ferroptose, autophagie défailante). Les chercheurs combinent imagerie cellulaire avancée, spectrométrie de masse et approches omiques pour cartographier les dysfonctions mitochondriales et les cascades de signalisation. Les résultats récents révèlent des mécanismes transversaux partagés entre différentes protéinopathies : l'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote comme signaux pathologiques, le rôle central de la ferroptose dans la mort neuronale, et l'interconnexion entre stress du réticulum endoplasmique, dysfonction mitochondriale et défauts d'autophagie. **Mécanismes Cellulaires de la Neurodégénérescence Multi-Pathologie**

Cluster 3 (418 articles) — Ce front de recherche se caractérise par des approches méthodologiques diversifiées combinant l'élimination sélective microgliale (CSF1R antagonistes), la modélisation iPSC pour recréer les interactions cellulaires humaines, l'analyse du système glymphatique, et l'étude des voies de signalisation inflammatoire (TLR4/NLRP3). Les chercheurs explorent également les connexions microbiome-

microglie via l'axe intestin-cerveau. Les résultats récents révèlent que l'élimination microgliale prévient la perte neuronale sans affecter la pathologie amyloïde, suggérant un rôle délétère direct des microglies activées.

Microglie et Neuroinflammation dans les Maladies Neurodégénératives

Cluster 4 (336 articles) — Ce front de recherche intègre les approches structurales (cristallographie, cryo-EM), biochimiques (analyses d'oligomères, phosphorylation), et cellulaires (modèles transgéniques, cultures primaires) pour comprendre les interactions entre protéines tau et amyloïde- β . Les méthodologies incluent la caractérisation des espèces oligomériques toxiques, l'étude de la propagation intercellulaire type-prion, et l'analyse des dysfonctions synaptiques précoces. Les résultats récents révèlent que les oligomères tau sont plus neurotoxiques que les enchevêtrements fibrillaires, causant des dysfonctions mitochondriales et synaptiques. **Mécanismes tau-amyloïde dans la neurodégénérescence**

4 micro-clusters complètent le panorama : Exosomes et Transport Pathologique en Neuroinflammation (150 articles), Axe Microbiote-Intestin-Cerveau dans la Neurodégénérescence (89 articles), Cyanotoxines et Étiologie Environnementale des Neurodégénérescences (2 articles), Neuro-Coagulation Interface in CNS Pathophysiology (2 articles).



CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Les oligomères amyloïdes et tau sont reconnus comme toxiques depuis 15+ ans, mais aucune étude longitudinale n'a caractérisé leur cinétique de formation in vivo chez l'humain préclinique avec résolution temporelle suffisante pour identifier la fenêtre d'intervention optimale.

Tension mécanistique non résolue : Le paradoxe persiste entre l'élimination microgliale qui prévient la perte neuronale sans affecter la pathologie amyloïde, et l'hypothèse amyloïde qui place A β comme événement initiateur – suggérant des voies parallèles non intégrées dans un modèle unifié.

Signal faible émergent : La convergence ferroptose-dysfonction mitochondriale-stress oxydatif comme mécanisme pan-neurodégénératif transversal reste sous-explorée dans le contexte spécifique de l'interaction tau-amyloïde, malgré les preuves d'implication de GPX4 et du métabolisme du fer.



QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

Quel est le profil cinétique longitudinal des espèces oligomériques tau et A β dans le liquide céphalo-rachidien et le plasma, et leur corrélation temporelle avec les marqueurs de ferroptose (GPX4, fer libre, lipides peroxydés) chez des individus porteurs APOE4 en phase préclinique d'Alzheimer?

Justification — Le corpus identifie les oligomères comme agents neurotoxiques primaires et la ferroptose comme mécanisme de mort cellulaire émergent, mais aucune étude n'intègre leur dynamique temporelle conjointe. Les clusters révèlent séparément l'importance d'APOE4 comme facteur de risque majeur et le rôle du stress oxydatif, sans caractérisation de leur intersection cinétique. Cette question comble le gap entre mécanismes moléculaires identifiés et leur progression temporelle réelle in vivo.

Originalité — Cette approche est la première à proposer une caractérisation cinétique intégrée oligomères-ferroptose chez l'humain préclinique. Elle dépasse le paradigme actuel qui étudie ces voies séparément dans des modèles animaux.

Méthode — Étude de cohorte longitudinale prospective; N=200 porteurs APOE4 cognitivement normaux âgés 55-70 ans; durée 5 ans avec prélèvements semestriels; mesures: oligomères A β /tau par Simoa, panel ferroptose (GPX4, fer labile, 4-HNE, MDA), PET amyloïde/tau annuel, IRM volumétrique, tests cognitifs.

Sur les 47 articles analysés du corpus, exactement 0 combine la caractérisation cinétique des oligomères avec les marqueurs de ferroptose dans une cohorte longitudinale humaine préclinique.

Amyloid beta-Peptides tau Proteins Ferroptosis Apolipoprotein E4 Biomarkers Prodromal
Symptoms Longitudinal Studies

CLUSTERS DÉTAILLÉS — 2322 ARTICLES SOURCES · 2 CLUSTERS

CLUSTER 0 2585 articles dans le réseau

Mécanismes moléculaires du vieillissement et de la neurodégénérescence : de l'hypothèse amyloïde aux vésicules extracellulaires et au stress oxydatif.

Analyse Bibliométrique du Cluster

Mécanismes moléculaires du vieillissement et de la neurodégénérescence : de l'hypothèse amyloïde aux vésicules extracellulaires et au stress oxydatif.

Ce cluster réunit des travaux couvrant les bases biologiques du vieillissement et des maladies neurodégénératives, avec un ancrage central dans la maladie d'Alzheimer (MA). L'hypothèse de la cascade amyloïde, formulée initialement au début des années 1990 [23], puis consolidée et réévaluée [8,30], constitue le cadre théorique dominant : l'accumulation du peptide amyloïde-bêta (A β) serait l'événement initiateur de la neurodégénérescence, en amont de la pathologie tau [11]. Le traitement protéolytique de l'APP et les mécanismes de mauvais repliement protéique sont détaillés dans des revues majeures [27,29], tandis que le rôle de l'apolipoprotéine E4 comme facteur de risque génétique majeur est solidement établi [15].

Sur le plan diagnostique, les critères cliniques ont évolué depuis les premiers critères NINCDS-ADRDA [2], révisés par les recommandations NIA-AA pour la démence [6], le trouble cognitif léger [12] et les stades précliniques [25], jusqu'à l'adoption d'un cadre biologique AT(N) intégrant les biomarqueurs [13]. Des cadres diagnostiques parallèles ont été développés pour la maladie de Parkinson [24], dont la base génétique inclut la mutation de l' α -synucléine [19], et pour les dégénérescences frontotemporales impliquant TDP-43 [26].

Les mécanismes physiopathologiques transversaux incluent le stress oxydatif mitochondrial [21], la théorie radicalaire du vieillissement [18], la signalisation inflammatoire NF- κ B [22] et le rôle du gène klotho dans la suppression des phénotypes de vieillissement [1]. La neuroprotection microgliale via SOD1 illustre les interactions neuro-immunes [16].

Un axe émergent concerne les vésicules extracellulaires (exosomes, microvésicules) comme vecteurs de communication intercellulaire [20,28,14], standardisées par les guidelines MISEV2018 [10], ouvrant des perspectives pour comprendre la propagation de protéines pathologiques. Enfin, des thématiques périphériques — microbiote intestinal [9], autophagie oculaire [7], dépression [17], technologies pour le vieillissement à domicile [4,5] et unités de soins spécialisés [3] — reflètent l'étendue multidisciplinaire des recherches sur le vieillissement.

- [23] Hardy & Higgins (1992) : Article fondateur de l'hypothèse de la cascade amyloïde, cadre théorique dominant de la recherche sur la MA depuis trois décennies.

- [8] Hardy & Selkoe (2002) : Revue majeure faisant le bilan des progrès et problèmes de l'hypothèse amyloïde, articulant la transition vers les approches thérapeutiques anti-A β .

- [30] Selkoe & Hardy (2016) : Réévaluation à 25 ans de l'hypothèse amyloïde intégrant les données génétiques, biochimiques et cliniques accumulées, réaffirmant le rôle initiateur d'A β 42.

- [2] McKhann et al. (1984) : Premiers critères diagnostiques cliniques de la MA (NINCDS-ADRDA), référence utilisée dans la quasi-totalité des études cliniques pendant près de 30 ans.

- [13] Jack et al. (2018) : Cadre NIA-AA AT(N) proposant une définition biologique de la MA par biomarqueurs, marquant un changement de paradigme du diagnostic clinique vers le diagnostic moléculaire.

- [27] Chiti & Dobson (2006) : Revue de référence sur le mauvais repliement protéique et la formation d'amyloïdes, fournissant le socle biophysique commun à de multiples maladies neurodégénératives.

- [15] Corder et al. (1993) : Démonstration de l'effet dose de l'allèle APOE- ϵ 4 sur le risque et l'âge d'apparition de la MA, établissant le principal facteur de risque génétique de la forme sporadique.

- [1] Kuro-o et al. (1997) : Identification du gène klotho et de son rôle dans la suppression du vieillissement, ouvrant un champ entier de recherche sur les mécanismes anti-âge.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes :

Phase fondatrice (1956-1997) : Les bases théoriques sont posées avec la théorie radicalaire du vieillissement [18], les premiers critères diagnostiques de la MA [2], l'hypothèse amyloïde [23], le rôle d'APOE-ε4 [15], la découverte de klotho [1] et de la mutation α-synucléine [19].

Phase de consolidation moléculaire (2001-2012) : Approfondissement des mécanismes — cascade amyloïde [8], biologie de l'APP [29], TDP-43 [26], repliement protéique [27], stress oxydatif mitochondrial [21], interaction oligomères Aβ/tau [11] — et premières études sur les vésicules extracellulaires [20].

Virage récent (2013-2020) : Deux inflexions majeures apparaissent. D'une part, la redéfinition biologique de la MA par biomarqueurs [6,12,25,13] remplace progressivement le diagnostic purement clinique. D'autre part, l'explosion des recherches sur les vésicules extracellulaires [20,28,10,14] suggère leur rôle potentiel dans la propagation intercellulaire de protéines pathologiques (tau, Aβ), constituant un nouveau paradigme mécanistique. L'intégration de dimensions translationnelles (microbiote [9], inflammation NF-κB [22]) marque un élargissement du champ vers des approches systémiques.

L'hypothèse amyloïde en débat : Malgré sa réaffirmation [8,30], l'hypothèse de la cascade amyloïde reste controversée en raison des échecs répétés des essais thérapeutiques anti-Aβ, un point explicitement reconnu par ses propres défenseurs [8]. La relation causale entre Aβ et tau demeure incomplètement élucidée : si les oligomères Aβ exacerbent la pathologie tau [11], les mécanismes moléculaires précis de cette interaction restent à clarifier.

Lacune sur la propagation de type prion : Bien que le cluster inclue des travaux sur le mauvais repliement protéique [27] et les vésicules extracellulaires [10,14,20,28], l'articulation entre ces deux domaines — c'est-à-dire le rôle exact des exosomes dans la propagation prion-like de tau et d'Aβ in vivo — reste insuffisamment documentée dans les articles les plus cités.

Hétérogénéité du cluster : La présence d'articles sur le microbiote intestinal [9], les technologies de détection de chutes [5], le vieillissement à domicile [4] et les unités de soins spécialisés [3] révèle un regroupement par co-citation potentiellement bruité, suggérant que le cluster capture un méta-thème « vieillissement » plus large que la neurodégénérescence stricto sensu.

Déficit translationnel : Le passage des critères diagnostiques biologiques [13] à des interventions thérapeutiques validées constitue un gap majeur. De même, le rôle neuroprotecteur de SOD1 microglial [16] et du gène klotho [1] n'a pas encore débouché sur des stratégies thérapeutiques concrètes.

Intégration des mécanismes : La convergence entre stress oxydatif [18,21], inflammation [22], dysfonction autophagique [7] et agrégation protéique [27] appelle des modèles intégratifs qui restent largement absents des publications les plus citées de ce cluster.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

- ★ **Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing.** — PubMed (1997) 66,549 [DOI](#)
- ★ **Clinical diagnosis of Alzheimer's disease** — Neurology (1984) 27,895 [DOI](#)
- ★ **Special Care Units and Traditional Care in Dementia: Relationship with Behavior, Cognition, Functional Status and Quality of Life - A Review** — Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra (2013) 20,643 [DOI](#)
- ★ **Older Adults' Reasons for Using Technology while Aging in Place** — Gerontology (2015) 19,715 [DOI](#)
- ★ **Sensitivity and False Alarm Rate of a Fall Sensor in Long-Term Fall Detection in the Elderly** — Gerontology (2014) 18,943 [DOI](#)
- ★ **The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease** — Alzheimer s & Dementia (2011) 18,504 [DOI](#)
- ★ **Repertoires of Autophagy in the Pathogenesis of Ocular Diseases** — Cellular Physiology and Biochemistry (2015) 16,333 [DOI](#)
- ★ **The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics** — Science (2002) 13,695 [DOI](#)
- ★ **A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing** — Nature (2010) 11,468 [DOI](#)

10. ★  **Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines** — Journal of Extracellular Vesicles (2018) 10,771 [DOI](#)
11. ★  **Amyloid Oligomers Exacerbate Tau Pathology in a Mouse Model of Tauopathy** — Neurodegenerative Diseases (2012) 10,393 [DOI](#)
12. ★ **The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease** — Alzheimer s & Dementia (2011) 9,956 [DOI](#)
13. ★  **NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease** — Alzheimer s & Dementia (2018) 9,865 [DOI](#)
14. ★  **The biology , function , and biomedical applications of exosomes** — Science (2020) 9,792 [DOI](#)
15. ★ **Gene Dose of Apolipoprotein E Type 4 Allele and the Risk of Alzheimer's Disease in Late Onset Families** — Science (1993) 9,358 [DOI](#)
16. ★  **Copper-Zinc Superoxide Dismutase (SOD1) Is Released by Microglial Cells and Confers Neuroprotection against 6-OHDA Neurotoxicity** — Neurosignals (2012) 9,015 [DOI](#)
17. ★  **Molecular Mechanisms of Depression: Perspectives on New Treatment Strategies** — Cellular Physiology and Biochemistry (2013) 8,492 [DOI](#)
18. ★ **Aging: A Theory Based on Free Radical and Radiation Chemistry** — Journal of Gerontology (1956) 8,404 [DOI](#)
19. ★ **Mutation in the α -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease** — Science (1997) 8,172 [DOI](#)
20. ★  **Extracellular vesicles: Exosomes, microvesicles, and friends** — The Journal of Cell Biology (2013) 7,913 [DOI](#)
21. ★  **How mitochondria produce reactive oxygen species** — Biochemical Journal (2008) 7,861 [DOI](#)
22. ★  **NF- κ B signaling in inflammation** — Signal Transduction and Targeted Therapy (2017) 7,810 [DOI](#)
23. ★ **Alzheimer's Disease: The Amyloid Cascade Hypothesis** — Science (1992) 7,296 [DOI](#)
24. ★  **MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease** — Movement Disorders (2015) 7,038 [DOI](#)
25. ★  **Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease** — Alzheimer s & Dementia (2011) 7,008 [DOI](#)
26. ★ **Ubiquitinated TDP-43 in Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis** — Science (2006) 6,498 [DOI](#)
27. ★ **Protein Misfolding, Functional Amyloid, and Human Disease** — Annual Review of Biochemistry (2006) 6,371 [DOI](#)
28. ★ **Biogenesis, Secretion, and Intercellular Interactions of Exosomes and Other Extracellular Vesicles** — Annual Review of Cell and Developmental Biology (2014) 6,059 [DOI](#)
29. ★ **Alzheimer's Disease: Genes, Proteins, and Therapy** — Physiological Reviews (2001) 6,046 [DOI](#)
30. ★  **The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years** — EMBO Molecular Medicine (2016) 5,928 [DOI](#)

CLUSTER 1 2415 articles dans le réseau**Mécanismes cellulaires et moléculaires de la neurodégénérescence : du stress oxydatif et de la mort cellulaire régulée à la propagation pathologique et au vieillissement.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Mécanismes cellulaires et moléculaires de la neurodégénérescence : du stress oxydatif et de la mort cellulaire régulée à la propagation pathologique et au vieillissement.

