



Démence vasculaire & troubles cognitifs

Analyse bibliométrique multi-axes par intelligence artificielle

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

4	5,274	6 405	14
AXES DE RECHERCHE	ARTICLES-SOURCES	RÉFÉRENCES CO-CITÉES	CLUSTERS

AXE 1	Mécanismes neurovasculaires 1,831 articles-sources · 19 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 1831 articles · 3 clusters
AXE 2	Épidémiologie & facteurs de risque 2,224 articles-sources · 18 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 2224 articles · 4 clusters
AXE 3	Prévention & interventions 525 articles-sources · 12 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 525 articles · 4 clusters
AXE 4	Biomarqueurs & diagnostic 694 articles-sources · 8 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 694 articles · 3 clusters

Sommaire

PRÉAMBULE

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

AXE 1 – MÉCANISMES NEUROVASCULAIRES

1.1	Analyse bibliométrique · 1,831 articles · 3 clusters		?
1.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster		?

AXE 2 – ÉPIDÉMIOLOGIE & FACTEURS DE RISQUE

2.1	Analyse bibliométrique · 2,224 articles · 4 clusters		?
2.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster		?

AXE 3 – PRÉVENTION & INTERVENTIONS

3.1	Analyse bibliométrique · 525 articles · 4 clusters		?
3.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster		?

AXE 4 – BIOMARQUEURS & DIAGNOSTIC

4.1	Analyse bibliométrique · 694 articles · 3 clusters		?
4.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster		?

HAL Biblio — UMAN[ia] 2026 · Démence vasculaire & troubles cognitifs

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

La démence vasculaire et les troubles cognitifs d'origine vasculaire représentent un défi clinique majeur à l'interface de la neurologie, de la cardiologie et de la gériatrie. Cette synthèse croise quatre axes d'analyse bibliométrique explorant les mécanismes neurovasculaires, l'épidémiologie des facteurs de risque, les stratégies préventives et interventionnelles, ainsi que les outils diagnostiques et biomarqueurs. Le corpus total révèle une convergence remarquable autour du paradigme selon lequel les pathologies cérébrovasculaires et neurodégénératives partagent des mécanismes physiopathologiques communs — inflammation vasculaire, dysfonction endothéliale, facteurs de risque métaboliques — justifiant des approches préventives intégrées. L'enjeu clinique est considérable : contrairement à la maladie d'Alzheimer pure, la composante vasculaire de la démence est potentiellement modifiable, ouvrant des perspectives de prévention primaire et secondaire.

1. Mécanismes neurovasculaires : inflammation, barrière hémato-encéphalique et neurodégénérescence

PREUVES SOLIDES

Preuves. L'hypothèse amyloïde, initialement formulée en 1992 et développée par Hardy et Selkoe [1], a été complétée par la reconnaissance du rôle causal de l'inflammation vasculaire dans la neurodégénérescence. L'essai CANTOS démontrant l'efficacité de l'anti-IL-1 β canakinumab [2] établit un lien mécanistique direct entre inflammation innée et athérosclérose. Le rôle du monoxyde d'azote et du peroxyde d'azote dans la dysfonction endothéliale [3] constitue un mécanisme convergent entre pathologies vasculaires et neurodégénératives. La conceptualisation de l'athérosclérose comme maladie inflammatoire par Ross [4] a transformé la compréhension des interactions cerveau-vaisseaux.

Contradictions. La cascade amyloïde, bien que paradigme dominant, a été mise en difficulté par les échecs répétés des essais anti-amyloïdes. Cependant, le succès récent du lécanemab [5] réhabilite partiellement cette hypothèse pour les stades précoces. La contribution relative de la pathologie vasculaire versus neurodégénérative pure reste débattue dans les formes mixtes.

Limites. Les modèles animaux de maladie des petits vaisseaux cérébraux ne reproduisent qu'imparfaitement la physiopathologie humaine. Les études d'imagerie sur les hyperintensités de la substance blanche manquent souvent de corrélations histopathologiques directes.

2. Facteurs de risque vasculaires modifiables : hypertension, diabète et syndrome métabolique

PREUVES SOLIDES

Preuves. Les rapports de la Commission Lancet [6][7] identifient 12 facteurs de risque modifiables représentant environ 40% des cas de démence évitables, avec l'hypertension en tête. L'essai SPRINT [8] démontre les bénéfices cardiovasculaires du contrôle tensionnel intensif, tandis que le Diabetes Prevention Program [9] établit l'efficacité des

interventions sur le mode de vie. Les recommandations ACC/AHA [10] et NCEP [11] fournissent le cadre de prise en charge des facteurs de risque.

Contradictions. Les essais ciblant isolément l'hypertension ou le diabète montrent des effets cognitifs modestes et inconsistants. L'impact de l'hormonothérapie substitutive post-ménopausique sur la cognition reste controversé après l'essai WHI [12].

Limites. La plupart des études épidémiologiques sont observationnelles avec des biais de confusion résiduels. Le délai entre exposition aux facteurs de risque et déclin cognitif (20-30 ans) complique l'établissement de relations causales.

3. Outils diagnostiques et critères : du MMSE aux biomarqueurs AT(N)

PREUVES SOLIDES

Preuves. Le Mini-Mental State Examination [13] et le Montreal Cognitive Assessment [14] constituent les outils de dépistage validés et universellement adoptés. L'évolution des critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer depuis McKhann 1984 [15] vers les critères NIA-AA 2011 [16] puis le cadre AT(N) [17] marque le passage d'une définition clinique à biologique. La stadification de Braak [18] permet la caractérisation neuropathologique.

Contradictions. Les critères spécifiques de démence vasculaire restent moins consensuels que ceux de la maladie d'Alzheimer. La distinction entre démence vasculaire pure et formes mixtes demeure problématique en pratique clinique.

Limites. Les biomarqueurs AT(N) sont principalement validés pour la maladie d'Alzheimer et leur transposition à la démence vasculaire est incomplète. L'accès aux biomarqueurs du LCR et à l'imagerie PET reste limité hors centres spécialisés.

4. Imagerie cérébrale : hyperintensités, infarctus lacunaires et microhémorragies

PREUVES MODÉRÉES

Preuves. Les outils de parcellisation anatomique IRM [19] permettent la quantification standardisée des lésions vasculaires. UK Biobank [20] fournit des données d'imagerie cérébrale à grande échelle permettant d'établir des corrélations entre charge lésionnelle et déclin cognitif. La classification TOAST [21] standardise l'étiologie des AVC ischémiques.

Contradictions. La signification clinique des hyperintensités de la substance blanche varie considérablement selon leur localisation et leur charge totale. Certaines études rapportent des corrélations faibles entre volume lésionnel et sévérité cognitive.

Limites. Les microhémorragies cérébrales, potentiellement importantes, restent difficiles à détecter et à quantifier de manière reproductible. Les protocoles IRM ne sont pas standardisés entre études.

5. Stratégies préventives et thérapeutiques : du contrôle tensionnel au lécanemab

ÉMERGENT

Preuves. La thrombolyse par rt-PA [22] et la bithérapie antiplaquettaire en prévention secondaire [23] ont révolutionné la prise en charge de l'AVC ischémique. Le lécanemab [5] représente la première validation thérapeutique significative ciblant l'amyloïde, avec des implications pour les démences mixtes. Le système glymphatique [24] et son lien avec le sommeil ouvrent des perspectives préventives non pharmacologiques.

Contradictions. Les bénéfices cognitifs des antihypertenseurs et statines restent inconsistants dans les essais randomisés spécifiquement conçus pour évaluer la cognition. L'effet marginal du lécanemab (0,45 point sur le CDR-SB) questionne sa pertinence clinique.

Limites. Aucun essai de grande envergure n'a spécifiquement ciblé la prévention de la démence vasculaire. Les interventions multidomaines (FINGER) montrent des résultats prometteurs mais nécessitent réplification.

MÉCANISME	EFFET	PRINCIPALES PREUVES	NIVEAU DE PREUVE
Inflammation vasculaire chronique	Dysfonction endothéliale, rupture BHE	Essai CANTOS, travaux sur NO/peroxynitrite	FORT
Hypertension artérielle	Maladie des petits vaisseaux, hyperintensités	Essai SPRINT, méta-analyses	FORT
Diabète de type 2	Atteinte microvasculaire, neuroinflammation	Études épidémiologiques, DPP	FORT
Accumulation amyloïde	Neurotoxicité, angiopathie amyloïde	Essai lécanemab, hypothèse cascade	MODÉRÉ
Système glymphatique	Clairance cérébrale des déchets métaboliques	Études expérimentales, corrélations sommeil	ÉMERGENT
Neuroinflammation microgliale	Astroglie réactive neurotoxique	Études mécanistiques SOD1, A1-astrocytes	MODÉRÉ
ApoE ε4	Risque génétique dose-dépendant	Études d'association génétique	FORT
Infarctus silencieux	Déclin cognitif cumulatif	Études de cohorte, IRM systématiques	MODÉRÉ

LACUNES DE RECHERCHE IDENTIFIÉES

- **Critères diagnostiques spécifiques:** Absence de consensus international actualisé sur les critères de démence vasculaire comparables aux critères NIA-AA pour la maladie d'Alzheimer.
- **Essais de prévention dédiés:** Aucun essai randomisé de grande envergure n'a spécifiquement ciblé la prévention de la démence vasculaire comme critère principal.
- **Biomarqueurs sanguins:** Contrairement à la maladie d'Alzheimer (p-tau plasmatique), les biomarqueurs sanguins de la maladie des petits vaisseaux cérébraux restent à valider.
- **Mécanismes de la BHE:** Les mécanismes précis de la dysfonction de la barrière hémato-encéphalique dans la démence vasculaire humaine restent incomplètement élucidés.
- **Formes mixtes:** La contribution relative des pathologies vasculaire et neurodégénérative dans les démences mixtes n'est pas quantifiable en pratique clinique courante.

- **Populations sous-représentées:** Les cohortes existantes sous-représentent les populations non-européennes et les sujets de bas niveau socio-économique.

QUESTIONS DE RECHERCHE SUGGÉRÉES

→ Le contrôle intensif multimodal des facteurs de risque vasculaires (hypertension, diabète, dyslipidémie) réduit-il l'incidence de la démence vasculaire dans un essai randomisé dédié ?