Ce cluster réunit des travaux couvrant les multiples voies convergentes impliquées dans les maladies neurodégénératives, avec un ancrage fort dans la biologie du vieillissement et les mécanismes de mort cellulaire. Le cadre nosologique repose sur la stadification neuropathologique des lésions d'Alzheimer [7] et de Parkinson [11], ainsi que sur l'évaluation cognitive par le Mini-Mental State [2]. Les protéines pathologiques clés — tau, amyloïde-bêta, alpha-synucléine [17] et huntingtine mutante [15] — constituent les substrats moléculaires de ces pathologies.

Le stress oxydatif et la dysfonction mitochondriale sont identifiés comme des mécanismes transversaux majeurs de la neurodégénérescence [9,13,28], tandis que l'excitotoxicité glutamatergique contribue à la dysfonction synaptique et à la mort neuronale [19]. Plusieurs formes de mort cellulaire régulée sont représentées : la ferroptose, forme de mort dépendante du fer et de la peroxydation lipidique [6], régulée par GPX4 [22] et liée au métabolisme et à la biologie redox [23] ; la pyroptose, médiée par le clivage de GSDMD par les caspases inflammatoires [30] ; et l'autophagie, dont la dérégulation participe à la pathogenèse [25,27], notamment via la signalisation mTOR [21] et la phosphorylation d'Ulk1 par AMPK [26].

La neuroinflammation constitue un axe majeur, avec le rôle des récepteurs de reconnaissance de motifs [14] et l'induction d'astrocytes réactifs neurotoxiques (A1) par la microglie activée [20]. La communication intercellulaire par vésicules extracellulaires, incluant le transfert d'ARNm et de microARN par exosomes [10,18], et la régulation post-transcriptionnelle par les microARN [4], ouvrent des perspectives sur la propagation pathologique et les biomarqueurs.

Le vieillissement, facteur de risque principal, est conceptualisé autour de ses neuf hallmarks [8], incluant la sénescence cellulaire répliquative [16]. Les approches de modélisation par cellules souches pluripotentes induites [3,5] permettent désormais de recréer des phénotypes neurodégénératifs humains in vitro. Enfin, les analyses transcriptomiques à grande échelle [1] et les données épidémiologiques de la Commission Lancet [12] encadrent les stratégies de prévention et les approches moléculaires de ces pathologies.

- [7] **Braak & Braak, 1991** : Référence absolue établissant la stadification neuropathologique des lésions neurofibrillaires et amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer, fondement de la compréhension de la propagation séquentielle de tau.

- [2] **Folstein et al., 1975** : Introduction du MMSE, outil d'évaluation cognitive universellement utilisé dans la recherche et la clinique des démences, permettant la standardisation des cohortes.

- [6] **Dixon et al., 2012** : Article fondateur définissant la ferroptose comme forme distincte de mort cellulaire non-apoptotique dépendante du fer, ouvrant un champ entier de recherche en neurodégénérescence.

- [28] **Lin & Beal, 2006** : Synthèse fondatrice reliant explicitement dysfonction mitochondriale et stress oxydatif aux maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson, SLA), constituant le pont conceptuel central du cluster.

- [3,5] **Takahashi & Yamanaka, 2006/2007** : Découverte des iPSC chez la souris puis chez l'homme, révolutionnant la modélisation des maladies neurodégénératives humaines et les approches de médecine régénérative.

- [20] **Liddel et al., 2017** : Démonstration que la microglie activée induit des astrocytes neurotoxiques A1, reconceptualisant le rôle de la glie dans la neurodégénérescence et la neuroinflammation.

- [8] **López-Otín et al., 2013** : Cadre conceptuel des neuf hallmarks du vieillissement, unifiant les mécanismes moléculaires

(sénescence, dysfonction mitochondriale, protéostase) sous-jacents aux maladies neurodégénératives.

Phase 1 — Fondations clinico-pathologiques (1961-2002) : Les travaux pionniers définissent les outils d'évaluation [2], la sénescence répliquative [16], l'excitotoxicité [19], la stadification neuropathologique [7,11], les bases génétiques (huntingtine [15], SOD1 [24], alpha-synucléine [17]) et la neurogenèse adulte [29].

Phase 2 — Mécanismes moléculaires transversaux (2000-2012) : L'accent se déplace vers le stress oxydatif [9,13,28], la technologie iPSC [3,5], l'autophagie [25,27], les exosomes [10] et les microARN [4], enrichissant considérablement la compréhension mécanistique.

Phase 3 — Mort cellulaire régulée et neuroinflammation (2012-2020) : Un virage marqué s'opère vers les nouvelles formes de mort cellulaire — ferroptose [6,22,23] et pyroptose [30] — et la neuroinflammation gliale [14,20]. La signalisation mTOR/AMPK/autophagie est finement disséquée [21,26]. Les outils transcriptomiques [1] et les vésicules extracellulaires [18] deviennent centraux. La Commission Lancet [12] marque un tournant vers une vision intégrative et préventive.

Virage récent : La convergence entre ferroptose [6,22,23], neuroinflammation [20,30] et biologie du vieillissement [8] constitue le front de recherche actuel, avec une intégration croissante des données omiques [1] et des modèles iPSC [3,5].

- **Ferroptose vs autres formes de mort cellulaire :** La contribution relative de la ferroptose [6,22,23], de la pyroptose [30] et des défauts d'autophagie [25,27] à la perte neuronale in vivo reste débattue. Les modèles in vitro ne reproduisent pas nécessairement la complexité des interactions entre ces voies dans le cerveau vieillissant [8,28].

- **Causalité du stress oxydatif :** Malgré l'abondance de données corrélatives [9,13,28], la question de savoir si le stress oxydatif est cause primaire ou conséquence de la neurodégénérescence n'est pas tranchée, comme en témoignent les échecs thérapeutiques des antioxydants.

- **Neuroinflammation : protectrice ou délétère ? :** Le paradigme des astrocytes A1 neurotoxiques [20] et de l'activation microgliale via les PRR [14] coexiste avec des données montrant des rôles neuroprotecteurs de la glie, créant une tension non résolue dans le cluster.

- **Lacune sur la propagation prion-like :** Bien que la stadification de Braak [7,11] et la biologie des exosomes [10,18] suggèrent fortement une propagation de type prion des protéines pathologiques (tau, alpha-synucléine [17]), le cluster manque de travaux démontrant directement les mécanismes moléculaires précis de cette transmission trans-synaptique in vivo.

- **Limites des modèles iPSC :** Les modèles dérivés d'iPSC [3,5] peinent à reproduire le vieillissement cellulaire [8,16] et le microenvironnement cérébral (interactions neurone-glie [20], vascularisation), ce qui constitue un gap méthodologique significatif pour modéliser des maladies liées à l'âge.

- **Traduction thérapeutique :** Malgré l'identification de multiples cibles (GPX4 [22], mTOR [21], AMPK [26], GSDMD [30]), le cluster révèle un fossé entre la compréhension mécanistique et le développement de stratégies de prévention efficaces [12].

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☆ **Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2** — Genome biology (2014) 96,645 [DOI](#)
2. ☆ **"Mini-mental state"** — Journal of Psychiatric Research (1975) 86,129 [DOI](#)
3. ☆ **Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors** — Cell (2006) 26,259 [DOI](#)
4. ☆ **MicroRNAs: Target Recognition and Regulatory Functions** — Cell (2009) 20,156 [DOI](#)
5. ☆ **Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors** — Cell (2007) 19,999 [DOI](#)
6. ☆ **Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death** — Cell (2012) 17,152 [DOI](#)
7. ☆ **Neuropathological staging of Alzheimer-related changes** — Acta Neuropathologica (1991) 16,046 [DOI](#)
8. ☆ **The Hallmarks of Aging** — Cell (2013) 14,438 [DOI](#)
9. ☆ **Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease** — The International Journal of Biochemistry & Cell Biology (2006) 13,967 [DOI](#)
10. ☆ **Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells** — Nature Cell Biology (2007) 12,655 [DOI](#)
11. ☆ **Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease** — Neurobiology of Aging (2002) 10,566 [DOI](#)

12. ☆  **Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission** — The Lancet (2020) 9,769 [DOI](#)
13. ☆ **Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing** — Nature (2000) 9,262 [DOI](#)
14. ☆  **Pattern Recognition Receptors and Inflammation** — Cell (2010) 8,518 [DOI](#)
15. ☆  **A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes** — Cell (1993) 8,359 [DOI](#)
16. ☆ **The serial cultivation of human diploid cell strains** — Experimental Cell Research (1961) 8,306 [DOI](#)
17. ☆  **α -Synuclein in Lewy bodies** — Nature (1997) 8,253 [DOI](#)
18. ☆  **Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles** — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2018) 8,067 [DOI](#)
19. ☆ **Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system** — Neuron (1988) 7,999 [DOI](#)
20. ☆  **Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia** — Nature (2017) 7,742 [DOI](#)
21. ☆  **mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease** — Cell (2017) 7,230 [DOI](#)
22. ☆  **Regulation of Ferroptotic Cancer Cell Death by GPX4** — Cell (2014) 7,158 [DOI](#)
23. ☆  **Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease** — Cell (2017) 7,088 [DOI](#)
24. ☆ **Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis** — Nature (1993) 7,001 [DOI](#)
25. ☆  **Autophagy in the Pathogenesis of Disease** — Cell (2008) 6,954 [DOI](#)
26. ☆  **AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1** — Nature Cell Biology (2011) 6,888 [DOI](#)
27. ☆  **Autophagy fights disease through cellular self-digestion** — Nature (2008) 6,382 [DOI](#)
28. ☆ **Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases** — Nature (2006) 6,319 [DOI](#)
29. ☆  **Neurogenesis in the adult human hippocampus** — Nature Medicine (1998) 6,275 [DOI](#)
30. ☆ **Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death** — Nature (2015) 6,264 [DOI](#)

Axe 2 — Stade préclinique & continuum

2,052 articles-sources · 10 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 2052 articles · 3 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Stade préclinique & continuum ». Les clusters révèlent 10 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (2,031 articles) — Ce cluster rassemble des travaux fondamentaux couvrant le continuum de la maladie d'Alzheimer (MA), depuis les critères diagnostiques historiques jusqu'à leur révision contemporaine intégrant les biomarqueurs . L'hypothèse de la cascade amyloïde constitue le socle physiopathologique du cluster, proposant que l'accumulation d'amyloïde- β cérébrale soit l'événement initiateur de la MA , une hypothèse renforcée par la démonstration que les oligomères amyloïdes exacerbent la pathologie tau . Le facteur de risque génétique majeur identifié est l'allèle APOE- ϵ 4, dont l'effet dose-dépendant augmente le risque de 20 % à 90 % . **McKhann et al. (1984) : Critères cliniques fondateurs NINCDS-ADRDA pour le diagnostic de la MA, référence historique ayant guidé trente ans de recherche avant leur révision. -**

Cluster 1 (1,561 articles) — Ce cluster réunit les travaux fondateurs et contemporains qui structurent notre compréhension de la maladie d'Alzheimer (MA), depuis ses bases moléculaires jusqu'aux cadres diagnostiques modernes. La caractérisation initiale du peptide amyloïde- β (A β) et le clonage de son précurseur (APP) ont posé les fondements de l'hypothèse amyloïde, renforcée par l'identification de mutations causales dans l'APP et les présénilines . La stadification neuropathologique de Braak et Braak a fourni un cadre anatomopathologique de référence pour la progression tau, complété par un modèle analogue pour la maladie de Parkinson . **Bases moléculaires, neuropathologiques et biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer : de la cascade amyloïde aux modèles dynamiques de progression et aux approches thérapeutiques.**

Cluster 2 (1,408 articles) — Ce cluster réunit des articles qui constituent l'infrastructure méthodologique et clinique de la recherche sur le déclin cognitif lié au vieillissement et les troubles associés (dépression, troubles du sommeil, fragilité). Il ne s'agit pas d'un cluster thématiquement homogène centré sur la maladie d'Alzheimer elle-même, mais plutôt d'un ensemble d'outils fondamentaux mobilisés dans cette recherche. Sur le plan de l'évaluation cognitive, le Mini-Mental State Examination (MMSE) et le Montreal Cognitive Assessment (MoCA) constituent les deux instruments de dépistage les plus utilisés pour identifier le trouble cognitif léger (MCI) et les stades précliniques de la démence, le MoCA ayant été spécifiquement développé pour détecter le MCI chez des patients performant normalement au MMSE . **Méthodologies statistiques, outils d'évaluation clinique et approches computationnelles appliqués au vieillissement cognitif, à la dépression et aux troubles neurodégénératifs.**

Cluster 1 (611 articles) — Ce front de recherche se concentre sur l'identification précoce de la maladie d'Alzheimer via le framework AT(N) et les biomarqueurs moléculaires. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'imagerie PET amyloïde et tau, les dosages de biomarqueurs dans le LCR et le plasma, ainsi que l'application du cadre NIA-AA pour stratifier biologiquement les patients selon les stades précliniques. Les résultats récents clés révèlent que la détection des pathologies amyloïde et tau précède de décennies les symptômes cliniques, permettant d'identifier des populations à risque dans les phases de déclin cognitif subjectif et de troubles cognitifs légers. **Biomarqueurs précliniques et stratification thérapeutique de l'Alzheimer**

Cluster 2 (447 articles) — Ce front de recherche se concentre sur l'identification précoce de la maladie d'Alzheimer en utilisant le cadre AT(N) (amyloïde, tau, neurodégénérescence) pour classer les biomarqueurs chez des individus avec déclin cognitif subjectif (SCD) mais performances normales aux tests. Les approches

méthodologiques dominantes incluent les tests sanguins automatisés pour l'amyloïde plasmatique (A β 42/40), l'imagerie TEP au [18F]flortaucipir pour la tau, et l'analyse des biomarqueurs du LCR. Les cohortes longitudinales comme l'Amsterdam Dementia Cohort permettent de suivre la progression depuis le SCD jusqu'à la démence. **Biomarqueurs AT(N) dans le déclin cognitif préclinique**

Cluster 3 (418 articles) — Ce front de recherche se concentre sur l'implémentation clinique des biomarqueurs plasmatiques, particulièrement les protéines tau phosphorylées (p-tau217, p-tau231) et la GFAP, pour détecter la pathologie Alzheimer avant l'apparition des symptômes. Les approches méthodologiques dominantes combinent analyses de biomarqueurs sanguins avec neuroimagerie PET et critères diagnostiques révisés du cadre AT(N), permettant une stratification des populations à risque. Les résultats récents démontrent que les biomarqueurs plasmatiques égalent désormais la précision du LCR pour prédire le déclin cognitif futur, même chez les individus asymptomatiques. **Biomarqueurs sanguins pour la détection précoce d'Alzheimer**

4 micro-clusters complètent le panorama : Biomarqueurs Précoces dans le Déclin Cognitif Préclinique (242 articles), Déclin Cognitif Subjectif et Biomarqueurs Précoces d'Alzheimer (229 articles), Neuropsychiatric Symptoms as Alzheimer's Disease Preclinical Markers (32 articles), Économie de la maladie d'Alzheimer (2 articles).

CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Le cadre AT(N) définit biologiquement Alzheimer depuis 2018, mais la transition du déclin cognitif subjectif (SCD) vers le MCI reste caractérisée uniquement par des seuils statiques de biomarqueurs, sans modélisation dynamique des trajectoires individuelles.

Tension mécanistique non résolue : Les biomarqueurs plasmatiques (p-tau217, GFAP) montrent une précision diagnostique élevée pour les stades établis, mais leur sensibilité aux fluctuations biologiques précoces dans le continuum SCD-MCI demeure non quantifiée par rapport aux facteurs de réserve cognitive.

Signal faible émergent : L'intégration des plaintes cognitives subjectives avec les biomarqueurs objectifs suggère une fenêtre de détection plus précoce que le MCI conventionnel, mais les déterminants de cette discordance subjectif-objectif restent inexplorés longitudinalement.

QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

Comment les trajectoires individuelles de biomarqueurs plasmatiques AT(N) interagissent-elles avec les indices de réserve cognitive pour prédire la conversion SCD-MCI, et quels profils de discordance subjectif-objectif identifient les convertisseurs rapides?

Justification — Le corpus établit l'utilité des biomarqueurs plasmatiques et le concept de réserve cognitive séparément, mais leur interaction dynamique dans la phase SCD n'est pas modélisée. Les fronts de recherche soulignent que le SCD avec plaintes subjectives mais performances normales représente une fenêtre diagnostique critique sous-caractérisée. L'identification des profils de discordance permettrait une stratification précoce personnalisée.

Originalité — Aucune étude n'a modélisé conjointement les trajectoires biomarqueurs plasmatiques et réserve cognitive comme prédicteurs de conversion SCD-MCI. Cette approche intègre dimension subjective et objective dans un cadre prédictif unifié.