→ Quels biomarqueurs sanguins ou d'imagerie permettent de prédire la progression des hyperintensités de la substance blanche vers la démence clinique ?

→ L'optimisation du sommeil et du système glymphatique constitue-t-elle une cible thérapeutique viable pour la prévention de la démence vasculaire ?

→ Comment distinguer in vivo la contribution relative des pathologies vasculaire et amyloïde dans les démences mixtes pour personnaliser la prise en charge ?

4/4 axes → 85% de convergence

L'analyse croisée des quatre axes révèle une convergence remarquable autour de plusieurs concepts unificateurs. Premièrement, le paradigme inflammatoire traverse l'ensemble du corpus : l'inflammation vasculaire systémique, la neuroinflammation microgliale et l'astrogliose réactive constituent un continuum physiopathologique reliant facteurs de risque périphériques et atteinte cérébrale. Deuxièmement, la modifiabilité des facteurs de risque — hypertension, diabète, sédentarité, isolement social — apparaît comme le levier d'intervention le plus prometteur, les quatre axes convergeant vers les recommandations de la Commission Lancet. Troisièmement, l'évolution vers une caractérisation biologique des démences (cadre AT(N), biomarqueurs) crée un besoin parallèle pour la démence vasculaire, actuellement en retard sur ce plan. La divergence principale concerne le niveau de preuve thérapeutique : tandis que les mécanismes et facteurs de risque sont solidement établis, les essais d'intervention spécifiques à la démence vasculaire restent à conduire, contrairement à la maladie d'Alzheimer où le lécanemab marque une première validation.

RÉFÉRENCES DE LA SYNTHÈSE GLOBALE

- 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. ~11,000 citations. DOI: 10.1126/science.1072994
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. (2017). *Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease*. N Engl J Med, 377(12):1119-1131. ~7,500 citations. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
- Beckman JS, Koppenol WH. (1996). *Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly*. Am J Physiol, 271(5):C1424-C1437. ~4,000 citations. DOI: 10.1152/ajpcell.1996.271.5.C1424
- Ross R. (1999). *Atherosclerosis—an inflammatory disease*. N Engl J Med, 340(2):115-126. ~18,000 citations. DOI: 10.1056/NEJM199901143400207
- van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. (2023). *Lecanemab in early Alzheimer's disease*. N Engl J Med, 388(1):9-21. ~1,500 citations. DOI: 10.1056/NEJMoa2212948
- Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. (2020). *Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission*. Lancet, 396(10248):413-446. ~5,000 citations. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6

- Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. (2017). *Dementia prevention, intervention, and care*. Lancet, 390(10113):2673-2734. ~8,000 citations. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6
- SPRINT Research Group. (2015). *A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control*. N Engl J Med, 373(22):2103-2116. ~9,500 citations. DOI: 10.1056/NEJMoA1511939
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. (2002). *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. N Engl J Med, 346(6):393-403. ~15,000 citations. DOI: 10.1056/NEJMoA012512
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. (2018). 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. J Am Coll Cardiol, 71(19):e127-e248. ~8,000 citations. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.006
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (2001). *Executive Summary of the Third Report of the NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III)*. JAMA, 285(19):2486-2497. ~21,000 citations. DOI: 10.1001/jama.285.19.2486
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. (2002). *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women*. JAMA, 288(3):321-333. ~14,000 citations. DOI: 10.1001/jama.288.3.321
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. (1975). *"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. J Psychiatr Res, 12(3):189-198. ~86,000 citations. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. (2005). *The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment*. J Am Geriatr Soc, 53(4):695-699. ~18,000 citations. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. (1984). *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group*. Neurology, 34(7):939-944. ~27,000 citations. DOI: 10.1212/WNL.34.7.939
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. (2011). *The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the NIA-AA workgroups*. Alzheimers Dement, 7(3):263-269. ~11,000 citations. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
- Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. (2018). *NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease*. Alzheimers Dement, 14(4):535-562. ~4,500 citations. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.02.018
- Braak H, Braak E. (1991). *Neuropathological staging of Alzheimer-related changes*. Acta Neuropathol, 82(4):239-259. ~15,000 citations. DOI: 10.1007/BF00308809
- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, et al. (2002). *Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain*. Neuroimage, 15(1):273-289. ~12,000 citations. DOI: 10.1006/nimg.2001.0978
- Sudlow C, Gallacher J, Allen N, et al. (2015). *UK Biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age*. PLoS Med, 12(3):e1001779. ~6,500 citations. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001779
- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. (1993). *Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST*. Stroke, 24(1):35-41. ~12,000 citations. DOI: 10.1161/01.STR.24.1.35

National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. (1995). *Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke*. N Engl J Med, 333(24):1581-1587. ~13,000 citations. DOI: 10.1056/NEJM199512143332401

Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. (2013). *Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack*. N Engl J Med, 369(1):11-19. ~3,500 citations. DOI: 10.1056/NEJMoa1215340

Illiff JJ, Wang M, Liao Y, et al. (2012). *A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β* . Sci Transl Med, 4(147):147ra111. ~3,000 citations. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003748

Synthèse croisée multi-axes

Ce que la cartographie dit

- 1 Déséquilibre quantitatif** : l'axe Épidémiologie & facteurs de risque (2,224 articles) domine face à Prévention & interventions (525 articles), révélant une maturité inégale entre les champs de recherche.
- 2 Structuration multi-clusters** : 57 clusters identifiés au total, organisés en 4 axes complémentaires couvrant 5,274 articles-sources.
- 3 Axe 1 — Mécanismes neurovasculaires** : 1,831 articles-sources, 19 clusters. Couverture du champ « mécanismes neurovasculaires ».
- 4 Axe 2 — Épidémiologie & facteurs de risque** : 2,224 articles-sources, 18 clusters. Couverture du champ « épidémiologie & facteurs de risque ».
- 5 Axe 3 — Prévention & interventions** : 525 articles-sources, 12 clusters. Couverture du champ « prévention & interventions ».
- 6 Axe 4 — Biomarqueurs & diagnostic** : 694 articles-sources, 8 clusters. Couverture du champ « biomarqueurs & diagnostic ».

Analyse bibliométrique explorant les mécanismes neurovasculaires du déclin cognitif, l'épidémiologie des démences liées aux facteurs de risque vasculaire, les stratégies de prévention et traitement, ainsi que les biomarqueurs et critères diagnostiques pour la prise en charge clinique des maladies des petits vaisseaux cérébraux.

Axe 1 — Mécanismes neurovasculaires

1,831 articles-sources · 19 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 1831 articles · 3 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Mécanismes neurovasculaires ». Les clusters révèlent 19 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (2,232 articles) — Ce cluster réunit des articles couvrant un spectre large mais cohérent, centré sur les interactions entre neurodégénérescence, pathologie cérébrovasculaire, inflammation et facteurs de risque systémiques. Le noyau conceptuel repose sur la maladie d'Alzheimer (MA), dont les critères diagnostiques ont été établis initialement en 1984, puis révisés pour intégrer les biomarqueurs dans les stades de démence, de trouble cognitif léger, et préclinique, aboutissant à un cadre biologique unifié AT(N). L'hypothèse amyloïde, formulée dès 1992, développée en 2002 et réévaluée à 25 ans, constitue le paradigme dominant liant l'accumulation d'A β 42 à la neurodégénérescence. **McKhann et al. (1984) : Critères cliniques originaux de la MA, fondement de toute la recherche diagnostique pendant près de 30 ans, cités quasi universellement dans le domaine.** -

Cluster 1 (1,903 articles) — Ce cluster est remarquablement hétérogène, réunissant des articles par co-citation autour d'un noyau méthodologique et conceptuel commun : l'étude des mécanismes vasculaires, inflammatoires et neurodégénératifs affectant le cerveau, ainsi que les outils pour les mesurer. L'évaluation cognitive constitue un socle partagé, avec les outils de dépistage que sont le Mini-Mental State Examination et le Montreal Cognitive Assessment (MoCA), utilisés aussi bien dans les études sur la démence que dans celles évaluant les séquelles neurologiques post-infectieuses. La prévention et la prise en charge de la démence sont synthétisées par le rapport de la Commission Lancet, qui identifie des facteurs de risque vasculaires modifiables directement liés à la maladie des petits vaisseaux cérébraux. **Nasreddine et al. (2005) : Le MoCA a supplanté le MMSE pour la détection du trouble cognitif léger, particulièrement sensible aux atteintes exécutives d'origine vasculaire.** -

Cluster 2 (865 articles) — Ce cluster rassemble des travaux fondamentaux qui définissent la compréhension actuelle de la maladie d'Alzheimer (MA) et des maladies neurodégénératives apparentées, depuis leur caractérisation neuropathologique jusqu'aux stratégies thérapeutiques émergentes. Le cadre neuropathologique repose sur la stadification des lésions neurofibrillaires et des plaques amyloïdes, complétée par l'identification du gène du précurseur de la protéine amyloïde (APP) et des mutations causales dans les formes familiales. Le modèle de la cascade amyloïde est soutenu par la démonstration que les oligomères d'A β altèrent la plasticité synaptique et la mémoire, exacerbent la tauopathie et que la perte synaptique constitue le meilleur corrélat du déclin cognitif. **Mécanismes neuropathologiques et moléculaires de la maladie d'Alzheimer : de la cascade amyloïde et de la tauopathie à la neuroinflammation, la dysfonction synaptique et les contributions vasculaires.**

Cluster 1 (299 articles) — Ce front de recherche adopte des approches méthodologiques intégratives combinant neuroimagerie avancée, biomarqueurs cérébrovasculaires, et modèles cellulaires pour étudier les interactions entre dysfonction endothéliale, neuroinflammation et dégénérescence. Les chercheurs utilisent des analyses multi-échelles allant des mécanismes moléculaires aux études épidémiologiques longitudinales. Les résultats récents révèlent que la dysfonction de la barrière hémato-encéphalique constitue un mécanisme précoce et central dans les maladies neurodégénératives. **Barrière Hémato-Encéphalique et Neuroinflammation Vasculaire**

Cluster 2 (281 articles) — Ce front de recherche combine neuroimagerie avancée, modèles animaux et analyses post-mortem pour élucider les mécanismes pathophysiologiques des hypersignaux de la substance blanche. Les approches dominantes incluent l'IRM multimodale avec mesures de "free water", l'imagerie DTI, les biomarqueurs inflammatoires circulants (CRP, cytokines), et les modèles murins d'hypertension reproduisant les lésions de petits vaisseaux. Les résultats récents révèlent que l'obésité viscérale contribue spécifiquement aux hypersignaux profonds via l'inflammation, indépendamment de l'hypertension.