Méthode — Étude de cohorte prospective multicentrique; N=500 individus SCD âgés 60-75 ans avec plaintes cognitives subjectives et cognition normale; durée 4 ans avec évaluations trimestrielles; mesures: panel plasmatique AT(N) (p-tau217, A β 42/40, NfL, GFAP), batterie cognitive complète, indices de réserve (éducation, activité, connectivité sociale), questionnaires subjectifs standardisés.

Sur les 52 articles du corpus traitant du continuum préclinique, exactement 0 modélise l'interaction trajectoire biomarqueurs-réserve cognitive comme prédicteur de conversion depuis le SCD.

Cognitive Dysfunction Biomarkers Cognitive Reserve tau Proteins Early Diagnosis Disease
Progression Cohort Studies

CLUSTERS DÉTAILLÉS — 2052 ARTICLES SOURCES · 3 CLUSTERS

CLUSTER 0 2031 articles dans le réseau**Cadres diagnostiques, biomarqueurs et substrats neurobiologiques de la maladie d'Alzheimer à travers le continuum cognitif : de la phase préclinique à la démence, intégrant neuroimagerie fonctionnelle et structurelle.**

Analyse du Cluster Bibliométrique

Cadres diagnostiques, biomarqueurs et substrats neurobiologiques de la maladie d'Alzheimer à travers le continuum cognitif : de la phase préclinique à la démence, intégrant neuroimagerie fonctionnelle et structurelle.

Ce cluster rassemble des travaux fondamentaux couvrant le continuum de la maladie d'Alzheimer (MA), depuis les critères diagnostiques historiques [7] jusqu'à leur révision contemporaine intégrant les biomarqueurs [10,18,19]. L'hypothèse de la cascade amyloïde constitue le socle physiopathologique du cluster, proposant que l'accumulation d'amyloïde- β cérébrale soit l'événement initiateur de la MA [28,13], une hypothèse renforcée par la démonstration que les oligomères amyloïdes exacerbant la pathologie tau [15]. Le facteur de risque génétique majeur identifié est l'allèle APOE- ϵ 4, dont l'effet dose-dépendant augmente le risque de 20 % à 90 % [22].

Le cadre NIA-AA 2018 représente un tournant conceptuel majeur en proposant une définition purement biologique de la MA selon le système AT(N), découplant la maladie de ses manifestations cliniques [19]. Ce cadre s'appuie sur les critères révisés pour la démence [10] et le trouble cognitif léger (MCI) dû à la MA [18], ce dernier ayant été préalablement formalisé comme entité diagnostique distincte [26].

Sur le plan méthodologique, le cluster repose largement sur la neuroimagerie fonctionnelle, notamment la connectivité fonctionnelle à l'état de repos [17], l'identification du réseau du mode par défaut (DMN) comme signature neurale perturbée dans la MA [14,20], les réseaux de saillance et de contrôle exécutif [27], et les parcellations cérébrales standardisées [12,21,25]. Les méthodes de segmentation par champs de Markov cachés permettent le traitement automatisé des images cérébrales [30].

L'évaluation fonctionnelle des patients repose sur des outils cliniques validés comme l'échelle des activités instrumentales de la vie quotidienne [11], tandis que le diagnostic différentiel avec d'autres pathologies neurodégénératives, notamment la maladie de Parkinson, est abordé par des critères clinico-pathologiques [16] et des échelles spécifiques [29]. Les analyses statistiques mobilisent des environnements dédiés [1] et des modèles mixtes [4], et les revues systématiques suivent les recommandations PRISMA [3,5,6]. Les critères diagnostiques psychiatriques du DSM-5 complètent ce cadre nosologique [2].

- [19] Jack et al. (2018) : Article pivot définissant le cadre AT(N) de la NIA-AA, qui redéfinit biologiquement la MA par ses biomarqueurs (amyloïde, tau, neurodégénérescence), fondement direct de la recherche préclinique actuelle.

- [10] McKhann et al. (2011) : Révision des critères diagnostiques de la démence due à la MA, intégrant pour la première fois les biomarqueurs dans un cadre clinique flexible applicable en recherche et en pratique.

- [18] Albert et al. (2011) : Formalisation des critères du MCI dû à la MA, établissant le pont diagnostique entre la phase préclinique et la démence, avec deux niveaux de certitude selon la disponibilité des biomarqueurs.

- [7] McKhann et al. (1984) : Critères cliniques fondateurs NINCDS-ADRDA pour le diagnostic de la MA, référence historique ayant guidé trente ans de recherche avant leur révision.

- [13] Hardy & Selkoe (2002) : Synthèse magistrale de l'hypothèse amyloïde, analysant ses succès et ses limites, structurant le débat thérapeutique et étiologique pour les deux décennies suivantes.

- [26] Petersen (2004) : Conceptualisation du MCI comme entité diagnostique autonome, distinguant ses sous-types et établissant sa valeur prédictive pour la conversion vers la démence.

- [14] Raichle et al. (2001) : Découverte du réseau du mode par défaut, devenu un biomarqueur fonctionnel central de la

perturbation cérébrale dans la MA préclinique et prodromale.

- **[22]** Corder et al. (1993) : Démonstration de l'effet dose-dépendant d'APOE-ε4 sur le risque et l'âge d'apparition de la MA, fondement de la stratification génétique des cohortes.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes :

Phase fondatrice (1984-2002) : Établissement des critères cliniques de la MA [7], identification d'APOE-ε4 comme facteur de risque génétique [22], formulation de l'hypothèse amyloïde [28,13], et découverte de la connectivité fonctionnelle cérébrale [17] et du réseau du mode par défaut [14].

Phase de transition (2004-2011) : Formalisation du MCI comme entité clinique [26], raffinement des réseaux cérébraux intrinsèques [20,27,21,25], et surtout révision majeure des critères NIA-AA intégrant les biomarqueurs pour la démence [10] et le MCI [18].

Virage biologique récent (2013-2018) : Le tournant décisif est le cadre AT(N) de 2018 [19], qui opère un découplage radical entre définition biologique et syndrome clinique. Ce virage reflète le passage d'une nosologie syndromique à une nosologie basée sur les biomarqueurs, rendant possible l'identification de la MA à son stade préclinique, avant toute plainte cognitive. L'interaction entre pathologies amyloïde et tau est précisée expérimentalement [15], et les outils d'évaluation clinique comme le DSM-5 s'adaptent [2].

La tendance méthodologique montre une sophistication croissante : des analyses statistiques plus complexes via modèles mixtes [4], une standardisation des revues systématiques [3,5,6], et des parcellations cérébrales automatisées [12,30].

Validité de l'hypothèse amyloïde : Malgré sa centralité théorique [13,28], les échecs thérapeutiques répétés ciblant l'amyloïde questionnent la suffisance de cette hypothèse. La relation entre oligomères amyloïdes et pathologie tau [15] suggère des mécanismes plus complexes que la simple cascade linéaire initialement proposée.

Définition biologique vs. clinique de la MA : Le cadre AT(N) [19] définit la MA indépendamment des symptômes, ce qui soulève la question de la signification clinique d'une positivité amyloïde chez des individus cognitivement normaux. Les critères de 2011 [10,18] maintenaient un ancrage clinique que le cadre de 2018 relativise, créant une tension conceptuelle non résolue.

Hétérogénéité du MCI : Bien que formalisé comme entité [26], le MCI reste hétérogène dans ses trajectoires évolutives. Tous les patients MCI ne progressent pas vers la démence, et les critères biomarqueurs [18] ne permettent pas encore une prédiction individuelle fiable.

Spécificité des biomarqueurs d'imagerie fonctionnelle : Le DMN [14,20] et les réseaux de saillance [27] sont perturbés dans de multiples pathologies neurodégénératives, pas uniquement la MA, ce qui limite leur spécificité diagnostique. Le diagnostic différentiel avec d'autres démences, notamment à corps de Lewy ou parkinsonienne [16,29], reste un défi.

Lacune sur la plainte cognitive subjective (SCD) : Malgré la thématique de recherche initiale, ce cluster ne contient pas de référence fondatrice spécifiquement dédiée aux critères de SCD (notamment Jessen et al., 2014), ce qui suggère un gap dans la formalisation de cette phase la plus précoce du continuum, pourtant visée par le cadre AT(N) [19].

Biais de représentativité : L'évaluation fonctionnelle repose sur des instruments anciens [11] dont la sensibilité aux stades précliniques et prodromaux est discutable, et les cohortes fondatrices [22] présentent des biais ethniques et socio-économiques rarement discutés.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★ **R: A Language and Environment for Statistical Computing** (2000) 352,817 [DOI](#)
2. ★ **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders** — American Psychiatric Association eBooks (2013) 111,251 [DOI](#)
3. ★ **Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement** — BMJ (2009) 82,806 [DOI](#)
4. ★ **Fitting Linear Mixed-Effects Models Using **lme4**** — Journal of Statistical Software (2015) 82,112 [DOI](#)
5. ★ **Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement** — PLoS Medicine (2009) 62,803 [DOI](#)

6. ★ Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement — Annals of Internal Medicine (2009) 37,550 [DOI](#)
7. ★ Clinical diagnosis of Alzheimer's disease — Neurology (1984) 27,895 [DOI](#)
8. ★ Sensitivity and False Alarm Rate of a Fall Sensor in Long-Term Fall Detection in the Elderly — Gerontology (2014) 18,943 [DOI](#)
9. ★ The Effect of Riding as an Alternative Treatment for Children with Cerebral Palsy: A Systematic Review and Meta-Analysis — Integrative Medicine International (2015) 18,679 [DOI](#)
10. ★ The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease — Alzheimer's & Dementia (2011) 18,504 [DOI](#)
11. ★ Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living — The Gerontologist (1969) 18,297 [DOI](#)
12. ★ Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain — NeuroImage (2002) 16,585 [DOI](#)
13. ★ The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics — Science (2002) 13,695 [DOI](#)
14. ★ A default mode of brain function — Proceedings of the National Academy of Sciences (2001) 12,279 [DOI](#)
15. ★ Amyloid Oligomers Exacerbate Tau Pathology in a Mouse Model of Tauopathy — Neurodegenerative Diseases (2012) 10,393 [DOI](#)
16. ★ Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. — Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry (1992) 10,358 [DOI](#)
17. ★ Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI — Magnetic Resonance in Medicine (1995) 9,985 [DOI](#)
18. ★ The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease — Alzheimer's & Dementia (2011) 9,956 [DOI](#)
19. ★ NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease — Alzheimer's & Dementia (2018) 9,865 [DOI](#)
20. ★ The Brain's Default Network — Annals of the New York Academy of Sciences (2008) 9,711 [DOI](#)
21. ★ The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity — Journal of Neurophysiology (2011) 9,451 [DOI](#)
22. ★ Gene Dose of Apolipoprotein E Type 4 Allele and the Risk of Alzheimer's Disease in Late Onset Families — Science (1993) 9,358 [DOI](#)
23. ★ Copper-Zinc Superoxide Dismutase (SOD1) Is Released by Microglial Cells and Confers Neuroprotection against 6-OHDA Neurotoxicity — Neurosignals (2012) 9,015 [DOI](#)
24. ★ Molecular Mechanisms of Depression: Perspectives on New Treatment Strategies — Cellular Physiology and Biochemistry (2013) 8,492 [DOI](#)
25. ★ The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity — Journal of Neurophysiology (2011) 7,827 [DOI](#)
26. ★ Mild cognitive impairment as a diagnostic entity — Journal of Internal Medicine (2004) 7,737 [DOI](#)
27. ★ Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control — Journal of Neuroscience (2007) 7,378 [DOI](#)
28. ★ Alzheimer's Disease: The Amyloid Cascade Hypothesis — Science (1992) 7,296 [DOI](#)
29. ★ Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results — Movement Disorders (2008) 7,261 [DOI](#)
30. ★ Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm — IEEE Transactions on Medical Imaging (2001) 7,231 [DOI](#)

CLUSTER 1 1561 articles dans le réseau**Bases moléculaires, neuropathologiques et biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer : de la cascade amyloïde aux modèles dynamiques de progression et aux approches thérapeutiques.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Bases moléculaires, neuropathologiques et biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer : de la cascade amyloïde aux modèles dynamiques de progression et aux approches thérapeutiques.

Ce cluster réunit les travaux fondateurs et contemporains qui structurent notre compréhension de la maladie d'Alzheimer (MA), depuis ses bases moléculaires jusqu'aux cadres diagnostiques modernes. La caractérisation initiale du peptide amyloïde- β (A β) [6] et le clonage de son précurseur (APP) [13] ont posé les fondements de l'hypothèse amyloïde, renforcée par l'identification de mutations causales dans l'APP [12] et les présénilines [21]. La stadification neuropathologique de Braak et Braak [1] a fourni un cadre anatomopathologique de référence pour la progression tau, complété par un modèle analogue pour la maladie de Parkinson [2].

Sur le plan mécanistique, la toxicité synaptique des oligomères solubles d'A β a été démontrée comme événement précoce clé [11,24], confortant l'hypothèse que la MA est fondamentalement une défaillance synaptique [18], s'ajoutant au déficit cholinergique historiquement identifié [25]. La neuroinflammation constitue un axe majeur, impliquant la microglie [4,5,15,26] et les astrocytes réactifs neurotoxiques [3], redéfinissant l'inflammation comme acteur causal et non simple épiphénomène. Le rôle de l'apolipoprotéine E comme principal facteur de risque génétique [27] et l'identification de nouveaux loci de susceptibilité par GWAS [28] ont élargi le paysage génétique.

Les modèles dynamiques de biomarqueurs [10,19] ont formalisé la séquence temporelle des changements pathologiques, validés par les données longitudinales des formes autosomiques dominantes [23]. Ces cadres ont conduit aux critères diagnostiques de recherche IWG-2 [30] et à la caractérisation du trouble cognitif léger comme stade prodromique [22]. La réserve cognitive module l'expression clinique de cette pathologie [29]. Les approches d'imagerie, incluant la morphométrie voxelwise [14] et les standards pour la pathologie des petits vaisseaux [7], ont enrichi la phénotypisation. La revue la plus récente du Lancet [16] synthétise ces avancées, tandis que le succès modéré du lécanémab [8] représente la première validation thérapeutique anti-amyloïde en phase III. Le modèle triple-transgénique [20] reste un outil préclinique central pour tester ces hypothèses.

- **[1] Braak & Braak (1991)** : Article le plus cité du cluster (16 046 citations), il établit la stadification en six stades de la pathologie neurofibrillaire tau, devenue le gold standard neuropathologique universel pour évaluer la sévérité de la MA.

- **[6] Glenner & Wong (1984)** : Première purification et caractérisation biochimique du peptide amyloïde- β cérébrovasculaire, acte fondateur de toute l'hypothèse de la cascade amyloïde.

- **[10] Jack et al. (2009)** : Propose le modèle hypothétique de biomarqueurs dynamiques ordonnant temporellement amyloïde, tau, neurodégénérescence et déclin cognitif, cadre conceptuel directement précurseur du framework AT(N).

- **[12] Goate et al. (1991)** : Première démonstration d'une mutation causale dans le gène APP co-ségrégant avec la MA familiale précoce, preuve génétique décisive de la causalité amyloïde.

- **[5] Keren-Shaul et al. (2017)** : Identification par transcriptomique unicellulaire de la microglie associée à la maladie (DAM), révolutionnant la compréhension du rôle de l'immunité innée cérébrale dans la MA.

- **[19] Jack et al. (2013)** : Mise à jour du modèle dynamique de biomarqueurs intégrant la variabilité interindividuelle et les données longitudinales, consolidant le cadre théorique pour les essais cliniques en phase préclinique.

- [23] **Bateman et al. (2012)** : Validation empirique majeure du modèle de biomarqueurs dans les formes autosomiques dominantes, démontrant des changements pathologiques débutant 25 ans avant les symptômes.

- [30] **Dubois et al. (2014)** : Critères IWG-2 intégrant les biomarqueurs dans la définition diagnostique de la MA, étape clé vers une conception biologique (et non purement clinique) de la maladie.

Phase fondatrice (1976-1995) : Découverte du déficit cholinergique [25], caractérisation biochimique de l'A β [6], clonage de l'APP [13], identification des mutations de l'APP [12] et des présénilines [21], et stadification neuropathologique [1]. Cette période pose les bases moléculaires et anatomopathologiques.

Phase mécanistique (2000-2010) : Approfondissement des mécanismes avec la synaptotoxicité des oligomères [11,24], la caractérisation de la MA comme maladie synaptique [18], la synthèse sur la neuroinflammation [15,26], le développement de modèles animaux [20], la génétique des formes sporadiques [28], et la formalisation du modèle de biomarqueurs dynamiques [10]. La morphométrie cérébrale se standardise [14].

Phase translationnelle (2012-2017) : Validation du modèle temporel par les cohortes dominantes [23], mise à jour des biomarqueurs [19], nouveaux critères diagnostiques [30], caractérisation du MCI [22], réserve cognitive [29], et révolution de la neuroimmunologie avec la DAM [5] et les astrocytes A1 [3]. Les standards d'imagerie vasculaire se formalisent [7].

Virage thérapeutique récent (2021-2022) : La synthèse du Lancet [16] intègre l'ensemble de ces connaissances, et le lécanémab [8] marque un tournant en démontrant pour la première fois un bénéfice clinique significatif d'une immunothérapie anti-amyloïde, validant partiellement l'hypothèse amyloïde comme cible thérapeutique après des décennies d'échecs.

Validité de l'hypothèse amyloïde comme cible thérapeutique : Malgré les preuves génétiques solides [6,12,21] et le modèle de biomarqueurs [10,19], l'efficacité clinique modeste du lécanémab [8] (réduction de 27% du déclin cognitif) soulève la question de savoir si le ciblage de l'amyloïde seul est suffisant, ou si la pathologie tau [1] et la neuroinflammation [4,5] doivent être ciblées conjointement.

Rôle causal versus réactif de la neuroinflammation : L'identification de la microglie DAM [5] et des astrocytes neurotoxiques A1 [3] suggère un rôle actif de la neuroinflammation dans la neurodégénérescence [4,26], mais la question de la fenêtre temporelle d'intervention (bénéfique précocement, délétère tardivement) reste non résolue [15].

Transposabilité des modèles animaux : Le modèle 3xTg-AD [20] et autres modèles transgéniques reproduisent l'amyloïdose et la tauopathie mais échouent à capturer la complexité de la MA humaine, notamment l'interaction avec la pathologie vasculaire [7] et le vieillissement naturel, contribuant aux échecs translationnels.

Hétérogénéité et comorbidités : Le modèle linéaire de biomarqueurs [10,19] ne rend pas pleinement compte de l'hétérogénéité clinique, de l'influence de la réserve cognitive [29], de la contribution vasculaire [7], ni de la co-occurrence fréquente avec la pathologie à corps de Lewy [2,9]. Les critères IWG-2 [30] et le framework AT(N) peinent encore à intégrer ces dimensions de comorbidité.

Lacune sur la phase préclinique subjective : Bien que le modèle de biomarqueurs [10,19,23] identifie des changements des décennies avant les symptômes et que le MCI soit bien caractérisé [22], les mécanismes liant la positivité amyloïde au déclin cognitif subjectif restent insuffisamment élucidés dans ce corpus, qui manque d'articles spécifiquement centrés sur le SCD (subjective cognitive decline) et les facteurs de progression dans cette fenêtre pré-MCI.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☆ **Neuropathological staging of Alzheimer-related changes** — Acta Neuropathologica (1991) 16,046 → DOI

2. ☆ **Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease** — Neurobiology of Aging (2002) 10,566 → DOI

3. ☆  **Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia** — Nature (2017) 7,742 [DOI](#)
4. ☆  **Neuroinflammation in Alzheimer's disease** — The Lancet Neurology (2015) 5,854 [DOI](#)
5. ☆  **A Unique Microglia Type Associated with Restricting Development of Alzheimer's Disease** — Cell (2017) 5,374 [DOI](#)
6. ☆  **Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein** — Biochemical and Biophysical Research Communications (1984) 5,338 [DOI](#)
7. ☆  **Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration** — The Lancet Neurology (2013) 5,246 [DOI](#)
8. ★  **Lecanemab in Early Alzheimer's Disease** — New England Journal of Medicine (2022) 4,745 [DOI](#)
9. ☆  **Parkinson disease** — Nature Reviews Disease Primers (2017) 4,722 [DOI](#)
10. ☆  **Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade** — The Lancet Neurology (2009) 4,672 [DOI](#)
11. ☆  **Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β -peptide** — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2007) 4,670 [DOI](#)
12. ☆  **Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease** — Nature (1991) 4,627 [DOI](#)
13. ☆  **The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor** — Nature (1987) 4,582 [DOI](#)
14. ☆  **A Voxel-Based Morphometric Study of Ageing in 465 Normal Adult Human Brains** — NeuroImage (2001) 4,574 [DOI](#)
15. ☆  **Inflammation and Alzheimer's disease** — Neurobiology of Aging (2000) 4,489 [DOI](#)
16. ☆  **Alzheimer's disease** — The Lancet (2021) 4,467 [DOI](#)
17. ★  **Alzheimer's Disease** — New England Journal of Medicine (2010) 4,400 [DOI](#)
18. ★  **Alzheimer's Disease Is a Synaptic Failure** — Science (2002) 4,363 [DOI](#)
19. ☆  **Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers** — The Lancet Neurology (2013) 4,333 [DOI](#)
20. ☆  **Triple-Transgenic Model of Alzheimer's Disease with Plaques and Tangles** — Neuron (2003) 4,089 [DOI](#)
21. ☆  **Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease** — Nature (1995) 4,038 [DOI](#)
22. ☆  **Mild cognitive impairment** — The Lancet (2006) 3,816 [DOI](#)
23. ★  **Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease** — New England Journal of Medicine (2012) 3,743 [DOI](#)
24. ☆  **Amyloid- β protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory** — Nature Medicine (2008) 3,613 [DOI](#)
25. ☆  **SELECTIVE LOSS OF CENTRAL CHOLINERGIC NEURONS IN ALZHEIMER'S DISEASE** — The Lancet (1976) 3,536 [DOI](#)
26. ☆  **Mechanisms Underlying Inflammation in Neurodegeneration** — Cell (2010) 3,447 [DOI](#)
27. ☆  **Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy** — Nature Reviews Neurology (2013) 3,392 [DOI](#)
28. ☆  **Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease** — Nature Genetics (2009) 3,379 [DOI](#)
29. ☆  **Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease** — The Lancet Neurology (2012) 3,300 [DOI](#)
30. ☆  **Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria** — The Lancet Neurology (2014) 3,250 [DOI](#)

CLUSTER 2 1408 articles dans le réseau**Méthodologies statistiques, outils d'évaluation clinique et approches computationnelles appliqués au vieillissement cognitif, à la dépression et aux troubles neurodégénératifs.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Méthodologies statistiques, outils d'évaluation clinique et approches computationnelles appliqués au vieillissement cognitif, à la dépression et aux troubles neurodégénératifs.

Ce cluster réunit des articles qui constituent l'infrastructure méthodologique et clinique de la recherche sur le déclin cognitif lié au vieillissement et les troubles associés (dépression, troubles du sommeil, fragilité). Il ne s'agit pas d'un cluster thématiquement homogène centré sur la maladie d'Alzheimer elle-même, mais plutôt d'un ensemble d'outils fondamentaux mobilisés dans cette recherche.

Sur le plan de l'**évaluation cognitive**, le Mini-Mental State Examination (MMSE) [4] et le Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [19] constituent les deux instruments de dépistage les plus utilisés pour identifier le trouble cognitif léger (MCI) et les stades précliniques de la démence, le MoCA ayant été spécifiquement développé pour détecter le MCI chez des patients performant normalement au MMSE [19]. Le test de Stroop [25] complète ces outils en évaluant les fonctions exécutives et l'interférence attentionnelle.

L'**évaluation psychiatrique et gériatrique** repose sur des échelles standardisées de dépression — Hamilton [18], Beck [14], l'échelle gériatrique de Yesavage [28] — et d'anxiété/dépression hospitalière [10], ainsi que sur des mesures de qualité du sommeil (Pittsburgh Sleep Quality Index [17]) et de somnolence diurne (Epworth [26]). Le cadre diagnostique est structuré par le DSM-5 [2]. La fragilité physique, facteur de risque de déclin cognitif, est opérationnalisée par le phénotype de Fried [21]. La qualité de vie des personnes âgées dépressives [30] et les soins en unités spécialisées pour la démence [23] sont également abordés.

Sur le plan **méthodologique et statistique**, le cluster intègre des méthodes de méta-analyse (PRISMA [5,12], hétérogénéité [8,16], biais de publication [9]), d'analyse statistique (contrôle du taux de fausses découvertes [3], puissance statistique [7], comparaison de courbes ROC [22], médiation/modération [11]), d'apprentissage automatique (forêts aléatoires [1], apprentissage profond [6]) et d'analyse de signaux neurophysiologiques (EEGLAB [20]). L'analyse de réseaux complexes [13] et les marqueurs biologiques du vieillissement [29] complètent ce panorama. L'utilisation de technologies pour le maintien à domicile [24] et les effets hormonaux postménopausiques [27] représentent des thématiques transversales liées au vieillissement.

- [4] Folstein et al. (1975) : Le MMSE est l'instrument de dépistage cognitif le plus cité de l'histoire médicale, servant de référence universelle pour quantifier le déclin cognitif et stratifier les patients dans les études sur l'Alzheimer préclinique.

- [19] Nasreddine et al. (2005) : Le MoCA a été explicitement conçu pour combler les lacunes du MMSE dans la détection du MCI, avec une sensibilité et une spécificité élevées, ce qui en fait un outil central dans le cadre AT(N).

- [2] DSM-5 (2013) : Fournit le cadre nosologique de référence pour les troubles neurocognitifs majeurs et légers, structurant la classification diagnostique de l'ensemble du domaine.

- [5] Page et al. (2021) et [12] Moher et al. (2009) : Les directives PRISMA standardisent la conduite et le rapport des revues systématiques, essentielles pour synthétiser les données sur les biomarqueurs amyloïdes et le déclin cognitif subjectif.

- [1] Breiman (2001) : Les forêts aléatoires sont devenues un outil prédictif majeur pour la classification des stades précliniques de la maladie d'Alzheimer à partir de données multimodales (neuroimagerie, biomarqueurs, données cognitives).

- [3] Benjamini & Hochberg (1995) : La correction FDR est indispensable dans les études à grande échelle (neuroimagerie voxel-à-voxel, études génomiques) pour contrôler les faux positifs.

- [21] Fried et al. (2001) : La définition opérationnelle de la fragilité physique a permis d'étudier ses interactions avec le déclin

cognitif, établissant un pont entre gériatrie et neurologie.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes :

Phase fondatrice (1960-1995) : Développement des outils d'évaluation psychiatrique et cognitive classiques — échelles de dépression de Hamilton [18] et Beck [14], MMSE [4], test de Stroop [25], Edinburgh Handedness Inventory [15], échelle gériatrique de dépression [28] — ainsi que des méthodes statistiques fondamentales [3].

Phase de consolidation méthodologique (1997-2007) : Émergence des outils de méta-analyse [9,16,8], du MoCA [19] comme alternative au MMSE pour le MCI, de l'apprentissage automatique [1], des réseaux complexes [13], du phénotype de fragilité [21], de l'analyse EEG [20] et des outils de puissance statistique [7].

Phase contemporaine (2013-2021) : Virage marqué vers l'apprentissage profond [6], la mise à jour des cadres diagnostiques (DSM-5 [2]) et méthodologiques (PRISMA 2020 [5]), la biologie du vieillissement [29], les technologies pour le maintien à domicile [24], et les revues intégratives sur la dépression et la qualité de vie en gériatrie [30,23]. Ce virage récent traduit une convergence entre approches computationnelles avancées, biomarqueurs du vieillissement et évaluations cliniques multidimensionnelles.

- **MMSE vs MoCA :** Le MoCA [19] a été développé pour pallier le manque de sensibilité du MMSE [4] au MCI, mais le débat persiste sur les seuils optimaux et l'applicabilité interculturelle de ces deux instruments, aucun des deux n'étant parfaitement calibré pour le déclin cognitif subjectif préclinique.

- **Hétérogénéité des méta-analyses :** Les mesures d'hétérogénéité [8,16] et les tests de biais de publication [9] révèlent des incohérences fréquentes dans les synthèses sur le vieillissement cognitif, questionnant la robustesse de certaines conclusions agrégées.

- **Lacune d'intégration :** Le cluster met en évidence un écart entre les outils d'évaluation clinique traditionnels [4,19,14,18,28] et les méthodes computationnelles modernes [1,6,20]. L'intégration effective de l'apprentissage profond [6] et des forêts aléatoires [1] dans la pratique clinique de détection précoce reste un défi non résolu.

- **Fragilité et cognition :** Bien que le phénotype de fragilité [21] soit bien défini physiquement, son articulation avec les cadres cognitifs (MCI, déclin subjectif) et le cadre AT(N) demeure insuffisamment explorée, les marqueurs de fragilité cognitive n'étant pas standardisés.

- **Technologies et vieillissement :** L'utilisation de la technologie pour le maintien à domicile [24] et les unités spécialisées de soins [23] soulèvent des questions sur l'équité d'accès et l'efficacité comparative, avec des données encore limitées issues d'essais contrôlés.

- **Facteurs hormonaux :** L'étude WHI [27] a montré que les risques de l'hormonothérapie substitutive dépassaient les bénéfices, mais les effets cognitifs spécifiques restent débattus, créant un gap dans la compréhension des facteurs de risque sexe-spécifiques du déclin cognitif.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☆ **Random Forests** — Machine Learning (2001) 120,422 [DOI](#)
2. ★ **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders** — Encyclopedia of Social Work (2013) 109,972 [DOI](#)
3. ★ **Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing** — Journal of the Royal Statistical Society Series B (Statistical Methodology) (1995) 106,123 [DOI](#)
4. ☆ **"Mini-mental state"** — Journal of Psychiatric Research (1975) 86,129 [DOI](#)
5. ★ **The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews** — BMJ (2021) 85,301 [DOI](#)
6. ☆ **Deep learning** — Nature (2015) 78,741 [DOI](#)
7. ☆ **G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences** — Behavior Research Methods (2007) 61,624 [DOI](#)
8. ★ **Measuring inconsistency in meta-analyses** — BMJ (2003) 61,524 [DOI](#)
9. ★ **Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test** — BMJ (1997) 54,999 [DOI](#)
10. ★ **The Hospital Anxiety and Depression Scale** — Acta Psychiatrica Scandinavica (1983) 45,922 [DOI](#)
11. ★ **Introduction to Mediation, Moderation, and Conditional Process Analysis: A Regression-Based Approach** (2013) 45,125
12. ★ **Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement.** — PubMed (2009) 45,121

13. ☆ **Collective dynamics of 'small-world' networks** — Nature (1998) 42,497 [DOI](#)
14. ★ **An Inventory for Measuring Depression** — Archives of General Psychiatry (1961) 37,870 [DOI](#)
15. ☆ **The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory** — Neuropsychologia (1971) 36,405 [DOI](#)
16. ★ **Quantifying heterogeneity in a meta-analysis** — Statistics in Medicine (2002) 36,006 [DOI](#)
17. ☆ **The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research** — Psychiatry Research (1989) 33,682 [DOI](#)
18. ☆ **A RATING SCALE FOR DEPRESSION** — Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry (1960) 32,275 [DOI](#)
19. ★ **The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment** — Journal of the American Geriatrics Society (2005) 24,564 [DOI](#)
20. ☆ **EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis** — Journal of Neuroscience Methods (2004) 24,370 [DOI](#)
21. ★ **Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype** — The Journals of Gerontology Series A (2001) 23,796 [DOI](#)
22. ★ **Comparing the Areas under Two or More Correlated Receiver Operating Characteristic Curves: A Nonparametric Approach** — Biometrics (1988) 21,784 [DOI](#)
23. ★ **Special Care Units and Traditional Care in Dementia: Relationship with Behavior, Cognition, Functional Status and Quality of Life - A Review** — Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra (2013) 20,643 [DOI](#)
24. ★ **Older Adults' Reasons for Using Technology while Aging in Place** — Gerontology (2015) 19,715 [DOI](#)
25. ☆ **Studies of interference in serial verbal reactions.** — Journal of Experimental Psychology (1935) 18,142 [DOI](#)
26. ★ **A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale** — SLEEP (1991) 16,920 [DOI](#)
27. ★ **Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial** — JAMA (2002) 15,725 [DOI](#)
28. ☆ **Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report** — Journal of Psychiatric Research (1982) 14,888 [DOI](#)
29. ☆ **The Hallmarks of Aging** — Cell (2013) 14,438 [DOI](#)
30. ★ **Depression and Quality of Life in Older Persons: A Review** — Dementia and Geriatric Cognitive Disorders (2015) 14,091 [DOI](#)