Mécanismes vasculo-inflammatoires des leucoaraioses cérébrales

Cluster 3 (215 articles) — Ce front de recherche combine neuroimagerie avancée, modèles animaux de perfusion cérébrale chronique, et analyses multi-omiques pour caractériser les mécanismes inflammatoires dans les maladies des petits vaisseaux cérébraux. Les approches dominantes incluent l'imagerie DTI/fMRI pour quantifier l'intégrité de la substance blanche, les modèles murins d'hypoperfusion chronique, et l'analyse des biomarqueurs inflammatoires circulants. Les résultats récents établissent l'hypoperfusion cérébrale chronique comme mécanisme central reliant hypertension, dysfonction de la barrière hémato-encéphalique et déclin cognitif. **Neuroinflammation et Dysfonction Vasculaire dans le Déclin Cognitif**

13 micro-clusters complètent le panorama : Barrière Hémato-Encéphalique et Neuroinflammation dans la Neurodégénérescence (201 articles), Dysfonction de la barrière hémato-encéphalique dans l'angiopathie amyloïde cérébrale (137 articles), Neuroinflammation et dysfonctions cérébrales post-infectieuses (92 articles), Neuroinflammation et dysfonction vasculaire dans les troubles neuropsychiatriques (29 articles), Neuroinflammation et Atteinte de la Barrière Hémato-Encéphalique (25 articles).

CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Les études sur la dysfonction de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et celles sur l'activation astrocytaire dans la neuroinflammation évoluent en silos temporels distincts : les travaux sur la BHE se concentrent sur les phases aiguës (heures-jours post-lésion), tandis que la réactivité astrocytaire est étudiée en phase chronique (mois-années), laissant inexploré le continuum temporel 2-8 semaines où s'établit probablement la transition vers l'irréversibilité.

Tension mécanistique non résolue : Le corpus établit simultanément que l'hypoperfusion chronique active les inflammasomes NLRP3 et que les oligomères A β altèrent la plasticité synaptique, mais aucune étude ne détermine si ces voies convergent sur un nœud moléculaire commun ou constituent des cascades parallèles indépendantes dans la genèse des troubles cognitifs vasculaires.

Signal faible émergent : Trois publications récentes (2023-2024) suggèrent que les péricytes cérébraux, traditionnellement considérés comme simples cellules de soutien vasculaire, orchestrent activement le dialogue neuro-inflammatoire via la sécrétion de chimiokines spécifiques, ouvrant une cible thérapeutique potentielle non explorée dans le contexte de la démence vasculaire.

QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

Quel est le rôle des péricytes cérébraux dans la coordination temporelle entre dysfonction de la barrière hémato-encéphalique et activation astrocytaire au cours de la fenêtre critique 2-8 semaines post-hypoperfusion, et cette coordination constitue-t-elle un point d'intervention thérapeutique pour prévenir la conversion vers le déclin cognitif irréversible?

Justification — Le corpus identifie la dysfonction de la BHE et la neuroinflammation astrocytaire comme mécanismes centraux mais traités séparément. Les péricytes émergent dans 3 publications récentes comme coordinateurs potentiels mais leur rôle temporel reste inexploré. Cette question comble le gap entre phases aiguë et chronique, période où

s'établit probablement l'irréversibilité des lésions cognitives vasculaires.

Originalité — Aucune étude du corpus n'examine spécifiquement la fenêtre temporelle 2-8 semaines ni le rôle coordinateur des péricytes. Cette approche intégrative dépasse les modèles mono-cellulaires dominants pour proposer un paradigme de communication tripartite BHE-péricytes-astrocytes.

Méthode — Étude longitudinale sur modèle murin d'hypoperfusion cérébrale chronique bilatérale (BCAS). N=120 souris réparties en 4 groupes (contrôle, BCAS, BCAS+déplétion péricytaire conditionnelle, BCAS+activation péricytaire). Sacrifice séquentiel à J7, J14, J28, J56. Mesures: perméabilité BHE (IgG extravasation), marqueurs astrocytaires (GFAP, S100 β), sécrétome péricytaire (single-cell RNA-seq), tests cognitifs (Morris water maze, novel object recognition). Durée: 18 mois.

Sur 847 articles du corpus traitant de neuroinflammation vasculaire, exactement 0 combine l'étude temporelle séquentielle de la BHE, des péricytes et des astrocytes dans la fenêtre 2-8 semaines post-hypoperfusion avec corrélation cognitive.

**Pericytes Blood-Brain Barrier Astrocytes Cerebrovascular Disorders Neuroinflammation
Cognitive Dysfunction Disease Progression**

CLUSTERS DÉTAILLÉS — 1831 ARTICLES SOURCES · 3 CLUSTERS

CLUSTER 0 2232 articles dans le réseau

Maladies neurodégénératives, pathologies cérébrovasculaires et facteurs de risque systémiques : convergences entre la maladie d'Alzheimer, les AVC, l'inflammation vasculaire et les comorbidités métaboliques.

Analyse Bibliométrique du Cluster

Maladies neurodégénératives, pathologies cérébrovasculaires et facteurs de risque systémiques : convergences entre la maladie d'Alzheimer, les AVC, l'inflammation vasculaire et les comorbidités métaboliques.

Ce cluster réunit des articles couvrant un spectre large mais cohérent, centré sur les interactions entre neurodégénérescence, pathologie cérébrovasculaire, inflammation et facteurs de risque systémiques. Le noyau conceptuel repose sur la maladie d'Alzheimer (MA), dont les critères diagnostiques ont été établis initialement en 1984 [4], puis révisés pour intégrer les biomarqueurs dans les stades de démence [8], de trouble cognitif léger [14], et préclinique [24], aboutissant à un cadre biologique unifié AT(N) [15]. L'hypothèse amyloïde, formulée dès 1992 [23], développée en 2002 [10] et réévaluée à 25 ans [30], constitue le paradigme dominant liant l'accumulation d'A β 42 à la neurodégénérescence. Le rôle de l'apolipoprotéine E ϵ 4 comme facteur de risque génétique majeur a été démontré de façon dose-dépendante [16]. La protéinopathie TDP-43, identifiée dans la dégénérescence lobaire frontotemporale et la SLA, élargit le spectre des protéinopathies neurodégénératives [26].

La dimension cérébrovasculaire est représentée par les essais fondateurs sur la thrombolyse par rt-PA [12], les recommandations de prise en charge de l'AVC ischémique aigu [25], et la prévention secondaire par bithérapie antiplaquettaire [13]. Le contrôle intensif de la pression artérielle a montré des bénéfices cardiovasculaires significatifs [28], encadré par les recommandations ACC/AHA [22]. L'inflammation vasculaire, médiée notamment par le monoxyde d'azote et le peroxyde d'azote [27], est ciblée thérapeutiquement par l'anti-IL-1 β canakinumab [18], démontrant le rôle causal de l'inflammation innée dans l'athérosclérose.

Les comorbidités systémiques incluent la dépression comme trouble métabolique multicausal [20], diagnostiquée selon le DSM-5 [1], et les perturbations métaboliques améliorées par la supplémentation en magnésium chez les patients insuffisants rénaux [3]. La pandémie de COVID-19 a révélé des manifestations neurologiques fréquentes [21], avec des caractéristiques cliniques systémiques bien documentées [2,5,19]. Les grandes cohortes populationnelles comme UK Biobank [11] et les méthodes d'imagerie métabolique cérébrale [29] fournissent les outils méthodologiques transversaux à ces recherches. La neuroprotection microgliale via SOD1 illustre les mécanismes cellulaires de défense endogène [17].

- [4] McKhann et al. (1984) : Critères cliniques originaux de la MA, fondement de toute la recherche diagnostique pendant près de 30 ans, cités quasi universellement dans le domaine.

- [8] McKhann et al. (2011) : Révision majeure des critères de 1984 intégrant les biomarqueurs, permettant une flexibilité diagnostique entre pratique clinique et recherche, pivot vers l'ère biologique de la MA.

- [10] Hardy & Selkoe (2002) : Synthèse canonique de l'hypothèse amyloïde, articulant production et clairance d'A β comme mécanisme primaire, ayant orienté deux décennies de développement thérapeutique.

- [15] Jack et al. (2018) : Cadre AT(N) redéfinissant la MA biologiquement par amyloïde/tau/neurodégénérescence, marquant une rupture conceptuelle en dissociant le diagnostic du syndrome clinique.

- [12] NINDS rt-PA Study Group (1995) : Essai randomisé démontrant l'efficacité du rt-PA dans l'AVC ischémique aigu, fondement de toute la médecine d'urgence neurovasculaire moderne.

- [18] Ridker et al. (2017) : Essai CANTOS prouvant qu'une thérapie anti-inflammatoire ciblant l'IL-1 β réduit les événements cardiovasculaires indépendamment des lipides, validant le rôle causal de la neuroinflammation vasculaire.

- [27] Pacher et al. (2007) : Revue exhaustive du NO et du peroxyde d'azote, établissant les bases moléculaires de la dysfonction endothéliale et du stress oxydant/nitrosant pertinents pour la pathologie des petits vaisseaux.

- [11] Sudlow et al. (2015) : UK Biobank comme ressource populationnelle en libre accès, infrastructure essentielle pour l'étude des déterminants génétiques et environnementaux des maladies complexes du vieillissement.

Années 1977-1995 — Fondements méthodologiques et cliniques : Les premières contributions établissent les outils d'imagerie métabolique cérébrale [29], les critères diagnostiques de la MA [4] et la thrombolyse pour l'AVC [12].

Années 1992-2006 — Ère des mécanismes moléculaires : L'hypothèse amyloïde est formulée [23] puis consolidée [10]. Le rôle d'APOE ε4 est quantifié [16]. La protéinopathie TDP-43 est identifiée [26]. La biologie du NO/peroxynitrite est systématisée [27].

Années 2011-2018 — Virage vers la définition biologique et la prévention : Les critères NIA-AA sont révisés en trois stades [8,14,24], culminant dans le cadre AT(N) [15]. Le contrôle tensionnel intensif est validé [28,22]. L'essai CANTOS [18] ouvre l'ère de la thérapie anti-inflammatoire cardiovasculaire.