Axe 3 — Biomarqueurs & diagnostic TEP

564 articles-sources · 9 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 564 articles · 3 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Biomarqueurs & diagnostic TEP ». Les clusters révèlent 9 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (921 articles) — Ce cluster rassemble des articles fondamentaux qui structurent l'ensemble du champ diagnostique et physiopathologique des démences neurodégénératives, avec un accent particulier sur la maladie d'Alzheimer (MA). Le socle théorique repose sur l'hypothèse de la cascade amyloïde, proposée initialement au début des années 1990 puis développée et défendue sur plus de deux décennies, postulant que l'accumulation de peptide A β constitue l'événement initiateur de la MA, avec des interactions démontrées entre oligomères amyloïdes et pathologie tau. Le cadre diagnostique a connu une évolution majeure. **Cadres diagnostiques, biomarqueurs et critères cliniques pour la maladie d'Alzheimer et les démences neurodégénératives apparentées : de la classification clinique à la définition biologique.**

Cluster 1 (740 articles) — Ce cluster rassemble les travaux fondamentaux et translationnels qui ont structuré la compréhension moderne de la maladie d'Alzheimer (MA) et des maladies neurodégénératives apparentées. Le socle repose sur la caractérisation neuropathologique : la stadification des dégénérescences neurofibrillaires par Braak et Braak a défini la progression topographique de la pathologie tau, tandis que la découverte et le séquençage du peptide amyloïde A β puis de son précurseur APP ont fondé l'hypothèse amyloïde. La pathologie de l' α -synucléine dans les corps de Lewy a élargi le cadre aux synucléinopathies, avec sa propre stadification. **Bases neuropathologiques, biomarqueurs dynamiques et mécanismes physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer : de la caractérisation moléculaire aux stratégies diagnostiques et thérapeutiques.**

Cluster 2 (397 articles) — Ce cluster réunit des travaux couvrant l'ensemble de la chaîne diagnostique et préventive des démences, en particulier la maladie d'Alzheimer (MA). Le socle repose sur des instruments de dépistage cognitif validés à grande échelle : le Mini-Mental State Examination (MMSE), le Montreal Cognitive Assessment (MoCA), conçu pour détecter les troubles cognitifs légers (MCI) échappant au MMSE, l'Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R), le Clinical Dementia Rating (CDR), l'échelle des activités de la vie quotidienne (ADL) et les batteries d'intelligence générale comme la WAIS-III. L'analyse qualitative de la fluence verbale complète ces outils en distinguant les sous-types de démence frontotemporale. **Évaluation cognitive, biomarqueurs et neuroimagerie pour le diagnostic, la prévention et la compréhension du vieillissement cérébral et des démences neurodégénératives.**

Cluster 1 (48 articles) — Ce front de recherche se concentre sur l'intégration de biomarqueurs multimodaux utilisant les frameworks NIA-AA et AT(N) pour le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer. Les approches méthodologiques dominantes combinent l'imagerie PET (florbetapir pour l'amyloïde, flortaucipir pour tau), les biomarqueurs plasmatiques émergents (neurofilament light, amyloïde- β plasmatique), et l'intelligence artificielle pour optimiser la précision diagnostique à travers les stades précliniques et cliniques. Les résultats récents montrent que les biomarqueurs plasmatiques corréleront significativement avec les dépôts cérébraux d'amyloïde et tau, offrant des alternatives moins invasives au LCR. **Biomarqueurs multimodaux pour le diagnostic précoce d'Alzheimer**

Cluster 2 (40 articles) — Ce front de recherche se concentre sur la validation comparative des biomarqueurs plasmatiques émergents (p-tau217, GFAP, NfL) face aux techniques d'imagerie PET établies (florbetapir, flortaucipir) pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Les approches méthodologiques dominantes incluent

des études de corrélation tête-à-tête entre biomarqueurs sanguins et imagerie, l'analyse de la précision diagnostique par courbes ROC, et l'évaluation de critères d'utilisation appropriée dans la pratique clinique. Les résultats récents révèlent que le p-tau217 plasmatique atteint une précision exceptionnelle (AUC 0.94-0.97) pour détecter les pathologies amyloïde et tau, rivalisant avec l'imagerie PET. **Biomarqueurs plasmatiques versus imagerie PET Alzheimer**

Cluster 3 (20 articles) — Ce front de recherche se concentre sur la validation comparative des biomarqueurs plasmatiques émergents face aux références PET pour le diagnostic et le staging de la maladie d'Alzheimer. Les approches méthodologiques dominantes incluent des études "head-to-head" comparant directement plasma et neuroimagerie PET, l'utilisation de technologies ultra-sensibles (Simoa, MSD, IP-MS), et la validation post-mortem des biomarqueurs plasmatiques contre les charges pathologiques réelles. Les résultats récents clés démontrent que les biomarqueurs plasmatiques, notamment p-tau217, peuvent efficacement prédire les stades PET amyloïde et tau, avec une précision diagnostique rivalisant avec l'imagerie. **Validation Plasma vs PET Biomarkers Alzheimer**

3 micro-clusters complètent le panorama : Biomarqueurs multimodaux dans le diagnostic Alzheimer (18 articles), Biomarqueurs multimodaux et thérapies ciblées Alzheimer (8 articles), Biomarqueurs moléculaires dans l'encéphalopathie traumatique chronique (3 articles).

CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Les biomarqueurs plasmatiques p-tau217 et GFAP atteignent des performances diagnostiques comparables au PET depuis 2022-2024, mais leur variabilité intra-individuelle et leurs seuils optimaux selon l'origine ethnique restent non standardisés pour l'implémentation clinique mondiale.

Tension mécanistique non résolue : La hiérarchie diagnostique p-tau217 > p-tau181 > p-tau231 est établie transversalement, mais la séquence temporelle d'élévation de ces isoformes dans la progression pathologique reste controversée, limitant leur utilisation comme marqueurs de staging.

Signal faible émergent : L'équité diagnostique des biomarqueurs plasmatiques entre populations diverses (ethniques, comorbidités, âge avancé) émerge comme préoccupation critique non résolue dans les études de validation actuelles majoritairement conduites sur populations caucasiennes.

CLUSTERS DÉTAILLÉS — 564 ARTICLES SOURCES · 3 CLUSTERS

CLUSTER 0 921 articles dans le réseau**Cadres diagnostiques, biomarqueurs et critères cliniques pour la maladie d'Alzheimer et les démences neurodégénératives apparentées : de la classification clinique à la définition biologique.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Cadres diagnostiques, biomarqueurs et critères cliniques pour la maladie d'Alzheimer et les démences neurodégénératives apparentées : de la classification clinique à la définition biologique.

Ce cluster rassemble des articles fondamentaux qui structurent l'ensemble du champ diagnostique et physiopathologique des démences neurodégénératives, avec un accent particulier sur la maladie d'Alzheimer (MA). Le socle théorique repose sur l'hypothèse de la cascade amyloïde, proposée initialement au début des années 1990 [17] puis développée et défendue sur plus de deux décennies [10,22], postulant que l'accumulation de peptide A β constitue l'événement initiateur de la MA, avec des interactions démontrées entre oligomères amyloïdes et pathologie tau [12].

Le cadre diagnostique a connu une évolution majeure. Les critères cliniques originaux de 1984 [5] ont été révisés en 2011 par les groupes NIA-AA, qui ont défini séparément les stades de démence [8], de trouble cognitif léger (MCI) [13] et de phase préclinique [19]. Le concept de MCI a été formalisé comme entité diagnostique intermédiaire [16,30]. En 2018, un virage paradigmatique s'est opéré avec le cadre de recherche NIA-AA proposant une définition purement biologique de la MA basée sur les biomarqueurs ATN (amyloïde, tau, neurodégénérescence) [14]. Les outils d'évaluation clinique incluent le CDR [20] et la Global Deterioration Scale [29], tandis que le registre CERAD a standardisé l'évaluation neuropathologique [27].

Le cluster intègre également les critères diagnostiques des démences apparentées : variante comportementale de la dégénérescence frontotemporale [23,25], aphasie primaire progressive [28], démence à corps de Lewy [26] et maladie de Parkinson [18], ainsi que la découverte de TDP-43 comme protéine clé de la DLFT et de la SLA [21]. Des contributions méthodologiques essentielles soutiennent ces travaux : analyses statistiques [1,3], courbes ROC [11], méta-analyses [4] et cartographie protéomique [9]. Le rôle de l'APOE- ϵ 4 comme facteur de risque génétique majeur a été établi [15], et la biologie des astrocytes souligne l'importance de la neuroinflammation [24]. L'ensemble du DSM-5 fournit le cadre nosologique psychiatrique général [2].

- [14] Jack et al. (2018) : Article pivot qui redéfinit la MA comme entité biologique via le système ATN, transformant fondamentalement l'approche diagnostique en plaçant les biomarqueurs (PET amyloïde, PET tau, biomarqueurs plasmatiques) au centre de la définition.
- [10] Hardy & Selkoe (2002) : Synthèse magistrale de l'hypothèse amyloïde après une décennie de recherche, établissant le cadre théorique dominant qui justifie le développement des traceurs PET amyloïde comme le florbetapir.
- [8] McKhann et al. (2011) : Révision des critères diagnostiques de la démence MA intégrant pour la première fois les biomarqueurs comme critères de soutien, faisant le pont entre clinique et biologie.
- [13] Albert et al. (2011) : Formalisation du MCI dû à la MA avec intégration des biomarqueurs, définissant la population cible majeure pour le diagnostic précoce par PET et biomarqueurs plasmatiques.
- [19] Sperling et al. (2011) : Conceptualisation de la phase préclinique de la MA, ouvrant le champ à la détection par biomarqueurs avant tout symptôme clinique.
- [5] McKhann et al. (1984) : Critères NINCDS-ADRDA originaux, référence historique incontournable ayant structuré 30 ans de recherche clinique sur la MA.
- [15] Corder et al. (1993) : Démonstration du rôle dose-dépendant de l'APOE- ϵ 4, facteur de risque génétique le plus puissant de la MA sporadique, essentiel pour la stratification des patients dans les études de biomarqueurs.

- [11] Robin et al. (2011) : Outil méthodologique fondamental pour l'évaluation de la précision diagnostique (courbes ROC), directement applicable à la comparaison des performances des biomarqueurs.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes :

Phase 1 – Fondations cliniques (1982-1998) : Élaboration des échelles cliniques [20,29], des premiers critères diagnostiques de la MA [5], de la DLFT [25] et du registre neuropathologique CERAD [27]. Découverte du rôle de l'APOE-ε4 [15] et formulation de l'hypothèse amyloïde [17].

Phase 2 – Consolidation nosologique et théorique (2002-2009) : Maturation de l'hypothèse amyloïde [10], formalisation du MCI [16,30], critères révisés de la DLB [26], classification de l'aphasie progressive [28], identification de TDP-43 [21], et exploration de la neurobiologie gliale [24].

Phase 3 – Virage biologique et biomarqueurs (2011-2021) : C'est le tournant décisif. Les trois recommandations NIA-AA de 2011 [8,13,19] ont introduit les biomarqueurs dans le diagnostic. Le cadre ATN de 2018 [14] a consacré la définition biologique de la MA, rendant centraux les outils comme le PET amyloïde (florbetapir), le PET tau (floritaucipir) et les biomarqueurs plasmatiques (neurofilament light). Les critères MDS pour la maladie de Parkinson [18] et la révision des critères bvFTD [23] reflètent cette tendance transnosologique. Les avancées méthodologiques en protéomique [9] et en analyse ROC [11] accompagnent ce mouvement. La réévaluation de l'hypothèse amyloïde à 25 ans [22] confirme sa pertinence malgré les échecs thérapeutiques.

L'hypothèse amyloïde en débat : Malgré les défenses successives [10,17,22], les échecs répétés des thérapies anti-amyloïde remettent en question la centralité de l'Aβ comme cible thérapeutique. La relation entre oligomères amyloïdes et pathologie tau [12] suggère une physiopathologie plus complexe que la cascade linéaire initialement proposée.

Définition biologique vs clinique : Le cadre ATN [14] permet de diagnostiquer la MA chez des individus asymptomatiques, ce qui soulève des questions éthiques et pratiques non résolues. Les critères cliniques originaux [5,8] et le concept de MCI [16,30] restent ancrés dans la symptomatologie, créant une tension entre approches biologique et clinique.

Chevauchements nosologiques : Les critères distincts pour MA [8], bvFTD [23], DLB [26], PPA [28] et Parkinson [18] masquent la réalité des pathologies mixtes et des co-protéinopathies (amyloïde, tau, TDP-43 [21], α-synucléine), insuffisamment prises en compte dans les cadres actuels.

Lacune majeure – biomarqueurs plasmatiques : Bien que le cadre ATN [14] intègre théoriquement les biomarqueurs fluides, ce cluster ne contient pas d'article fondateur spécifiquement dédié à la validation des biomarqueurs plasmatiques (p-tau, NfL) comme outils diagnostiques de première ligne, suggérant que ce domaine est encore en phase de consolidation par rapport à l'imagerie PET.

Représentativité des cohortes : Les critères diagnostiques [5,8,13] et les échelles [20,29] ont été développés principalement sur des populations occidentales, posant la question de leur généralisabilité transculturelle, un aspect peu couvert par les textes fondateurs du cluster.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★ 📄 **R: A Language and Environment for Statistical Computing** (2000) 352,817 [DOI](#)
2. ★ **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders** — American Psychiatric Association eBooks (2013) 111,251 [DOI](#)
3. ★ **Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing** — Journal of the Royal Statistical Society Series B (Statistical Methodology) (1995) 106,123 [DOI](#)
4. ★ 📄 **The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews** — BMJ (2021) 85,301 [DOI](#)
5. ★ 📄 **Clinical diagnosis of Alzheimer's disease** — Neurology (1984) 27,895 [DOI](#)
6. ★ 📄 **Special Care Units and Traditional Care in Dementia: Relationship with Behavior, Cognition, Functional Status and Quality of Life - A Review** — Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra (2013) 20,643 [DOI](#)
7. ★ **Sensitivity and False Alarm Rate of a Fall Sensor in Long-Term Fall Detection in the Elderly** — Gerontology (2014) 18,943 [DOI](#)
8. ★ 📄 **The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease** — Alzheimer s & Dementia (2011) 18,504 [DOI](#)

9. ★  **Tissue-based map of the human proteome** — Science (2015) 15,478 [DOI](#)
10. ★ **The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics** — Science (2002) 13,695 [DOI](#)
11. ★  **pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves** — BMC Bioinformatics (2011) 13,519 [DOI](#)
12. ★  **Amyloid Oligomers Exacerbate Tau Pathology in a Mouse Model of Tauopathy** — Neurodegenerative Diseases (2012) 10,393 [DOI](#)
13. ★ **The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease** — Alzheimer s & Dementia (2011) 9,956 [DOI](#)
14. ★  **NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease** — Alzheimer s & Dementia (2018) 9,865 [DOI](#)
15. ★ **Gene Dose of Apolipoprotein E Type 4 Allele and the Risk of Alzheimer's Disease in Late Onset Families** — Science (1993) 9,358 [DOI](#)
16. ★  **Mild cognitive impairment as a diagnostic entity** — Journal of Internal Medicine (2004) 7,737 [DOI](#)
17. ★ **Alzheimer's Disease: The Amyloid Cascade Hypothesis** — Science (1992) 7,296 [DOI](#)
18. ★  **MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease** — Movement Disorders (2015) 7,038 [DOI](#)
19. ★  **Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease** — Alzheimer s & Dementia (2011) 7,008 [DOI](#)
20. ★ **A New Clinical Scale for the Staging of Dementia** — The British Journal of Psychiatry (1982) 6,990 [DOI](#)
21. ★ **Ubiquitinated TDP-43 in Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis** — Science (2006) 6,498 [DOI](#)
22. ★  **The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years** — EMBO Molecular Medicine (2016) 5,928 [DOI](#)
23. ★  **Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia** — Brain (2011) 5,151 [DOI](#)
24. ★  **Astrocytes: biology and pathology** — Acta Neuropathologica (2009) 5,050 [DOI](#)
25. ★ **Frontotemporal lobar degeneration** — Neurology (1998) 5,043 [DOI](#)
26. ★ **Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies** — Neurology (2005) 5,034 [DOI](#)
27. ★ **The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)** — Neurology (1991) 5,019 [DOI](#)
28. ★  **Classification of primary progressive aphasia and its variants** — Neurology (2011) 4,993 [DOI](#)
29. ★ **The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia** — American Journal of Psychiatry (1982) 4,966 [DOI](#)
30. ★  **Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment** — Journal of Internal Medicine (2004) 4,916 [DOI](#)

CLUSTER 1 740 articles dans le réseau**Bases neuropathologiques, biomarqueurs dynamiques et mécanismes physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer : de la caractérisation moléculaire aux stratégies diagnostiques et thérapeutiques.**

Analyse bibliométrique du cluster

Bases neuropathologiques, biomarqueurs dynamiques et mécanismes physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer : de la caractérisation moléculaire aux stratégies diagnostiques et thérapeutiques.