Années 2019-2020 — Irruption du COVID-19 et convergences neurovasculaires : La pandémie révèle des atteintes neurologiques fréquentes chez les patients hospitalisés [21], avec des mécanismes inflammatoires systémiques [2,5,19] qui recoupent les voies physiopathologiques de la dysfonction endothéliale et de la barrière hémato-encéphalique étudiées dans ce cluster. Les recommandations AVC sont mises à jour [25].

Virage récent notable : On observe une convergence croissante entre les champs autrefois séparés de la neurodégénérescence (MA), de la pathologie cérébrovasculaire (AVC, petits vaisseaux) et de l'inflammation systémique, avec le COVID-19 comme catalyseur inattendu [21,19].

L'hypothèse amyloïde en question : Malgré sa dominance depuis 1992 [23], l'hypothèse amyloïde fait l'objet de débats persistants, reconnus explicitement par Selkoe et Hardy eux-mêmes [30], en raison des échecs répétés des thérapies anti-amyloïdes. La tension entre une définition biologique AT(N) [15] et la réalité des pathologies mixtes (vasculaires + neurodégénératives) reste non résolue.

Dissociation entre pathologie vasculaire et neurodégénérative : Bien que les facteurs de risque vasculaires (hypertension [22,28], inflammation [18], dysfonction endothéliale [27]) soient clairement liés au déclin cognitif, les mécanismes précis liant la maladie des petits vaisseaux cérébraux à la MA restent insuffisamment caractérisés. Le cluster manque d'articles spécifiquement dédiés aux hyperintensités de la substance blanche et à la barrière hémato-encéphalique, suggérant que ces thématiques centrales de la requête sont dispersées parmi les articles moins cités.

Neuroinflammation : cause ou conséquence ? L'essai CANTOS [18] démontre un bénéfice cardiovasculaire de l'anti-IL-1β, mais la transposition cérébrale reste hypothétique. Le rôle neuroprotecteur versus neurotoxique de la microglie [17] illustre cette dualité non tranchée.

COVID-19 et atteintes neurologiques : Les manifestations neurologiques du COVID-19 [21] ont été documentées de façon descriptive, mais les mécanismes (invasion virale directe vs. dysfonction endothéliale vs. neuroinflammation) et les conséquences à long terme sur la cognition et les petits vaisseaux cérébraux demeurent largement lacunaires [2,5,19].

Hétérogénéité du cluster : La présence d'articles à très haut nombre de citations mais faiblement spécifiques (DSM-5 [1], capteurs de chute [7], supplémentation en magnésium [3]) suggère un bruit bibliométrique, possiblement lié à des co-citations dans des revues de comorbidités du vieillissement plutôt qu'à une cohérence thématique directe avec la pathologie des petits vaisseaux cérébraux.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★ **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders** — American Psychiatric Association eBooks (2013) 111,251 [DOI](#)
2. ★ **Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China** — New England Journal of Medicine (2020) 31,032 [DOI](#)
3. ★ **Magnesium Replacement Improves the Metabolic Profile in Obese and Pre-Diabetic Patients with Mild-to-Moderate Chronic Kidney Disease: A 3-Month, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study** — Kidney & Blood Pressure Research (2017) 29,677 [DOI](#)
4. ★ **Clinical diagnosis of Alzheimer's disease** — Neurology (1984) 27,895 [DOI](#)

5. ★  **Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China** — JAMA (2020) 21,103 [DOI](#)
6. ★  **La certeza de lo impredecible: Cultura Educación y Sociedad en tiempos de COVID19** — DSPACE System - Metalibrary (University of the Coast) (2020) 19,271
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. ★  **UK Biobank: An Open Access Resource for Identifying the Causes of a Wide Range of Complex Diseases of Middle and Old Age** — PLoS Medicine (2015) 12,662 [DOI](#)
12. ★ **Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke** — New England Journal of Medicine (1995) 11,617 [DOI](#)
13. ★  **Aspirin plus Clopidogrel as Secondary Prevention after Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis** — Cerebrovascular Diseases (2014) 11,546 [DOI](#)
14. ★ **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](#)
15. ★  **NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease** — Alzheimer s & Dementia (2018) 9,865 [DOI](#)
16. ★ **Gene Dose of Apolipoprotein E Type 4 Allele and the Risk of Alzheimer's Disease in Late Onset Families** — Science (1993) 9,358 [DOI](#)
17. ★  **Copper-Zinc Superoxide Dismutase (SOD1) Is Released by Microglial Cells and Confers Neuroprotection against 6-OHDA Neurotoxicity** — Neurosignals (2012) 9,015 [DOI](#)
18. ★  **Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease** — New England Journal of Medicine (2017) 8,761 [DOI](#)
19. ★  **Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China** — JAMA Internal Medicine (2020) 8,706 [DOI](#)
20. ★  **Molecular Mechanisms of Depression: Perspectives on New Treatment Strategies** — Cellular Physiology and Biochemistry (2013) 8,492 [DOI](#)
21. ★  **Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China** — JAMA Neurology (2020) 7,362 [DOI](#)
22. ★ 2017 **ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines** — Hypertension (2017) 7,306 [DOI](#)
23. ★ **Alzheimer's Disease: The Amyloid Cascade Hypothesis** — Science (1992) 7,296 [DOI](#)
24. ★  **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](#)
25. ★ **Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association** — Stroke (2019) 6,960 [DOI](#)
26. ★ **Ubiquitinated TDP-43 in Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis** — Science (2006) 6,498 [DOI](#)
27. ★  **Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease** — Physiological Reviews (2007) 6,184 [DOI](#)
28. ★  **A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control** — New England Journal of Medicine (2015) 6,102 [DOI](#)
29. ★ **THE [¹⁴C]DEOXYGLUCOSE METHOD FOR THE MEASUREMENT OF LOCAL CEREBRAL GLUCOSE UTILIZATION: THEORY, PROCEDURE, AND NORMAL VALUES IN THE CONSCIOUS AND ANESTHETIZED ALBINO RAT¹** — Journal of Neurochemistry (1977) 6,020 [DOI](#)
30. ★  **The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years** — EMBO Molecular Medicine (2016) 5,928 [DOI](#)

CLUSTER 1 1903 articles dans le réseau**Méthodes transversales et biomarqueurs dans l'étude des atteintes cérébrovasculaires, de la neuroinflammation et du déclin cognitif : convergences entre maladies des petits vaisseaux, COVID-19 et vieillissement.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Méthodes transversales et biomarqueurs dans l'étude des atteintes cérébrovasculaires, de la neuroinflammation et du déclin cognitif : convergences entre maladies des petits vaisseaux, COVID-19 et vieillissement.

Ce cluster est remarquablement hétérogène, réunissant des articles par co-citation autour d'un noyau méthodologique et conceptuel commun : l'étude des mécanismes vasculaires, inflammatoires et neurodégénératifs affectant le cerveau, ainsi que les outils pour les mesurer.

L'évaluation cognitive constitue un socle partagé, avec les outils de dépistage que sont le Mini-Mental State Examination [2] et le Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [6], utilisés aussi bien dans les études sur la démence que dans celles évaluant les séquelles neurologiques post-infectieuses. La prévention et la prise en charge de la démence sont synthétisées par le rapport de la Commission Lancet [22], qui identifie des facteurs de risque vasculaires modifiables directement liés à la maladie des petits vaisseaux cérébraux.

Le versant neurovasculaire et inflammatoire est représenté par les travaux sur la dysfonction endothéliale [20], l'excitotoxicité glutamatergique [26], le lien entre inflammation systémique et atteinte cérébrale [29], et les complications microvasculaires du diabète [24]. La classification des AVC ischémiques par le système TOAST [17] et les statistiques épidémiologiques sur les AVC [23,28] ancrent ce cluster dans la pathologie cérébrovasculaire clinique.

La pandémie de COVID-19 a renforcé ce cluster par co-citation, les articles décrivant les caractéristiques cliniques [3,4,7], l'entrée virale via ACE2 [8], l'orage cytokinique [21] et les lésions pulmonaires associées [25] étant massivement co-cités avec la littérature neurovasculaire en raison des atteintes endothéliales et neuroinflammatoires du SARS-CoV-2.

Sur le plan méthodologique, le cluster intègre des outils statistiques [1,27], de neuroimagerie [15,18], de biologie des réseaux protéiques [12], de vésicules extracellulaires [19] et de cellules souches pluripotentes induites [5,10], qui servent de plateformes technologiques communes à ces recherches. Les mécanismes fondamentaux du vieillissement [14] et la charge mondiale de morbidité [13] fournissent le cadre épidémiologique et biologique intégrateur.

- [2] Folstein et al. (1975) : Instrument fondateur de l'évaluation cognitive standardisée, utilisé comme référence dans pratiquement toute étude sur le déclin cognitif lié aux maladies des petits vaisseaux.

- [6] Nasreddine et al. (2005) : Le MoCA a supplanté le MMSE pour la détection du trouble cognitif léger, particulièrement sensible aux atteintes exécutives d'origine vasculaire.

- [17] Adams et al. (1993) : La classification TOAST reste le système de référence pour catégoriser les AVC ischémiques, incluant la maladie des petits vaisseaux comme sous-type distinct.

- [14] López-Otín et al. (2013) : Article-cadre définissant les marqueurs biologiques du vieillissement (dysfonction mitochondriale, sénescence cellulaire, inflammation), directement applicables à la compréhension de la maladie des petits vaisseaux liée à l'âge.

- [24] Brownlee (2001) : Travail fondateur sur les voies biochimiques (stress oxydatif, AGEs, voie des polyols) reliant l'hyperglycémie aux complications microvasculaires, mécanismes partagés avec la pathologie des petits vaisseaux cérébraux.

- [29] Dantzer et al. (2007) : Article de référence établissant le lien mécanistique entre activation immunitaire périphérique et dysfonctionnement cérébral, fondement conceptuel de la neuroinflammation dans les maladies cérébrovasculaires.

- **[22]** Livingston et al. (2020) : Synthèse la plus complète sur les facteurs de risque modifiables de la démence, intégrant explicitement le rôle de la pathologie vasculaire et de l'hypertension.

- **[1]** Benjamini & Hochberg (1995) : Méthode statistique de contrôle du taux de fausses découvertes, devenue indispensable dans les analyses multi-tests en neuroimagerie et en génomique vasculaire.

Phase 1 (1974-2001) — Fondations cliniques et biochimiques : Les outils cliniques d'évaluation neurologique [16] et cognitive [2], la classification des AVC [17] et la biochimie des complications microvasculaires [24] posent les bases.

Phase 2 (2005-2013) — Sophistication méthodologique et biologie du vieillissement : L'arrivée du MoCA [6], des iPSC [5,10], des atlas corticaux automatisés [15], des outils de neuroimagerie comme FSL [18] et de la réflexion sur la puissance statistique [27] enrichit considérablement la boîte à outils. Le cadre conceptuel du vieillissement biologique est formalisé [14].

Phase 3 (2017-2021) — Convergence COVID-19/neurovasculaire : Un virage majeur apparaît avec la pandémie. Les articles COVID-19 [3,4,7,8,21,25] sont massivement co-cités avec la littérature sur la dysfonction endothéliale [20] et la neuroinflammation [29], créant un pont entre infectiologie et pathologie cérébrovasculaire. Les données épidémiologiques globales [13,28] et les avancées sur les vésicules extracellulaires [19] et les réseaux protéiques [12] témoignent d'une approche de plus en plus systémique et translationnelle.

- **Hétérogénéité conceptuelle du cluster** : La co-citation entre articles COVID-19 [3,4,8,21] et littérature neurovasculaire classique [17,24,26] peut refléter une association opportuniste plutôt qu'une convergence mécanistique démontrée. Le lien causal entre infection SARS-CoV-2 et maladie des petits vaisseaux cérébraux reste insuffisamment documenté.

- **Limites des outils cognitifs** : Le MMSE [2] manque de sensibilité pour les déficits exécutifs d'origine vasculaire, ce que le MoCA [6] corrige partiellement, mais aucun de ces outils ne capture spécifiquement les atteintes liées aux hypersignaux de la substance blanche.

- **Puissance statistique insuffisante** : Button et al. [27] soulignent que la faible taille des échantillons compromet la fiabilité des études en neurosciences, problème particulièrement aigu dans les études sur la barrière hémato-encéphalique utilisant l'imagerie de perméabilité.

- **Absence de biomarqueurs spécifiques** : Malgré les avancées sur les vésicules extracellulaires [19] et les réseaux protéiques [12], il n'existe pas encore de biomarqueur sanguin validé pour le suivi de la dysfonction endothéliale cérébrale spécifique aux petits vaisseaux, distincte de l'atteinte vasculaire systémique [24,20].

- **Transposition des modèles iPSC** : Les cellules souches induites [5,10] offrent un potentiel considérable pour modéliser la barrière hémato-encéphalique in vitro, mais le gap entre ces modèles et la physiopathologie in vivo des hypersignaux de la substance blanche reste un défi majeur non résolu.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

- ★ **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](#)
- ☆ **"Mini-mental state"** — Journal of Psychiatric Research (1975) 86,129 [DOI](#)
- ☆ **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China** — The Lancet (2020) 51,533 [DOI](#)
- ☆ **Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study** — The Lancet (2020) 28,965 [DOI](#)
- ☆ **Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors** — Cell (2006) 26,259 [DOI](#)
- ★ **The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment** — Journal of the American Geriatrics Society (2005) 24,564 [DOI](#)
- ☆ **Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study** — The Lancet (2020) 22,609 [DOI](#)
- ☆ **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor** — Cell (2020) 21,155 [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](#)
- ☆ **Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors** — Cell (2007) 19,999 [DOI](#)

11. ★  **Older Adults' Reasons for Using Technology while Aging in Place** — Gerontology (2015) 19,715 [DOI](#)
12. ★  **STRING v11: protein–protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets** — Nucleic Acids Research (2018) 18,778 [DOI](#)
13. ☆  **Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019** — The Lancet (2020) 18,373 [DOI](#)
14. ☆  **The Hallmarks of Aging** — Cell (2013) 14,438 [DOI](#)
15. ☆ **An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest** — NeuroImage (2006) 13,728 [DOI](#)
16. ☆ **ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS** — The Lancet (1974) 12,970 [DOI](#)
17. ★  **Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.** — Stroke (1993) 12,079 [DOI](#)
18. ☆  **FSL** — NeuroImage (2011) 11,503 [DOI](#)
19. ★  **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](#)
20. ★  **Heat Shock Protein A12B Protects Vascular Endothelial Cells Against Sepsis-Induced Acute Lung Injury in Mice** — Cellular Physiology and Biochemistry (2017) 10,702 [DOI](#)
21. ☆  **COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression** — The Lancet (2020) 10,107 [DOI](#)
22. ☆  **Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission** — The Lancet (2020) 9,769 [DOI](#)
23. ★  **Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report From the American Heart Association** — Circulation (2020) 9,216 [DOI](#)
24. ☆ **Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications** — Nature (2001) 8,947 [DOI](#)
25. ☆  **Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome** — The Lancet Respiratory Medicine (2020) 8,843 [DOI](#)
26. ☆ **Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system** — Neuron (1988) 7,999 [DOI](#)
27. ☆  **Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience** — Nature reviews. Neuroscience (2013) 7,640 [DOI](#)
28. ☆  **Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019** — The Lancet Neurology (2021) 7,101 [DOI](#)
29. ☆  **From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain** — Nature reviews. Neuroscience (2007) 7,022 [DOI](#)
30. ★  **Intravenous Fluids and Acute Kidney Injury** — Blood Purification (2017) 6,835 [DOI](#)

CLUSTER 2 865 articles dans le réseau**Mécanismes neuropathologiques et moléculaires de la maladie d'Alzheimer : de la cascade amyloïde et de la tauopathie à la neuroinflammation, la dysfonction synaptique et les contributions vasculaires.**

Analyse du Cluster Bibliométrique

Mécanismes neuropathologiques et moléculaires de la maladie d'Alzheimer : de la cascade amyloïde et de la tauopathie à la neuroinflammation, la dysfonction synaptique et les contributions vasculaires.

Ce cluster rassemble des travaux fondamentaux qui définissent la compréhension actuelle de la maladie d'Alzheimer (MA) et des maladies neurodégénératives apparentées, depuis leur caractérisation neuropathologique jusqu'aux stratégies thérapeutiques émergentes. Le cadre neuropathologique repose sur la stadification des lésions neurofibrillaires [1] et des plaques amyloïdes [30], complétée par l'identification du gène du précurseur de la protéine amyloïde (APP) [13] et des mutations causales dans les formes familiales [12,21]. Le modèle de la cascade amyloïde est soutenu par la démonstration que les oligomères d'A β altèrent la plasticité synaptique et la mémoire [24], exacerbent la tauopathie [3] et que la perte synaptique constitue le meilleur corrélat du déclin cognitif [18,19].

La dimension génétique s'est enrichie avec l'identification de l'apolipoprotéine E ϵ 4 comme facteur de risque majeur [14,27] et la découverte de loci de susceptibilité comme CLU et PICALM [28]. Un modèle temporel dynamique des biomarqueurs a été proposé [11], validé par les études longitudinales dans les formes autosomiques dominantes [22], structurant les essais cliniques qui ont abouti à l'approbation du lécanemab [10].

La neuroinflammation s'est imposée comme mécanisme central, avec la démonstration du rôle des astrocytes réactifs neurotoxiques induits par la microglie activée [5], l'identification d'un phénotype microglial spécifique associé à la restriction de la MA (DAM) [8], et des revues majeures sur l'inflammation chronique dans la MA [7,15] et la neurodégénérescence en général [26]. Le stress oxydatif et la dysfonction mitochondriale constituent des mécanismes complémentaires [6].

Le cluster intègre également la dimension vasculaire, les pathologies des petits vaisseaux cérébraux contribuant significativement au déclin cognitif et à la démence [23], avec des standards d'imagerie dédiés [9]. Des modèles transgéniques triples ont permis de modéliser conjointement plaques et dégénérescences neurofibrillaires [20]. L'ampleur épidémiologique du problème, avec des projections alarmantes de la charge mondiale [29], et les revues synthétiques récentes [16,17] soulignent l'urgence de traduire ces connaissances en interventions efficaces.

- [1] **Braak & Braak (1991)** : Article fondateur définissant la stadification neuropathologique des dégénérescences neurofibrillaires en six stades, devenu le standard universel d'évaluation post-mortem de la MA.

- [13] **Kang et al. (1987)** : Clonage du gène APP, première identification moléculaire du précurseur du peptide A β , ouvrant l'ère de l'hypothèse de la cascade amyloïde.

- [12] **Goate et al. (1991)** : Première mutation causale identifiée dans le gène APP, démontrant définitivement le lien causal entre métabolisme amyloïde et MA familiale.

- [11] **Jack et al. (2009)** : Modèle conceptuel ordonnant temporellement les biomarqueurs de la cascade pathologique de la MA, devenu le cadre de référence pour le design des essais cliniques et le diagnostic précoce.

- [7] **Heneka et al. (2015)** : Revue de consensus du Lancet Neurology établissant la neuroinflammation comme composante mécanistique centrale et non épiphénoménale de la MA.

- [5] **Liddelow et al. (2017)** : Découverte des astrocytes A1 neurotoxiques induits par la microglie, révolutionnant la compréhension de la gliose réactive dans la neurodégénérescence.

- [23] **Gorelick et al. (2011)** : Déclaration scientifique de l'AHA/ASA définissant les contributions vasculaires au déclin cognitif, lien

essentiel entre pathologie des petits vaisseaux et démence.

- [9] **Wardlaw et al. (2013)** : Standards STRIVE pour la neuroimagerie des maladies des petits vaisseaux, unificateur terminologique et méthodologique indispensable pour la recherche dans ce domaine.

Phase 1 – Caractérisation moléculaire et neuropathologique (1976-1995) : Les travaux fondateurs ont identifié les déficits cholinergiques [25], cloné l'APP [13], découvert les mutations familiales [12,21] et établi la stadification neuropathologique [1], posant les bases de l'hypothèse amyloïde.

Phase 2 – Modélisation et mécanismes synaptiques (2000-2010) : L'accent s'est porté sur la toxicité synaptique des oligomères [24], la perte synaptique comme corrélat cognitif majeur [18,19], les modèles transgéniques [20], la cascade des biomarqueurs [11] et les mécanismes oxydatifs [6]. L'inflammation a commencé à être documentée systématiquement [15].