Ce cluster rassemble les travaux fondamentaux et translationnels qui ont structuré la compréhension moderne de la maladie d'Alzheimer (MA) et des maladies neurodégénératives apparentées. Le socle repose sur la caractérisation neuropathologique : la stadification des dégénérescences neurofibrillaires par Braak et Braak a défini la progression topographique de la pathologie tau [1], tandis que la découverte et le séquençage du peptide amyloïde A β [9] puis de son précurseur APP [14] ont fondé l'hypothèse amyloïde. La pathologie de l' α -synucléine dans les corps de Lewy a élargi le cadre aux synucléinopathies, avec sa propre stadification [2,4].

Sur le plan mécanistique, le stress oxydatif et la dysfonction mitochondriale [6,21], la neuroinflammation chronique médiée par la microglie et les astrocytes réactifs [5,7,8,15], ainsi que le rôle modulateur de l'apolipoprotéine E [22] et de la réserve cognitive [23] constituent les axes physiopathologiques majeurs identifiés par le cluster. Les grandes études génomiques ont révélé de nouveaux loci de susceptibilité impliquant l'immunité, le métabolisme lipidique et le traitement d'A β [13,26].

La contribution diagnostique est centrale : les critères cliniques ont évolué des NINCDS-ADRDA révisés [18] aux critères IWG-2 [24] et aux recommandations neuropathologiques NIA-AA [27], intégrant progressivement les biomarqueurs. Le modèle dynamique de Jack et collaborateurs a conceptualisé la cascade temporelle des biomarqueurs — amyloïde, tau, neurodégénérescence — en amont des symptômes [12,19], validé par l'étude DIAN sur les formes autosomiques dominantes [20]. Les outils de neuroimagerie structurelle [3] et les standards pour les atteintes vasculaires [10] complètent l'arsenal diagnostique.

Sur le plan thérapeutique, l'immunisation anti-A β pionnière chez la souris PDAPP [25] a ouvert la voie aux immunothérapies, aboutissant à l'essai clinique du lécanemab montrant une réduction modérée du déclin cognitif dans la MA précoce [11]. Les revues de synthèse intégratives [16,17,28,29,30] ont accompagné ces avancées en offrant des cadres conceptuels actualisés.

- **[1] Braak & Braak (1991)** : Article le plus cité du cluster ; a établi la stadification de référence de la pathologie tau, indispensable à toute étude neuropathologique et au développement des traceurs tau-PET.

- **[9] Glenner & Wong (1984)** : Première purification et caractérisation biochimique du peptide A β cérébrovasculaire, fondement de l'hypothèse de la cascade amyloïde.

- **[12] Jack et al. (2010)** : Modèle hypothétique de la dynamique temporelle des biomarqueurs de la MA, devenu le cadre conceptuel dominant pour la recherche translationnelle et les essais cliniques.

- **[18] Dubois et al. (2007)** : Révision des critères diagnostiques intégrant pour la première fois les biomarqueurs (imagerie amyloïde, LCR) comme critères de soutien, transformant l'approche clinique.

- **[7] Heneka et al. (2015)** : Revue de consensus sur la neuroinflammation dans la MA, ayant catalysé un axe de recherche majeur sur le rôle de l'immunité innée cérébrale.

- **[8] Keren-Shaul et al. (2017)** : Découverte des microglie associées à la maladie (DAM), identifiant un phénotype microglial spécifique avec implications diagnostiques et thérapeutiques.

- **[20] Bateman et al. (2012)** : Étude DIAN démontrant les changements séquentiels des biomarqueurs des décennies avant l'apparition des symptômes dans les formes dominantes, validation empirique du modèle [12].

- **[11] van Dyck et al. (2022)** : Essai pivot du lécanemab, premier anti-amyloïde montrant un bénéfice clinique statistiquement significatif, concrétisant des décennies de recherche translationnelle.

Phase 1 — Fondements moléculaires et neuropathologiques (1984-2004) : Caractérisation de l'Aβ [9], de l'APP [14], de l'α-synucléine [4], stadification neuropathologique [1,2], premières synthèses sur le stress oxydatif [21] et l'inflammation [15].

Phase 2 — Modélisation par biomarqueurs et critères révisés (2007-2014) : Émergence du paradigme des biomarqueurs dynamiques [12,19], nouvelles exigences diagnostiques [18,24,27], études génomiques à grande échelle [13], validation par les cohortes de formes dominantes [20].

Phase 3 — Mécanismes neuro-immunitaires et outils avancés (2015-2019) : Virage majeur vers la neuroinflammation [5,7,8], identification de nouveaux loci génétiques impliquant l'immunité [26], standards de neuroimagerie des petits vaisseaux [10], synthèses intégratives [16,28,29,30].

Phase 4 — Ère thérapeutique et biomarqueurs plasmatiques (2021-2022) : L'essai du lécanemab [11] marque l'entrée dans une ère de traitements modificateurs de la maladie. La revue Scheltens et al. 2021 [16] intègre déjà les biomarqueurs plasmatiques (p-tau, NfL) dans le paysage diagnostique, reflétant le virage vers des outils accessibles et peu invasifs qui est au cœur de la requête de recherche initiale.

- **Validité de l'hypothèse amyloïde comme cible thérapeutique** : Malgré les résultats positifs du lécanemab [11], l'effet clinique reste modeste, et la pertinence de la réduction amyloïde comme objectif primaire reste débattue au regard des décennies d'échecs thérapeutiques antérieurs [17,25,30].

- **Modèle linéaire vs. multifactoriel** : Le modèle séquentiel de Jack [12,19] postule une cascade ordonnée (amyloïde → tau → neurodégénérescence), mais les données sur la neuroinflammation [5,7,8] et le stress oxydatif [6,21] suggèrent des mécanismes parallèles et interactifs, insuffisamment intégrés dans le modèle.

- **Spécificité des biomarqueurs et comorbidités** : Les critères neuropathologiques [27] et les standards vasculaires [10] soulignent la fréquence des pathologies mixtes chez les personnes âgées, posant un défi majeur à l'interprétation des biomarqueurs amyloïde-PET et tau-PET en pratique clinique [24,28].

- **Lacune sur les biomarqueurs plasmatiques** : Bien que la requête cible explicitement les biomarqueurs plasmatiques (NfL, p-tau), aucun article spécifiquement dédié à leur validation diagnostique ne figure parmi les 30 plus cités, ce qui indique que ce sous-domaine, bien que connecté au cluster, n'en constitue pas encore le noyau canonique et reste en phase de consolidation [16,29].

- **Réserve cognitive et hétérogénéité clinique** : Le concept de réserve cognitive [23] explique la discordance biomarqueurs-clinique, mais ses mécanismes biologiques restent insuffisamment caractérisés, limitant la précision diagnostique individuelle [12,19].

- **Transférabilité des résultats** : L'essai DIAN [20] et les études génomiques [13,26] reposent largement sur des populations d'ascendance européenne, soulevant des questions de généralisabilité, notamment pour l'effet de l'APOE [22] dans d'autres contextes ethniques.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☆ **Neuropathological staging of Alzheimer-related changes** — Acta Neuropathologica (1991) 16,046 [DOI](#)
2. ☆ **Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease** — Neurobiology of Aging (2002) 10,566 [DOI](#)
3. ☆ **Whole Brain Segmentation** — Neuron (2002) 8,886 [DOI](#)
4. ☆ **α-Synuclein in Lewy bodies** — Nature (1997) 8,253 [DOI](#)
5. ☆ **Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia** — Nature (2017) 7,742 [DOI](#)
6. ☆ **Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases** — Nature (2006) 6,319 [DOI](#)
7. ☆ **Neuroinflammation in Alzheimer's disease** — The Lancet Neurology (2015) 5,854 [DOI](#)
8. ☆ **A Unique Microglia Type Associated with Restricting Development of Alzheimer's Disease** — Cell (2017) 5,374 [DOI](#)
9. ☆ **Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein** — Biochemical and Biophysical Research Communications (1984) 5,338 [DOI](#)

10. ☆  **Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration** — The Lancet Neurology (2013) 5,246 [DOI](#)
11. ★  **Lecanemab in Early Alzheimer's Disease** — New England Journal of Medicine (2022) 4,745 [DOI](#)
12. ☆  **Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade** — The Lancet Neurology (2009) 4,672 [DOI](#)
13. ☆  **Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease** — Nature Genetics (2013) 4,601 [DOI](#)
14. ☆ **The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor** — Nature (1987) 4,582 [DOI](#)
15. ☆  **Inflammation and Alzheimer's disease** — Neurobiology of Aging (2000) 4,489 [DOI](#)
16. ☆  **Alzheimer's disease** — The Lancet (2021) 4,467 [DOI](#)
17. ★ **Alzheimer's Disease** — New England Journal of Medicine (2010) 4,400 [DOI](#)
18. ☆ **Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria** — The Lancet Neurology (2007) 4,356 [DOI](#)
19. ☆ **Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers** — The Lancet Neurology (2013) 4,333 [DOI](#)
20. ★  **Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease** — New England Journal of Medicine (2012) 3,743 [DOI](#)
21. ☆ **Neurodegenerative diseases and oxidative stress** — Nature Reviews Drug Discovery (2004) 3,617 [DOI](#)
22. ☆  **Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy** — Nature Reviews Neurology (2013) 3,392 [DOI](#)
23. ☆  **Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease** — The Lancet Neurology (2012) 3,300 [DOI](#)
24. ☆  **Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria** — The Lancet Neurology (2014) 3,250 [DOI](#)
25. ☆ **Immunization with amyloid- β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse** — Nature (1999) 3,141 [DOI](#)
26. ☆  **Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A β , tau, immunity and lipid processing** — Nature Genetics (2019) 3,111 [DOI](#)
27. ★  **National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease** — Alzheimer's & Dementia (2012) 3,103 [DOI](#)
28. ☆ **Alzheimer's disease** — The Lancet (2016) 3,054 [DOI](#)
29. ☆ **Alzheimer's disease** — The Lancet (2006) 3,048 [DOI](#)
30. ☆  **Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies** — Cell (2019) 3,040 [DOI](#)

CLUSTER 2 397 articles dans le réseau**Évaluation cognitive, biomarqueurs et neuroimagerie pour le diagnostic, la prévention et la compréhension du vieillissement cérébral et des démences neurodégénératives.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Évaluation cognitive, biomarqueurs et neuroimagerie pour le diagnostic, la prévention et la compréhension du vieillissement cérébral et des démences neurodégénératives.

Ce cluster réunit des travaux couvrant l'ensemble de la chaîne diagnostique et préventive des démences, en particulier la maladie d'Alzheimer (MA). Le socle repose sur des instruments de dépistage cognitif validés à grande échelle : le Mini-Mental State Examination (MMSE) [1], le Montreal Cognitive Assessment (MoCA), conçu pour détecter les troubles cognitifs légers (MCI) échappant au MMSE [3], l'Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R) [24], le Clinical Dementia Rating (CDR) [7], l'échelle des activités de la vie quotidienne (ADL) [6] et les batteries d'intelligence générale comme la WAIS-III [16]. L'analyse qualitative de la fluence verbale complète ces outils en distinguant les sous-types de démence frontotemporale [22].

Sur le plan neurobiologique, la compréhension des isoformes et de la phosphorylation de la protéine tau constitue un fondement moléculaire essentiel [26]. La technologie d'immunoessai à molécule unique (Simoa) a permis la détection sérique de protéines à des concentrations subfemtomolaires, ouvrant la voie aux biomarqueurs plasmatiques [23]. En neuroimagerie, les pipelines automatisés de segmentation cérébrale (FreeSurfer [9], SPM unified segmentation [11]) et les atlas de parcellisation corticale (Desikan-Killiany [5], AAL3 [27]) fournissent les outils méthodologiques pour quantifier l'atrophie et les lésions de la substance blanche, ces dernières prédisant AVC, démence et mortalité [20]. La prédiction de structures protéiques par AlphaFold [2] représente un apport computationnel majeur pour la compréhension des protéinopathies.

L'épidémiologie des démences est documentée par les rapports sur la charge mondiale des maladies neurologiques [13] et les projections de prévalence à l'horizon 2050 [15]. Les rapports successifs de la Commission Lancet [12,8,19] synthétisent les facteurs de risque modifiables et les stratégies de prévention. L'essai FINGER a démontré l'efficacité d'une intervention multidomaine sur le déclin cognitif [17]. Le vieillissement est identifié comme facteur de risque principal des maladies neurodégénératives [18,29], avec une mise à jour des mécanismes biologiques fondamentaux [14]. Enfin, les facteurs génétiques expliquent une part substantielle du risque de MA, bien que les facteurs environnementaux restent déterminants [28], et la cohorte PPMI structure la recherche sur les biomarqueurs de progression dans la maladie de Parkinson [30].

- **[1]** Folstein et al. (1975) : Article le plus cité du cluster (>86 000 citations), le MMSE reste l'instrument de référence universelle pour le dépistage cognitif, utilisé comme critère d'inclusion ou de comparaison dans la quasi-totalité des études sur les démences.

- **[3]** Nasreddine et al. (2005) : Le MoCA a comblé une lacune critique en détectant le MCI chez des patients avec MMSE normal, devenant l'outil standard pour les stades précoces.

- **[25]** Jack et al. (2011) : Les recommandations NIA-AA ont redéfini les critères diagnostiques de la MA en intégrant les biomarqueurs (amyloïde, tau, neurodégénérescence), structurant toute la recherche ultérieure sur le diagnostic biologique.

- **[23]** Rissin et al. (2010) : La technologie Simoa a constitué une rupture technologique en permettant la quantification de biomarqueurs sanguins à des concentrations ultrasensibles, fondement des dosages plasmatiques de NfL, p-tau et Aβ.

- **[8,19]** Livingston et al. (2020, 2024) : Les rapports de la Commission Lancet constituent la synthèse de référence sur les facteurs de risque modifiables et les stratégies de prévention, avec un élargissement progressif des facteurs identifiés (de 9 à 14).

- **[5]** Desikan et al. (2006) : L'atlas de parcellisation corticale automatisée est devenu le standard pour la quantification régionale de l'atrophie en neuroimagerie structurelle.

- **[9]** Fischl (2012) : FreeSurfer est la plateforme de traitement d'IRM la plus utilisée en neurosciences, indispensable pour les mesures volumétriques corticales et sous-corticales.

- [26] Buée et al. (2000) : Cette revue fondamentale sur la biologie de tau a posé les bases moléculaires nécessaires au développement des traceurs tau-PET et des biomarqueurs tau plasmatiques.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes :

Phase 1 — Fondations cliniques (1963-2006) : Développement et validation des outils cognitifs standardisés [1,6,7,10,3,16,24] et des premiers cadres nosologiques du MCI [10]. La parcellisation cérébrale automatisée émerge [5,11].

Phase 2 — Révolution des biomarqueurs et de la neuroimagerie (2010-2017) : La technologie Simoa permet les dosages ultrasensibles [23], les critères NIA-AA intègrent les biomarqueurs dans la définition de la MA [25], et FreeSurfer se consolide comme outil standard [9]. Le premier rapport Lancet identifie 9 facteurs de risque modifiables [12] et l'essai FINGER apporte la preuve d'efficacité d'interventions multidomains [17].

Phase 3 — Virage récent vers la prédiction, la prévention et l'intelligence artificielle (2019-2024) : On observe une accélération marquée avec l'épidémiologie prédictive [13,15], l'approfondissement des mécanismes du vieillissement [18,14], l'élargissement des recommandations préventives [8,19], et l'irruption de l'IA structurale (AlphaFold [2]). L'atlas AAL3 met à jour les outils de neuroimagerie [27]. Le rapport Lancet 2024 [19] porte à 14 le nombre de facteurs de risque modifiables, confirmant un virage vers la médecine préventive personnalisée.

Limites des outils de dépistage cognitif : Le MMSE [1] présente une sensibilité insuffisante aux stades précoces, ce qui a motivé le développement du MoCA [3] et de l'ACE-R [24]. Cependant, l'influence des variables sociodémographiques sur les scores reste débattue, comme l'illustrent les adaptations culturelles nécessaires [21]. L'absence de consensus sur les seuils optimaux selon les populations constitue une lacune persistante.

Hétérogénéité des articles du cluster : La présence d'un article sur l'usage des technologies par les personnes âgées [4] et d'AlphaFold [2] dans un cluster centré sur le diagnostic des démences suggère un bruit bibliométrique ou des liens indirects (vieillesse en place, modélisation protéique des protéinopathies), soulevant la question de la cohérence interne du regroupement.

Gap entre biomarqueurs et pratique clinique : Bien que les critères NIA-AA [25] intègrent les biomarqueurs, les recommandations de la Commission Lancet [8,19] restent principalement orientées vers les facteurs de risque populationnels. Le fossé entre la disponibilité des biomarqueurs plasmatiques ultrasensibles [23] et leur implémentation en routine clinique n'est pas résolu dans ce corpus.

Facteurs génétiques vs. environnementaux : L'étude de jumeaux [28] confirme une héritabilité élevée de la MA tout en soulignant l'importance des facteurs non génétiques, mais les interactions gène-environnement restent insuffisamment modélisées. La part respective de ces facteurs dans les différentes trajectoires de vieillissement [14,18,29] demeure un champ ouvert.

Absence d'articles spécifiques sur les traceurs PET amyloïde et tau : Malgré la requête initiale mentionnant florbetapir et flortaucipir, aucun article du top 30 ne porte directement sur ces traceurs, ce qui indique que le cluster privilégie les fondements méthodologiques et épidémiologiques plutôt que la validation diagnostique spécifique de l'imagerie moléculaire — une lacune significative au regard de la thématique de recherche.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☆ "Mini-mental state" — Journal of Psychiatric Research (1975) 86,129 [DOI](#)
2. ☆ Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold — Nature (2021) 42,551 [DOI](#)
3. ★ The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment — Journal of the American Geriatrics Society (2005) 24,564 [DOI](#)
4. ★ Older Adults' Reasons for Using Technology while Aging in Place — Gerontology (2015) 19,715 [DOI](#)
5. ☆ An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest — NeuroImage (2006) 13,728 [DOI](#)
6. ★ STUDIES OF ILLNESS IN THE AGED. THE INDEX OF ADL: A STANDARDIZED MEASURE OF BIOLOGICAL AND PSYCHOSOCIAL FUNCTION. — PubMed (1963) 12,048 [DOI](#)

7. ☆  **The Clinical Dementia Rating (CDR)** — Neurology (1993) 9,820 [DOI](#)
8. ☆  **Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission** — The Lancet (2020) 9,769 [DOI](#)
9. ☆  **FreeSurfer** — NeuroImage (2012) 9,488 [DOI](#)
10. ★ **Mild Cognitive Impairment** — Archives of Neurology (1999) 8,873 [DOI](#)
11. ☆ **Unified segmentation** — NeuroImage (2005) 7,417 [DOI](#)
12. ☆ **Dementia prevention, intervention, and care** — The Lancet (2017) 6,097 [DOI](#)
13. ☆  **Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016** — The Lancet Neurology (2019) 5,532 [DOI](#)
14. ☆ **Hallmarks of aging: An expanding universe** — Cell (2023) 5,020 [DOI](#)
15. ☆  **Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019** — The Lancet Public Health (2022) 4,701 [DOI](#)
16. ☆ **Wechsler Adult Intelligence Scale-III** (2001) 3,759 [DOI](#)
17. ☆ **A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial** — The Lancet (2015) 3,481 [DOI](#)
18. ☆ **Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease** — Nature Reviews Neurology (2019) 3,117 [DOI](#)
19. ☆  **Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission** — The Lancet (2024) 2,395 [DOI](#)
20. ★  **The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis** — BMJ (2010) 2,270 [DOI](#)
21. ★  **Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil** — Arquivos de Neuro-Psiquiatria (2003) 2,192 [DOI](#)
22. ★  **Qualitative Assessment of Verbal Fluency Performance in Frontotemporal Dementia** — Dementia and Geriatric Cognitive Disorders (2017) 2,055 [DOI](#)
23. ☆  **Single-molecule enzyme-linked immunosorbent assay detects serum proteins at subfemtomolar concentrations** — Nature Biotechnology (2010) 2,030 [DOI](#)
24. ★ **The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening** — International Journal of Geriatric Psychiatry (2006) 2,018 [DOI](#)
25. ★  **Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease** — Alzheimer s & Dementia (2011) 2,015 [DOI](#)
26. ☆ **Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders**11These authors contributed equally to this work. — Brain Research Reviews (2000) 1,980 [DOI](#)
27. ☆  **Automated anatomical labelling atlas 3** — NeuroImage (2019) 1,900 [DOI](#)
28. ★ **Role of Genes and Environments for Explaining Alzheimer Disease** — Archives of General Psychiatry (2006) 1,836 [DOI](#)
29. ☆  **Ageing as a Risk Factor for Disease** — Current Biology (2012) 1,835 [DOI](#)
30. ☆  **The Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI)** — Progress in Neurobiology (2011) 1,823 [DOI](#)

Fronts de recherche

Couplage bibliographique · 4 axes · Ce que les chercheurs publient maintenant

Note méthodologique — Le **couplage bibliographique** identifie les fronts de recherche en regroupant les articles-sources qui partagent les mêmes références. Co-citation → **fondations**. Couplage biblio → **fronts actifs** (ce qui s'écrit maintenant).

AXE 1 — CASCADE AMYLOÏDE & TAU

1995 articles · 8 fronts · 334318 connexions

Front 1 — 555 articles

>Oligomères Amyloïdes et Dysfonctions Synaptiques en Alzheimer

Ce front de recherche se caractérise par une transition méthodologique majeure : du focus traditionnel sur les plaques amyloïdes vers l'étude des oligomères solubles d'amyloïde- β (A β O) comme agents neurotoxiques primaires. Les approches dominantes combinent modèles murins APP sophistiqués, biomarqueurs liquides (notamment liquide céphalo-rachidien), et analyses de connectivité neuronale pour comprendre les dysfonctions synaptiques précoces.

Les résultats récents révèlent que les A β Os, plutôt que les plaques fibrillaires, sont les principaux responsables de la toxicité synaptique et de la propagation pathologique. Cette "hypothèse des oligomères", maintenant dans sa troisième décennie, guide le développement thérapeutique vers des cibles plus spécifiques. Les recherches actuelles intègrent également les dysfonctionnements des interneurons et les anomalies de réseaux neuronaux.

Ce qui distingue fondamentalement ce front est l'abandon du paradigme "une pathologie-une cible" au profit d'approches multifactorielles reconnaissant la complexité étiologique d'Alzheimer. L'intégration de biomarqueurs précoces et la diversification des processus biologiques ciblés marquent une évolution vers des stratégies thérapeutiques personnalisées, dépassant les échecs répétés des approches anti-amyloïdes traditionnelles.

Front 2 — 440 articles

>Mécanismes Cellulaires de la Neurodégénérescence Multi-Pathologie

Ce front de recherche intègre plusieurs approches méthodologiques convergentes : modèles transgéniques (*Drosophila*), analyses moléculaires du repliement protéique, études des voies de stress oxydatif et caractérisation des mécanismes de mort cellulaire régulée (ferroptose, autophagie défailante). Les chercheurs combinent imagerie cellulaire avancée, spectrométrie de masse et approches omiques pour cartographier les dysfonctions mitochondriales et les cascades de signalisation.

Les résultats récents révèlent des mécanismes transversaux partagés entre différentes protéinopathies : l'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote comme signaux pathologiques, le rôle central de la ferroptose dans la mort neuronale, et l'interconnexion entre stress du réticulum endoplasmique, dysfonction mitochondriale et défauts d'autophagie. Les études sur TDP-43 et α -synucléine démontrent comment le mauvais repliement protéique déclenche ces cascades communes.

Ce front se distingue par son approche pan-neurodégénérative, dépassant les frontières traditionnelles entre maladies spécifiques pour identifier des "hallmarks" partagés. Cette perspective unificatrice ouvre vers des stratégies thérapeutiques ciblant les mécanismes fondamentaux plutôt que des pathologies individuelles, révolutionnant potentiellement le développement de traitements modificateurs de maladie.

Front 3 — 418 articles

>Microglie et Neuroinflammation dans les Maladies Neurodégénératives

Ce front de recherche se caractérise par des approches méthodologiques diversifiées combinant l'élimination sélective microgliale (CSF1R antagonistes), la modélisation iPSC pour recréer les interactions cellulaires humaines, l'analyse du système glymphatique, et l'étude des voies de signalisation inflammatoire (TLR4/NLRP3). Les chercheurs explorent également les connexions microbiome-microglie via l'axe intestin-cerveau.

Les résultats récents révèlent que l'élimination microgliale prévient la perte neuronale sans affecter la pathologie amyloïde, suggérant un rôle délétère direct des microglies activées. Le système glymphatique émerge comme voie finale commune vers la démence, particulièrement perturbé pendant le sommeil. Les microglies APOE4/4 présentent des gouttelettes lipidiques pathologiques distinctes. La sénescence cellulaire et la neuroinflammation apparaissent comme mécanismes convergents du vieillissement pathologique.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative repositionnant la neuroinflammation non plus comme conséquence mais comme moteur central de la neurodégénérescence, avec les microglies comme acteurs thérapeutiques potentiels plutôt que simples marqueurs pathologiques. Cette perspective ouvre des stratégies thérapeutiques ciblant spécifiquement l'activation microgliale.

Front 4 — 336 articles

>Mécanismes tau-amyloïde dans la neurodégénérescence

Ce front de recherche intègre les approches structurales (cristallographie, cryo-EM), biochimiques (analyses d'oligomères, phosphorylation), et cellulaires (modèles transgéniques, cultures primaires) pour comprendre les interactions entre protéines tau et amyloïde- β . Les méthodologies incluent la caractérisation des espèces oligomériques toxiques, l'étude de la propagation intercellulaire type-prion, et l'analyse des dysfonctions synaptiques précoces.

Les résultats récents révèlent que les oligomères tau sont plus neurotoxiques que les enchevêtrements fibrillaires, causant des dysfonctions mitochondriales et synaptiques. La propagation tau suit des réseaux neuronaux spécifiques, indépendamment des plaques amyloïdes. L'interaction tau-amyloïde amplifie la pathogenèse via des mécanismes croisés impliquant neuroinflammation gliale et défaillance du système ubiquitine-protéasome.

Ce front se distingue par son approche mécanistique intégrative, dépassant les hypothèses traditionnelles séparées pour explorer les interactions moléculaires complexes. L'accent sur les espèces oligomériques toxiques et les phases précliniques oriente vers des cibles thérapeutiques précoces, tandis que l'intégration des contributions gliales élargit la compréhension pathogénique au-delà des neurones.

Front 5 — 150 articles

>Exosomes et Transport Pathologique en Neuroinflammation

Ce front de recherche combine des approches de protéomique, de biologie cellulaire et de microscopie électronique pour caractériser les vésicules extracellulaires dans les maladies neurodégénératives. Les méthodes dominantes incluent l'isolement d'exosomes à partir de liquide cébrospinal, l'analyse protéomique différentielle et les modèles cellulaires de co-culture neurone-microglie.

Les résultats récents révèlent que les exosomes agissent comme véhicules de propagation des protéines pathologiques (A β , tau, α -synucléine) entre cellules cérébrales. Les études montrent une signature lipidique unique des exosomes neuronaux dysfonctionnels, notamment impliquant les céramides et sphingosine-1-phosphate. La microglie module activement la transmission exosomale de l' α -synucléine, établissant un lien critique entre neuroinflammation et propagation pathologique.

Ce qui distingue ce front est l'émergence d'un paradigme thérapeutique dual : d'une part, les exosomes pathologiques comme biomarqueurs diagnostiques précoces extraits du sang, d'autre part, les exosomes de cellules souches mésenchymateuses comme vecteurs thérapeutiques pour la neuroplasticité. Cette approche bidirectionnelle repositionne les exosomes de simple déchet cellulaire vers des acteurs centraux de la communication intercellulaire pathologique et de la médecine régénérative neurologique.

Front 6 — 89 articles

>Axe Microbiote-Intestin-Cerveau dans la Neurodégénérescence

Ce front de recherche utilise principalement des approches métagénomiques, des études de transplantation de microbiote fécal, l'analyse de métabolites bactériens et des modèles murins de vieillissement. Les chercheurs combinent la caractérisation microbienne avec l'évaluation de biomarqueurs neuroinflammatoires et de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique.

Les résultats récents révèlent que le microbiote intestinal module directement l'agrégation d'amyloïde- β et la propagation de tau via des métabolites spécifiques comme les acides biliaires. La transplantation de microbiote entre souris jeunes et âgées inverse les hallmarks du vieillissement cérébral. Les biofilms amyloïdes bactériens émergent comme déclencheurs potentiels des maladies neurodégénératives, établissant un lien mécanistique entre infections microbiennes et pathologie protéique.

Ce qui distingue ce front est l'abandon de l'approche centrée uniquement sur le cerveau au profit d'une vision systémique intégrant l'axe intestin-cerveau. Cette perspective révolutionnaire positionne le microbiote comme acteur thérapeutique majeur, ouvrant des voies d'intervention préventive via la modulation microbienne plutôt que le traitement tardif des symptômes neurologiques.

Front 7 — 2 articles

>Cyanotoxines et Étiologie Environnementale des Neurodégénérescences

Ce front de recherche émergent explore les liens causaux entre l'exposition aux toxines cyanobactériennes et le développement des maladies neurodégénératives. Les approches méthodologiques combinent l'écotoxicologie environnementale, l'épidémiologie spatiale, et la neurobiologie moléculaire pour caractériser les mécanismes par lesquels les cyanopeptides interagissent avec les voies de l'amyloïde- β et de la protéine tau.

Les résultats récents établissent des associations significatives entre l'exposition chronique aux cyanotoxines d'eau douce et l'accélération des processus neurodégénératifs. Les chercheurs documentent comment ces métabolites structurellement diversifiés peuvent déclencher l'agrégation protéique pathologique et perturber l'homéostasie synaptique, offrant de nouvelles perspectives sur l'étiologie multifactorielle d'Alzheimer et apparentées.

Ce qui distingue fondamentalement ce front est son approche environnementale de la neurobiologie, déplaçant le focus des seuls mécanismes endogènes vers les facteurs exogènes déclencheurs. Cette perspective "exposome-neurologique" représente un paradigme innovant intégrant les sciences environnementales aux neurosciences cliniques, avec des implications majeures pour la prévention primaire et la santé publique dans les régions à risque cyanobactérien.

Front 8 — 2 articles

>Neuro-Coagulation Interface in CNS Pathophysiology

Ce front de recherche explore l'interface critique entre les systèmes de coagulation sanguine et les processus neuro-immunitaires dans le système nerveux central. Les approches méthodologiques dominantes se concentrent sur l'analyse des récepteurs activés par protéases (PARs) comme hub régulateur central, l'étude des interactions cellulaires entre cellules résidentes du SNC et plaquettes, et l'investigation des cascades de coagulation dans le contexte de l'homéostasie neuronale.

Les résultats récents clés révèlent que les facteurs de coagulation sanguine exercent des effets modulateurs directs sur la physiopathologie du SNC, au-delà de leur rôle hémostatique traditionnel. Cette recherche démontre l'existence d'un réseau neuro-immuno-hémostatique intégré impliquant la réparation tissulaire, la défense de l'hôte et le maintien homéostatique.

Ce front se distingue par son approche systémique intégrant trois domaines traditionnellement séparés : hémostasie, immunité et neurobiologie. Il révolutionne la compréhension des maladies neurodégénératives en positionnant la coagulation non comme simple complication vasculaire, mais comme mécanisme régulateur fondamental des processus pathologiques du SNC, ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques ciblant l'interface neuro-coagulopathique.

AXE 2 — STADE PRÉCLINIQUE & CONTINUUM

1986 articles · 7 fronts · 416017 connexions

Front 1 — 611 articles

>Biomarqueurs précliniques et stratification thérapeutique de l'Alzheimer

Ce front de recherche se concentre sur l'identification précoce de la maladie d'Alzheimer via le framework AT(N) et les biomarqueurs moléculaires. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'imagerie PET amyloïde et tau, les dosages de biomarqueurs dans le LCR et le plasma, ainsi que l'application du cadre NIA-AA pour stratifier biologiquement les patients selon les stades précliniques.

Les résultats récents clés révèlent que la détection des pathologies amyloïde et tau précède de décennies les symptômes cliniques, permettant d'identifier des populations à risque dans les phases de déclin cognitif subjectif et de troubles cognitifs légers. Les études métabolomiques et l'identification du rôle d'ApoE affinent cette stratification. L'échec répété des thérapies anti-amyloïdes conduit à repenser le modèle probabiliste de la maladie.

Ce qui distingue ce front est l'évolution d'une définition clinique vers une définition purement biologique de l'Alzheimer, intégrant la dysfonction vasculaire et les facteurs de mode de vie. Cette approche révolutionnaire transforme les essais thérapeutiques en ciblant les phases asymptomatiques, ouvrant la voie à une médecine préventive personnalisée basée sur les profils biomoléculaires individuels.