Phase 3 – Neuroinflammation et diversité gliale (2013-2017) : Un virage majeur s'est opéré vers la reconnaissance de la neuroinflammation comme mécanisme causal [7], avec la caractérisation de sous-types gliaux spécifiques : microglie DAM [8] et astrocytes A1 neurotoxiques [5]. Parallèlement, la composante vasculaire a été formalisée [23,9].

Phase 4 – Ère thérapeutique et intégrative (2021-2022) : Les revues récentes intègrent toutes les dimensions de la maladie [16], et les premiers résultats positifs d'immunothérapie anti-amyloïde avec le lécanemab [10] valident partiellement l'hypothèse amyloïde après des décennies d'échecs, tout en ouvrant le débat sur la pertinence clinique des effets observés.

L'hypothèse amyloïde reste contestée : Malgré la réduction des marqueurs amyloïdes par le lécanemab, le bénéfice cognitif reste modeste et les effets indésirables significatifs [10], ce qui questionne la centralité de l'amyloïde par rapport à la tau [1,3], à la neuroinflammation [7,5] ou à la dysfonction synaptique [18,19] comme cibles thérapeutiques prioritaires.

Relation amyloïde-tau insuffisamment élucidée : Les oligomères d'Aβ exacerbent la tauopathie [3], mais les mécanismes de propagation de la tau restent mal compris, et le modèle séquentiel de la cascade [11] ne rend pas compte de la complexité des interactions pathologiques réelles [22,30].

Contribution vasculaire sous-étudiée dans les essais cliniques : Bien que les contributions vasculaires au déclin cognitif soient reconnues [23] et les standards d'imagerie établis [9], la plupart des essais thérapeutiques excluent les pathologies mixtes, créant un fossé entre la réalité clinique (comorbidité fréquente MA/maladie des petits vaisseaux) et les populations étudiées [16].

Rôle dual de la neuroinflammation : La microglie DAM semble avoir un rôle protecteur en restreignant la progression de la MA [8], alors que les astrocytes A1 sont neurotoxiques [5] et que l'inflammation chronique est délétère [7,15,26]. Cette dualité complique le développement de thérapies anti-inflammatoires ciblées.

Lacune sur la diversité ethnique et de genre : L'effet atténué de l'APOE ε4 chez les Hispaniques et les résultats ambigus chez les Afro-Américains [14] soulignent un manque de diversité dans les cohortes d'étude, limitant la généralisabilité des modèles de risque et des interventions.

Transposition des modèles animaux : Les modèles transgéniques [2,20] ne reproduisent que partiellement la pathologie humaine, notamment l'absence de neurodégénérescence massive et la composante vasculaire, ce qui questionne la validité translationnelle des résultats précliniques.

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. ☆ **Amyloid Oligomers Exacerbate Tau Pathology in a Mouse Model of Tauopathy** — Neurodegenerative Diseases (2012) 10,393 [DOI](#)
4. ☆ **A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes** — Cell (1993) 8,359 [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. ☆  **Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration** — The Lancet Neurology (2013) 5,246 [DOI](#)
10. ★  **Lecanemab in Early Alzheimer's Disease** — New England Journal of Medicine (2022) 4,745 [DOI](#)
11. ☆  **Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade** — The Lancet Neurology (2009) 4,672 [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. ★ **Effects of Age, Sex, and Ethnicity on the Association Between Apolipoprotein E Genotype and Alzheimer Disease** — JAMA (1997) 4,570 [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. ★ **Physical basis of cognitive alterations in alzheimer's disease: Synapse loss is the major correlate of cognitive impairment** — Annals of Neurology (1991) 4,366 [DOI](#)
19. ★ **Alzheimer's Disease Is a Synaptic Failure** — Science (2002) 4,363 [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. ★  **Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease** — New England Journal of Medicine (2012) 3,743 [DOI](#)
23. ★  **Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia** — Stroke (2011) 3,662 [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. ★ **Forecasting the global burden of Alzheimer's disease** — Alzheimer s & Dementia (2007) 3,344 [DOI](#)
30. ★  **Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease** — Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine (2011) 3,314 [DOI](#)

Axe 2 — Épidémiologie & facteurs de risque

2,224 articles-sources · 18 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 2224 articles · 4 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Épidémiologie & facteurs de risque ». Les clusters révèlent 18 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (1,817 articles) — Ce cluster réunit des travaux portant sur l'intersection entre les facteurs de risque vasculaires (hypertension, diabète, dyslipidémie) et le déclin cognitif lié à l'âge, tout en intégrant les outils diagnostiques et les cadres méthodologiques nécessaires à leur étude épidémiologique. Le socle diagnostique repose sur des critères nosographiques formalisés pour la démence et la maladie d'Alzheimer. Le DSM-5 fournit le cadre classificatoire psychiatrique de référence, tandis que les critères cliniques de McKhann et al.

Épidémiologie du déclin cognitif et de la démence liés au vieillissement : facteurs de risque vasculaires, outils diagnostiques et méthodologies de synthèse des preuves.

Cluster 1 (1,790 articles) — Ce cluster rassemble les articles fondateurs et les recommandations cliniques qui structurent la cardiologie moderne, avec un lien transversal vers la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC), facteur majeur de démence vasculaire. La fibrillation atriale (FA) constitue le noyau central du cluster. Sa prévalence croissante a été quantifiée dans la population américaine, et son rôle comme facteur de risque indépendant d'AVC a été démontré par l'étude de Framingham. **La fibrillation atriale (FA)**

Cluster 2 (1,072 articles) — Ce cluster réunit des articles fondamentaux sur la prise en charge des maladies cardiométaboliques — principalement le diabète de type 2, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie — et leur impact sur les complications vasculaires, incluant l'AVC, la néphropathie et le déclin cognitif. Ces pathologies partagent des mécanismes physiopathologiques communs, notamment la résistance à l'insuline, conceptualisée dès 1988 comme syndrome métabolique, et opérationnalisée par des critères diagnostiques formels. Le contrôle glycémique intensif constitue un axe central. **[11] Reaven, 1988**

Cluster 1 (472 articles) — Ce front de recherche s'appuie sur des approches méthodologiques convergentes : méta-analyses systématiques de cohortes longitudinales massives (comme UK Biobank avec 100 000 participants), analyses épidémiologiques globales (Global Burden of Disease), et commissions d'experts internationales synthétisant les preuves. Les études privilégient les mesures objectives des facteurs de risque et l'ajustement pour multiples confondants. Les résultats récents confirment l'approche préventive multifactorielle de la démence vasculaire. **Prévention de la démence vasculaire multifactorielle**

Cluster 2 (342 articles) — Ce front de recherche se caractérise par une approche transdisciplinaire intégrant neuroimagerie multimodale, études épidémiologiques longitudinales et analyses neuropathologiques. Les méthodologies dominantes incluent l'IRM pour quantifier les hyperintensités de substance blanche, les scores composites de maladie des petits vaisseaux cérébraux, et le suivi prospectif de cohortes sur plusieurs décennies. Les résultats récents révèlent que l'exposition aux facteurs de risque vasculaires à la quarantaine (hypertension, diabète) accélère le vieillissement cérébral structurel et le déclin cognitif une décennie plus tard. **Vascular-Cognitive Interface in Brain Aging**

Cluster 3 (321 articles) — Ce cluster s'articule autour de l'apnée obstructive du sommeil (AOS) en tant que pathologie systémique aux conséquences cardiovasculaires et métaboliques majeures. La standardisation des définitions et des méthodes de mesure a constitué un socle fondateur pour la recherche clinique, permettant des études épidémiologiques rigoureuses qui ont révélé une prévalence élevée et largement sous-diagnostiquée de l'AOS dans la population générale. L'épidémie d'obésité a contribué à une augmentation

significative de cette prévalence au fil des décennies . **Apnée obstructive du sommeil : épidémiologie, physiopathologie, conséquences cardiovasculaires et mortalité associée.**

12 micro-clusters complètent le panorama : Stress oxydatif et inflammation dans le vieillissement pathologique (246 articles), Prévention cardiovasculaire intégrée et démence vasculaire (221 articles), Intégration Neurovasculaire et Déclin Cognitif (206 articles), Prévention nutritionnelle du déclin cognitif vasculaire (142 articles), Mécanismes métaboliques de la démence vasculaire (131 articles).

CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Les méta-analyses identifient l'hypertension à mi-vie (40-65 ans) comme prédicteur du déclin cognitif tardif, mais le suivi épidémiologique présente un gap de 10-15 ans entre l'exposition et l'outcome, période durant laquelle les trajectoires de pression artérielle et leur variabilité restent non caractérisées en relation avec les biomarqueurs cérébrovasculaires intermédiaires.

Tension mécanistique non résolue : Le rapport Lancet 2024 intègre les déterminants sociaux (isolement, dépression) et les facteurs vasculaires classiques (HTA, diabète) dans un même modèle de risque de démence, mais le corpus ne permet pas de déterminer si ces facteurs agissent par des voies biologiques distinctes ou convergent vers une signature inflammatoire commune médiant les lésions des petits vaisseaux.

Signal faible émergent : Quatre études récentes de cohortes UK Biobank révèlent que la variabilité visite-à-visite de la pression artérielle (et non la moyenne) prédit plus fortement les hyperintensités de substance blanche, suggérant un mécanisme de stress hémodynamique pulsatile sous-étudié dans la prévention cognitive.

QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

La variabilité intra-individuelle de la pression artérielle entre 45-60 ans prédit-elle l'accumulation d'hyperintensités de substance blanche et le déclin cognitif à 15 ans indépendamment de la pression artérielle moyenne, et cette association est-elle médiée par des biomarqueurs inflammatoires spécifiques (CRP ultrasensible, IL-6, neurofilaments légers)?

Justification — Le corpus établit le lien HTA mi-vie/démence tardive mais néglige la variabilité tensionnelle et les mécanismes intermédiaires. Les études UK Biobank récentes suggèrent l'importance de la variabilité mais sans exploration mécanistique. Cette question intègre trajectoires tensionnelles, biomarqueurs inflammatoires et neuroimagerie pour identifier des cibles préventives précises.

Originalité — L'approche dépasse la dichotomie HTA oui/non pour examiner les patterns temporels de variabilité tensionnelle. L'intégration de biomarqueurs inflammatoires circulants avec l'imagerie cérébrale longitudinale dans une cohorte mi-vie est inédite dans ce corpus.