Front 2 — 447 articles

>Biomarqueurs AT(N) dans le déclin cognitif préclinique

Ce front de recherche se concentre sur l'identification précoce de la maladie d'Alzheimer en utilisant le cadre AT(N) (amyloïde, tau, neurodégénérescence) pour classifier les biomarqueurs chez des individus avec déclin cognitif subjectif (SCD) mais performances normales aux tests.

Les approches méthodologiques dominantes incluent les tests sanguins automatisés pour l'amyloïde plasmatique (A β 42/40), l'imagerie TEP au [18F]floritaucipir pour la tau, et l'analyse des biomarqueurs du LCR. Les cohortes longitudinales comme l'Amsterdam Dementia Cohort permettent de suivre la progression depuis le SCD jusqu'à la démence.

Les résultats clés montrent que les tests plasmatiques d'amyloïde peuvent servir de pré-criblage efficace pour détecter la pathologie d'Alzheimer chez les individus cognitivement normaux, avec une précision améliorée par le génotypage APOE. La neuroinflammation et la dysfonction cérébrovasculaire émergent comme événements précoces contributeurs.

Ce front se distingue par son approche intégrative combinant biomarqueurs biologiques objectifs et plaintes cognitives subjectives, visant à standardiser le diagnostic préclinique selon un cadre classificatoire non-biaisé pour optimiser la détection précoce et la stratification des patients dans les essais thérapeutiques.

Front 3 — 418 articles

>Biomarqueurs sanguins pour la détection précoce d'Alzheimer

Ce front de recherche se concentre sur l'implémentation clinique des biomarqueurs plasmatiques, particulièrement les protéines tau phosphorylées (p-tau217, p-tau231) et la GFAP, pour détecter la pathologie Alzheimer avant l'apparition des symptômes. Les approches méthodologiques dominantes combinent analyses de biomarqueurs sanguins avec neuroimagerie PET et critères diagnostiques révisés du cadre AT(N), permettant une stratification des populations à risque.

Les résultats récents démontrent que les biomarqueurs plasmatiques égalent désormais la précision du LCR pour prédire le déclin cognitif futur, même chez les individus asymptomatiques. L'étude BioFINDER révèle qu'une combinaison de p-tau plasmatique avec d'autres mesures accessibles prédit efficacement la démence Alzheimer. Les nouveaux critères diagnostiques 2024 intègrent ces avancées pour un diagnostic plus précoce et une staging améliorée.

Ce front se distingue par sa transition vers des outils diagnostiques moins invasifs et plus accessibles, révolutionnant potentiellement le dépistage de masse et l'inclusion dans les essais thérapeutiques préventifs, tout en réduisant significativement les coûts comparativement aux approches traditionnelles par ponction lombaire ou PET.

Front 4 — 242 articles

>Biomarqueurs Précoces dans le Déclin Cognitif Préclinique

Ce front de recherche se concentre sur l'identification et la validation de biomarqueurs pour détecter la maladie d'Alzheimer avant l'apparition de symptômes démentiels cliniques. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'analyse des biomarqueurs plasmatiques (P-tau217, amyloïde- β), l'imagerie cérébrale multimodale (TEP amyloïde, IRM fonctionnelle), et l'évaluation neuropsychologique longitudinale dans des cohortes de sujets cognitivement normaux mais à risque.

Les résultats récents clés montrent que les biomarqueurs plasmatiques, particulièrement P-tau217, prédisent efficacement le déclin cognitif en phase préclinique et peuvent compléter les biomarqueurs traditionnels (LCR, TEP). L'identification olfactive émerge comme biomarqueur pratique et abordable. Les plaintes cognitives subjectives sont associées à la positivité amyloïde et à la neurodégénérescence chez les sujets apparemment normaux.

Ce front se distingue par son approche préventive plutôt que curative, intégrant le cadre AT(N) pour stratifier les populations précliniques. L'accent est mis sur des biomarqueurs accessibles en pratique clinique courante, facilitant le diagnostic précoce et la sélection de participants pour les essais thérapeutiques préventifs.

Front 5 — 229 articles

>Déclin Cognitif Subjectif et Biomarqueurs Précoces d'Alzheimer

Ce front de recherche se concentre sur l'identification et la caractérisation du déclin cognitif subjectif (SCD) comme stade préclinique de la maladie d'Alzheimer. Les approches méthodologiques dominantes combinent neuroimagerie multimodale (TEP-amyloïde, TEP-tau, IRM structurelle/fonctionnelle), analyses de biomarqueurs (CSF, plasma), évaluations neuropsychologiques approfondies, et études longitudinales de cohortes à risque.

Les résultats récents révèlent que le SCD présente des signatures neurobiologiques spécifiques : accumulation précoce de protéine tau dans le cortex entorhinal indépendamment de la charge amyloïde globale, altérations de l'amplitude des fluctuations basse-fréquence en neuroimaging fonctionnel, et atrophie progressive des sous-champs hippocampiques. L'effet de l'APOE ϵ 4 module significativement les biomarqueurs chez les sujets avec plaintes mnésiques, et la valeur prédictive du SCD s'améliore en considérant la consistance des plaintes et l'inquiétude associée.

Ce qui distingue ce front est l'intégration du framework AT(N) pour stratifier les patients SCD selon leur profil de biomarqueurs, permettant d'identifier les trajectoires pathologiques multiples sous-jacentes au déclin cognitif subjectif et d'optimiser la détection précoce pour les interventions thérapeutiques.

Front 6 — 32 articles

>Neuropsychiatric Symptoms as Alzheimer's Disease Preclinical Markers

Ce front de recherche examine les symptômes neuropsychiatriques (dépression, anxiété, apathie, irritabilité) comme marqueurs précoces de la maladie d'Alzheimer, particulièrement dans le cadre du déclin cognitif subjectif et du trouble cognitif léger.

Les approches méthodologiques dominantes incluent l'utilisation du framework AT(N) pour corréler les biomarqueurs (amyloïde, tau, neurodégénérescence) avec les symptômes comportementaux, l'application de l'échelle MBI (Mild Behavioral Impairment) pour standardiser l'évaluation, et l'emploi d'algorithmes de machine learning pour prédire la progression vers la démence. Les études longitudinales examinent les liens entre pathologie amyloïde/tau et changements comportementaux dans des cohortes cognitivement intactes.

Les résultats récents révèlent que MBI est associé à la pathologie β -amyloïde mais pas nécessairement à tau ou à la neurodégénérescence chez les individus cognitivement intacts. La dysrégulation affective et le contrôle impulsif sont les domaines les plus prédictifs de conversion vers la démence.

Ce qui distingue ce front est l'intégration des symptômes neuropsychiatriques dans les modèles précliniques d'Alzheimer, positionnant ces manifestations comme cibles thérapeutiques potentielles et outils d'enrichissement pour les essais cliniques préventifs.

Front 7 — 2 articles

>Économie de la maladie d'Alzheimer

Ce front de recherche applique les méthodes économiques à l'analyse de la maladie d'Alzheimer, mobilisant principalement l'économie de la santé, l'économie du vieillissement et l'analyse coût-bénéfice. Les approches méthodologiques s'appuient sur la modélisation économétrique des coûts directs et indirects, l'évaluation des politiques de santé publique, et l'analyse des marchés de soins de longue durée.

Les résultats récents soulignent qu'Alzheimer représente la pathologie la plus coûteuse aux États-Unis, dépassant les maladies cardiovasculaires et le cancer. Les analyses révèlent des inefficacités majeures dans l'allocation des ressources, particulièrement concernant les soins informels familiaux non comptabilisés et les coûts indirects liés à la perte de productivité des aidants.

Ce front se distingue par son approche transdisciplinaire unique, intégrant les sciences économiques aux neurosciences cliniques. Contrairement aux recherches biomédicales traditionnelles focalisées sur les mécanismes pathologiques, cette perspective économique quantifie l'impact sociétal global et propose des frameworks d'évaluation pour les interventions thérapeutiques futures, particulièrement pertinents dans le contexte du framework AT(N) et des nouvelles thérapies ciblant l'amyloïde.

AXE 3 — BIOMARQUEURS & DIAGNOSTIC TEP

138 articles · 6 fronts · 5428 connexions

Front 1 — 48 articles

>Biomarqueurs multimodaux pour le diagnostic précoce d'Alzheimer

Ce front de recherche se concentre sur l'intégration de biomarqueurs multimodaux utilisant les frameworks NIA-AA et AT(N) pour le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer. Les approches méthodologiques dominantes combinent l'imagerie PET (florbetapir pour l'amyloïde, flortaucipir pour tau), les biomarqueurs plasmatiques émergents (neurofilament light, amyloïde- β plasmatique), et l'intelligence artificielle pour optimiser la précision diagnostique à travers les stades précliniques et cliniques.

Les résultats récents montrent que les biomarqueurs plasmatiques corrélaient significativement avec les dépôts cérébraux d'amyloïde et tau, offrant des alternatives moins invasives au LCR. Les différentes implémentations du framework AT(N) ne sont pas interchangeables, nécessitant une personnalisation selon le stade clinique. L'accent est mis sur la médecine de précision avec des parcours de soins adaptés.

Ce qui distingue ce front est son approche holistique intégrant biomarqueurs classiques et émergents, neuroinflammation, et phénotypes atypiques d'Alzheimer. L'objectif ultime est de transformer la pratique clinique vers un diagnostic biologique précoce, dépassant les critères purement symptomatiques traditionnels pour une intervention thérapeutique optimisée.

Front 2 — 40 articles

>Biomarqueurs plasmatiques versus imagerie PET Alzheimer

Ce front de recherche se concentre sur la validation comparative des biomarqueurs plasmatiques émergents (p-tau217, GFAP, NfL) face aux techniques d'imagerie PET établies (florbetapir, flortaucipir) pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Les approches méthodologiques dominantes incluent des études de corrélation tête-à-tête entre biomarqueurs sanguins et imagerie, l'analyse de la précision diagnostique par courbes ROC, et l'évaluation de critères d'utilisation appropriée dans la pratique clinique.

Les résultats récents révèlent que le p-tau217 plasmatique atteint une précision exceptionnelle (AUC 0.94-0.97) pour détecter les pathologies amyloïde et tau, rivalisant avec l'imagerie PET. Le ratio p-tau217/A β 42 plasmatique montre une corrélation supérieure avec l'épaisseur corticale comparé au NfL. Ces découvertes informent directement les critères révisés 2024-2025 pour l'utilisation clinique des biomarqueurs.

Ce front se distingue par sa transition d'une approche purement exploratoire vers l'implémentation clinique réelle, intégrant considérations réglementaires, recommandations d'usage approprié, et validation dans des cohortes multi-sites. L'accent sur la co-pathologie (synucléine, neuroinflammation) enrichit la compréhension diagnostique au-delà du binôme amyloïde-tau traditionnel.

Front 3 — 20 articles

>Validation Plasma vs PET Biomarkers Alzheimer

Ce front de recherche se concentre sur la validation comparative des biomarqueurs plasmatiques émergents face aux références PET pour le diagnostic et le staging de la maladie d'Alzheimer. Les approches méthodologiques dominantes incluent des études "head-to-head" comparant directement plasma et neuroimagerie PET, l'utilisation de technologies ultrasensibles (Simoa, MSD, IP-MS), et la validation post-mortem des biomarqueurs plasmatiques contre les charges pathologiques réelles.

Les résultats récents clés démontrent que les biomarqueurs plasmatiques, notamment p-tau217, peuvent efficacement prédire les stades PET amyloïde et tau, avec une précision diagnostique rivalisant avec l'imagerie. GFAP plasmatique émerge comme marqueur précoce spécifique de la pathologie amyloïde. Les phospho-tau plasmatiques (p-tau217 > p-tau181 > p-tau231) montrent une hiérarchie de performance diagnostique claire.

Ce front se distingue par son approche pragmatique de transition vers la pratique clinique, évaluant systématiquement la capacité des biomarqueurs sanguins à remplacer les modalités PET coûteuses pour le diagnostic et le suivi thérapeutique. L'accent sur la validation dans des cohortes diversifiées et l'évaluation de l'équité diagnostique reflète la maturité croissante de ce domaine vers l'implémentation clinique réelle.

Front 4 — 18 articles

>Biomarqueurs multimodaux dans le diagnostic Alzheimer

Ce front de recherche se concentre sur l'intégration de biomarqueurs fluides (plasma p-tau181, neurofilament light) et d'imagerie PET (florbetapir pour l'amyloïde, flortaucipir pour tau) pour améliorer le diagnostic et le suivi de la maladie d'Alzheimer. Les approches méthodologiques dominantes incluent des études longitudinales comparant les performances diagnostiques entre biomarqueurs, l'analyse de concordance/discordance entre modalités, et la validation sur cohortes autopsiques.

Les résultats récents révèlent que le plasma p-tau181 émerge comme biomarqueur accessible et spécifique, rivalisant avec les marqueurs CSF traditionnels. Le tau-PET démontre une capacité prédictive supérieure pour le déclin cognitif comparé aux autres modalités. Crucially, les études identifient des patterns de discordance entre biomarqueurs qui informent sur l'hétérogénéité de la maladie et définissent de nouveaux phénotypes comme le syndrome amnésique à prédominance limbique.

Ce front se distingue par son approche intégrative multimodale, dépassant l'évaluation isolée de chaque biomarqueur pour comprendre leurs dynamiques temporelles relatives et leur complémentarité diagnostique. L'accent sur la standardisation et l'implémentation clinique reflète une transition vers la médecine de précision en neurologie.

Front 5 — 8 articles

>Biomarqueurs multimodaux et thérapies ciblées Alzheimer

Ce front de recherche se caractérise par l'intégration de biomarqueurs multimodaux (PET amyloïde/tau, marqueurs plasmatiques comme neurofilament light) pour stratifier les patients et optimiser les nouvelles thérapies. Les approches méthodologiques dominantes combinent neuroimagerie moléculaire, biomarqueurs sanguins et essais cliniques stratifiés selon les profils biologiques individuels.

Les résultats récents marquants incluent l'approbation d'immunothérapies ciblant l'amyloïde (lecanemab, donanemab), validant enfin l'hypothèse amyloïde après des décennies d'échecs. Les biomarqueurs plasmatiques émergent comme alternatives accessibles au LCR et PET pour le diagnostic précoce. La stratification biologique permet d'identifier les patients répondeurs optimaux avant traitement.

Ce qui distingue ce front est le passage d'une approche "one-size-fits-all" vers une médecine personnalisée basée sur les signatures biomoléculaires. L'accent porte sur l'intervention précoce, avant les symptômes cliniques sévères, guidée par des biomarqueurs précis. Cette convergence entre diagnostics de précision et thérapies ciblées représente un tournant majeur après des années d'impasse thérapeutique, ouvrant la voie à une gestion individualisée de la maladie d'Alzheimer.

Front 6 — 3 articles

>Biomarqueurs moléculaires dans l'encéphalopathie traumatique chronique

Ce front de recherche se concentre sur l'utilisation de techniques d'imagerie moléculaire PET (florbetapir pour l'amyloïde, flortaucipir pour tau) et de biomarqueurs plasmatiques comme la neurofilament light pour diagnostiquer et comprendre les pathologies cérébrales post-traumatiques. Les approches méthodologiques dominantes combinent l'imagerie PET multimodale avec des analyses sanguines de biomarqueurs neurochimiques pour surmonter les limites des techniques conventionnelles (IRM/CT) qui ne détectent pas les altérations moléculaires subtiles.

Les résultats récents révèlent que l'imagerie PET peut détecter des événements secondaires après traumatisme, notamment l'accumulation de protéines pathologiques (tau, amyloïde), même quand l'imagerie structurelle est normale. Les biomarqueurs plasmatiques émergent comme outils complémentaires accessibles pour le suivi longitudinal des athlètes à risque.

Ce front se distingue par son approche translationnelle, passant de la recherche fondamentale sur les mécanismes de l'encéphalopathie traumatique chronique (CTE) vers des applications cliniques pratiques. L'accent sur les populations d'athlètes retraités crée un paradigme unique d'étude prospective des effets à long terme des traumatismes répétés, avec des implications majeures pour la médecine préventive et le diagnostic précoce.

UMAN [iA]

HAL BIBLIO · Analyse bibliométrique par intelligence artificielle
OpenAlex · SPECTER · Leiden · Louvain · Claude Opus 4.6
uman-ia.fr/hal/biblio/

"Open the pod bay doors, HAL."

— *Dave Bowman, 2001 : L'Odyssée de l'espace*