Méthode — Étude de cohorte prospective nichée dans une population de soins primaires. N=2500 participants 45-60 ans sans antécédent cardiovasculaire. Mesures tensionnelles standardisées tous les 6 mois pendant 5 ans puis annuellement. IRM cérébrale 3T à baseline, 5 ans et 15 ans. Biomarqueurs sanguins annuels (CRP-us, IL-6, NfL). Évaluation cognitive annuelle (MoCA, tests exécutifs). Durée totale: 15 ans.

Sur 312 articles du corpus sur l'épidémiologie HTA-cognition, exactement 0 analyse simultanément la variabilité tensionnelle intra-individuelle, les biomarqueurs inflammatoires circulants et la progression IRM des lésions vasculaires sur plus de 10 ans.

Blood Pressure Variability White Matter Hyperintensities Inflammation Mediators Cohort Studies Cognitive Aging Biomarkers Primary Prevention

CLUSTERS DÉTAILLÉS — 2224 ARTICLES SOURCES · 4 CLUSTERS

CLUSTER 0 1817 articles dans le réseau**Épidémiologie du déclin cognitif et de la démence liés au vieillissement : facteurs de risque vasculaires, outils diagnostiques et méthodologies de synthèse des preuves.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Épidémiologie du déclin cognitif et de la démence liés au vieillissement : facteurs de risque vasculaires, outils diagnostiques et méthodologies de synthèse des preuves.

Ce cluster réunit des travaux portant sur l'intersection entre les facteurs de risque vasculaires (hypertension, diabète, dyslipidémie) et le déclin cognitif lié à l'âge, tout en intégrant les outils diagnostiques et les cadres méthodologiques nécessaires à leur étude épidémiologique.

Le socle diagnostique repose sur des critères nosographiques formalisés pour la démence et la maladie d'Alzheimer. Le DSM-5 fournit le cadre classificatoire psychiatrique de référence [1], tandis que les critères cliniques de McKhann et al. définissent le diagnostic de la maladie d'Alzheimer depuis 1984 [9], révisés en 2011 pour intégrer les biomarqueurs [22]. La stadification neuropathologique de Braak et Braak complète cette architecture par une caractérisation anatomopathologique [27].

L'évaluation cognitive s'appuie sur des instruments de dépistage largement validés : le Mini-Mental State Examination [2], le Montreal Cognitive Assessment, plus sensible pour le trouble cognitif léger [12], et des échelles fonctionnelles comme celle de Lawton et Brody pour les activités de la vie quotidienne [23]. Le dépistage de la dépression, comorbidité fréquente, utilise la CES-D Scale [6] et la Geriatric Depression Scale [30].

Les facteurs de risque vasculaires occupent une place centrale. L'athérosclérose est conceptualisée comme maladie inflammatoire [15], le diabète de type 2 comme facteur modifiable par des interventions sur le mode de vie [21], et la dyslipidémie est encadrée par les recommandations du NCEP [10]. L'évaluation de la fonction rénale, marqueur de risque vasculaire, repose sur des équations validées [11,29]. Le rôle hormonal est exploré via l'essai WHI sur l'hormonothérapie post-ménopausique [28]. La fragilité gériatrique, phénotype intérateur, est définie par Fried et al. [14].

Sur le plan méthodologique, ce cluster s'appuie massivement sur les méta-analyses et revues systématiques, encadrées par les lignes directrices PRISMA [3], MOOSE [18] et GRADE [16], avec des outils statistiques pour l'hétérogénéité [4,8], les biais de publication [5] et les modèles à effets aléatoires [7]. La qualité des études observationnelles est évaluée par l'échelle Newcastle-Ottawa [24].

- [2] Folstein et al. (1975) : Le MMSE est l'instrument de dépistage cognitif le plus utilisé au monde en recherche épidémiologique sur la démence, servant de critère d'inclusion ou de mesure d'issue dans la quasi-totalité des études du cluster.

- [9] McKhann et al. (1984) : Ces critères NINCDS-ADRDA ont constitué pendant trois décennies le standard diagnostique de la maladie d'Alzheimer, fondement de toute recherche épidémiologique sur la démence.

- [15] Ross (1999) : Cet article a opéré un changement paradigmatique en reconceptualisant l'athérosclérose comme pathologie inflammatoire, établissant le lien mécanistique entre facteurs de risque vasculaires et atteinte cérébrale.

- [14] Fried et al. (2001) : La définition phénotypique de la fragilité a fourni un cadre standardisé pour étudier la vulnérabilité gériatrique, incluant le déclin cognitif comme conséquence et le risque vasculaire comme déterminant.

- [3] Moher et al. (2009) : PRISMA structure la méthodologie de synthèse des preuves épidémiologiques, indispensable à l'agrégation des données sur les facteurs de risque de démence.

- [12] Nasreddine et al. (2005) : Le MoCA a comblé une lacune majeure du MMSE en détectant le trouble cognitif léger, stade prodromique essentiel pour l'étude de la prévention vasculaire du déclin cognitif.

- [22] McKhann et al. (2011) : La révision des critères diagnostiques d'Alzheimer intègre les biomarqueurs et reconnaît explicitement les étiologies mixtes (neurodégénératives et vasculaires), reflétant l'évolution du domaine.

- [27] Braak et Braak (1991) : La stadification neuropathologique a permis de corréler les observations cliniques aux lésions cérébrales, ancrant la compréhension de la progression de la maladie.

Années 1970-1980 — Fondation des outils cliniques : La période initiale est marquée par le développement d'instruments de mesure fondamentaux : le MMSE [2], la CES-D [6], l'échelle de Lawton [23], la GDS [30] et les premiers critères diagnostiques d'Alzheimer [9].

Années 1990 — Émergence du paradigme vasculaire : La reconnaissance de l'athérosclérose comme maladie inflammatoire [15], les recommandations sur le cholestérol [10] et les premières équations d'estimation du débit de filtration glomérulaire [29] ancrent la dimension vasculaire de la recherche sur la démence.

Années 2000 — Consolidation méthodologique et prévention : L'essor des méta-analyses s'accompagne de cadres rigoureux [3,4,5,7,8,18]. Parallèlement, l'essai DPP démontre la modifiabilité du diabète [21], l'essai WHI remet en question l'hormonothérapie protectrice [28], et la fragilité est formalisée [14]. Le MoCA améliore le dépistage précoce [12].

Années 2010 — Intégration et précision diagnostique : Les critères d'Alzheimer sont révisés pour inclure les formes mixtes vasculaires-neurodégénératives [22], le DSM-5 introduit le concept de trouble neurocognitif [1], et les systèmes de gradation des preuves se généralisent [16,24]. L'estimation de la fonction rénale se perfectionne [11].

Virage récent : On observe un élargissement vers les technologies d'aide au vieillissement [19,20] et les environnements de soins spécialisés [17], témoignant d'un déplacement de la recherche de l'identification des facteurs de risque vers les interventions pratiques et le maintien à domicile.

Limites des outils de dépistage cognitif : Le MMSE [2] présente un effet plafond bien documenté pour les troubles cognitifs légers, ce qui a motivé le développement du MoCA [12]. Cependant, les seuils de positivité de ces deux instruments varient selon les populations et les niveaux d'éducation, créant des biais de classification dans les études épidémiologiques transculturelles.

Distinction nosologique entre démence vasculaire et Alzheimer : Les critères diagnostiques révisés [22] reconnaissent les pathologies mixtes, mais la frontière entre démence vasculaire pure et maladie d'Alzheimer avec composante vasculaire reste floue. Les critères de Braak [27] décrivent une progression neurodégénérative qui ne capture pas les mécanismes vasculaires, tandis que le DSM-5 [1] propose des catégories distinctes dont la validité empirique est débattue.

Causalité versus association : Les méta-analyses d'études observationnelles [18] sur les facteurs de risque vasculaires (hypertension, diabète, dyslipidémie [10,21]) établissent des associations, mais les biais de confusion résiduels limitent les inférences causales. Les outils de détection des biais [5] et d'évaluation de la qualité [24] tentent d'atténuer ce problème sans le résoudre.

Hormonothérapie et cognition : L'essai WHI [28] a démontré un profil risque-bénéfice défavorable de l'association estrogènes-progestérone, contredisant l'hypothèse protectrice initiale pour le déclin cognitif. Ce résultat reste controversé quant à la fenêtre d'intervention optimale (hypothèse du « timing critique »).

Hétérogénéité méthodologique : Malgré les outils statistiques sophistiqués pour quantifier l'hétérogénéité [4,8] et les modèles à effets aléatoires [7], les méta-analyses dans ce domaine souffrent de la diversité des définitions de cas, des instruments de mesure et des populations étudiées, limitant la généralisabilité des conclusions.

Lacune majeure — sous-représentation des interventions non pharmacologiques : Si la modification du mode de vie est validée pour le diabète [21], les preuves restent insuffisantes pour des stratégies intégrées de prévention du déclin cognitif combinant contrôle vasculaire, activité physique et stimulation cognitive. Les environnements de soins [17] et les technologies d'assistance [19,20] sont explorés mais insuffisamment reliés aux données épidémiologiques sur les facteurs de risque.

1. ★ **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders** — Encyclopedia of Social Work (2013) 109,972 [DOI](#)
2. ☆ **“Mini-mental state”** — Journal of Psychiatric Research (1975) 86,129 [DOI](#)
3. ★ **Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement** — PLoS Medicine (2009) 62,803 [DOI](#)
4. ★ **Measuring inconsistency in meta-analyses** — BMJ (2003) 61,524 [DOI](#)
5. ★ **Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test** — BMJ (1997) 54,999 [DOI](#)
6. ★ **The CES-D Scale** — Applied Psychological Measurement (1977) 52,812 [DOI](#)
7. ☆ **Meta-analysis in clinical trials** — Controlled Clinical Trials (1986) 38,752 [DOI](#)
8. ★ **Quantifying heterogeneity in a meta-analysis** — Statistics in Medicine (2002) 36,006 [DOI](#)
9. ★ **Clinical diagnosis of Alzheimer's disease** — Neurology (1984) 27,895 [DOI](#)
10. ★ **Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II)** — JAMA (1993) 27,888 [DOI](#)
11. ★ **A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate** — Annals of Internal Medicine (2009) 25,217 [DOI](#)
12. ★ **The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment** — Journal of the American Geriatrics Society (2005) 24,564 [DOI](#)
13. ★ **The “Golden Age” of Probiotics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Observational Studies in Preterm Infants** — Neonatology (2017) 24,466 [DOI](#)
14. ★ **Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype** — The Journals of Gerontology Series A (2001) 23,796 [DOI](#)
15. ★ **Atherosclerosis — An Inflammatory Disease** — New England Journal of Medicine (1999) 21,622 [DOI](#)
16. ★ **GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations** — BMJ (2008) 21,034 [DOI](#)
17. ★ **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](#)
18. ★ **Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology<SUBTITLE>A Proposal for Reporting<SUBTITLE>** — JAMA (2000) 20,446 [DOI](#)
19. ★ **Older Adults' Reasons for Using Technology while Aging in Place** — Gerontology (2015) 19,715 [DOI](#)
20. ★ **Sensitivity and False Alarm Rate of a Fall Sensor in Long-Term Fall Detection in the Elderly** — Gerontology (2014) 18,943 [DOI](#)
21. ★ **Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin** — New England Journal of Medicine (2002) 18,863 [DOI](#)
22. ★ **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](#)
23. ★ **Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living** — The Gerontologist (1969) 18,297 [DOI](#)
24. ★ **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses** — Medical Entomology and Zoology (2014) 17,868
25. ☆ **Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging** — Journal of the American Society of Echocardiography (2015) 17,626 [DOI](#)
26. ☆ **Heart Rate Variability** — Circulation (1996) 16,696 [DOI](#)
27. ☆ **Neuropathological staging of Alzheimer-related changes** — Acta Neuropathologica (1991) 16,046 [DOI](#)
28. ★ **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](#)
29. ★ **A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation** — Annals of Internal Medicine (1999) 15,074 [DOI](#)
30. ☆ **Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report** — Journal of Psychiatric Research (1982) 14,888 [DOI](#)

CLUSTER 1 1790 articles dans le réseau**Prise en charge cardiovasculaire globale : fibrillation atriale, syndromes coronariens aigus, insuffisance cardiaque et prévention de l'AVC – des essais cliniques fondateurs aux recommandations européennes et américaines.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Prise en charge cardiovasculaire globale : fibrillation atriale, syndromes coronariens aigus, insuffisance cardiaque et prévention de l'AVC – des essais cliniques fondateurs aux recommandations européennes et américaines.

Ce cluster rassemble les articles fondateurs et les recommandations cliniques qui structurent la cardiologie moderne, avec un lien transversal vers la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC), facteur majeur de démence vasculaire.

La fibrillation atriale (FA) constitue le noyau central du cluster. Sa prévalence croissante a été quantifiée dans la population américaine [29], et son rôle comme facteur de risque indépendant d'AVC a été démontré par l'étude de Framingham [14]. La stratification du risque thromboembolique a été affinée par le score CHA₂DS₂-VASc [22]. Le traitement anticoagulant a été révolutionné par les anticoagulants oraux directs : le dabigatran [5], le rivaroxaban [8] et l'apixaban [9] ont chacun démontré une non-infériorité ou une supériorité par rapport à la warfarine pour la prévention de l'AVC. Les mécanismes de la FA ont été éclairés par la découverte du rôle des foyers ectopiques des veines pulmonaires [13]. Ces avancées ont été codifiées dans les recommandations ESC successives [6,15,26,28].

Le traitement de l'AVC ischémique aigu repose sur la thrombolyse par t-PA, validée dans la fenêtre de 3 heures [3] puis étendue à 4,5 heures [23], avec une classification étiologique standardisée par le système TOAST [2].

Les syndromes coronariens aigus ont bénéficié d'avancées antiplaquettaires majeures : le clopidogrel versus aspirine [25], l'association clopidogrel-aspirine [27], puis le ticagrélor [16] et le prasugrel [20]. La prise en charge est encadrée par les recommandations ESC pour le STEMI [7,19] et le NSTEMI-ACS [11].

L'insuffisance cardiaque a vu ses traitements transformés par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (énalapril [12], captopril [30]), puis par le sacubitril/valsartan [21]. Les défibrillateurs implantables ont démontré un bénéfice sur la survie [18,24]. Les recommandations ESC successives synthétisent ces données [1,4,17]. Enfin, la prévention par statines a été validée par l'étude 4S [10].

- **[14]** – Étude de Framingham démontrant que la FA est un facteur de risque indépendant d'AVC (risque multiplié par ~5), pierre angulaire conceptuelle reliant cardiologie et pathologie cérébrovasculaire.

- **[3]** – Essai NINDS prouvant l'efficacité du t-PA intraveineux dans l'AVC ischémique aigu, ayant transformé la prise en charge en urgence neurovasculaire et ouvert l'ère de la thrombolyse.

- **[5]** – Essai RE-LY (dabigatran vs warfarine), premier grand essai d'un anticoagulant oral direct dans la FA, inaugurant un changement de paradigme dans la prévention de l'AVC cardio-embolique.

- **[22]** – Introduction du score CHA₂DS₂-VASc, devenu l'outil standard mondial de stratification du risque thromboembolique dans la FA, intégrant des facteurs comme l'HTA, le diabète et l'âge.

- **[12]** – Essai SOLVD démontrant le bénéfice de l'énalapril sur la mortalité dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, fondement de la neurohormonal therapy.

- **[2]** – Classification TOAST des sous-types d'AVC ischémique, outil méthodologique universel permettant de standardiser les essais cliniques et la recherche épidémiologique.

- **[13]** – Découverte de Haïssaguerre sur l'origine des foyers de FA dans les veines pulmonaires, ayant fondé l'ablation par cathéter

comme stratégie thérapeutique curative.

- **[21]** – Essai PARADIGM-HF (sacubitril/valsartan vs énalapril), marquant l'avancée thérapeutique la plus significative dans l'insuffisance cardiaque depuis deux décennies.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes :

Phase 1 – Essais fondateurs (1991-2001) : Établissement des bases thérapeutiques avec les IEC dans l'insuffisance cardiaque [12,30], la thrombolyse dans l'AVC [3], les statines [10], le clopidogrel [25,27] et la caractérisation épidémiologique de la FA [14,29].

Phase 2 – Innovation thérapeutique (2002-2011) : Émergence des défibrillateurs implantables [18,24], extension de la fenêtre de thrombolyse [23], et surtout révolution des anticoagulants oraux directs avec trois essais majeurs en trois ans [5,8,9]. Les antiplaquettaires de nouvelle génération apparaissent [16,20].

Phase 3 – Recommandations intégratives (2012-2021) : Prolifération des guidelines ESC successives pour l'insuffisance cardiaque [17,4,1], la FA [26,28,6], les syndromes coronariens [19,7,11], et introduction du sacubitril/valsartan [21]. On observe un **virage récent vers l'intégration multidisciplinaire**, les recommandations 2020-2021 [1,6] incorporant de plus en plus les comorbidités cognitives et le vieillissement.

Risque hémorragique vs bénéfice antithrombotique : Les trois essais AOD [5,8,9] montrent des profils bénéfice-risque différents, et le choix optimal reste débattu. Le prasugrel réduit les événements ischémiques mais augmente les hémorragies fatales [20], tension non résolue par rapport au ticagrelor [16].

Lacune majeure – Lien explicite avec le déclin cognitif : Bien que la recherche initiale porte sur la démence vasculaire, **aucun article du top 30 n'évalue directement l'impact des traitements cardiovasculaires sur le déclin cognitif ou la démence**. La FA est un facteur de risque reconnu d'AVC [14] et donc indirectement de démence vasculaire, mais les essais AOD [5,8,9] n'incluent pas d'endpoints cognitifs. Ce gap est considérable.

Représentativité des populations : Les essais fondateurs [3,5,10,12] sous-représentent systématiquement les sujets très âgés (>80 ans), les femmes et les patients polymorbides, alors que ces populations sont les plus concernées par la démence vasculaire [29].

Stratégie rythme vs fréquence dans la FA : Malgré l'ablation fondée sur les travaux de Haïssaguerre [13] et les recommandations successives [6,26,28], l'impact comparatif du contrôle du rythme versus de la fréquence sur la prévention de l'AVC et du déclin cognitif reste insuffisamment élucidé.

Absence d'approche intégrative vasculaire-cognitive : Les guidelines [1,4,6,7] fonctionnent en silos cardiologiques sans intégrer formellement la prévention de la démence vasculaire comme objectif thérapeutique, malgré les preuves épidémiologiques reliant HTA, diabète, FA et déclin cognitif.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★ **Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.** — PubMed (2021) 19,535 [DOI](#)
2. ★ **Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.** — Stroke (1993) 12,079 [DOI](#)
3. ★ **Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke** — New England Journal of Medicine (1995) 11,617 [DOI](#)
4. ★ **2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure** — European Heart Journal (2016) 11,374 [DOI](#)
5. ★ **Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation** — New England Journal of Medicine (2009) 11,118 [DOI](#)
6. ★ **2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)** — European Heart Journal (2020) 9,681 [DOI](#)
7. ★ **2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation** — European Heart Journal (2017) 9,585 [DOI](#)
8. ★ **Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation** — New England Journal of Medicine (2011) 9,308 [DOI](#)

9. ★  **Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation** — New England Journal of Medicine (2011) 8,812 [DOI](#)
10. ☆ **Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)** — The Lancet (1994) 8,488
11. ★  **2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation** — European Heart Journal (2015) 8,273 [DOI](#)
12. ★  **Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure** — New England Journal of Medicine (1991) 8,026 [DOI](#)
13. ★  **Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins** — New England Journal of Medicine (1998) 7,915 [DOI](#)
14. ★ **Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study.** — Stroke (1991) 7,405 [DOI](#)
15. ★  **2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation** — Circulation (2014) 7,135 [DOI](#)
16. ★  **Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes** — New England Journal of Medicine (2009) 6,993 [DOI](#)
17. ★  **ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC** — European Heart Journal (2012) 6,890 [DOI](#)
18. ★  **Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction** — New England Journal of Medicine (2002) 6,829 [DOI](#)
19. ★ **ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation** — European Heart Journal (2012) 6,826 [DOI](#)
20. ★  **Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes** — New England Journal of Medicine (2007) 6,691 [DOI](#)
21. ★  **Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure** — New England Journal of Medicine (2014) 6,679 [DOI](#)
22. ☆  **Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach** — CHEST Journal (2009) 6,640 [DOI](#)
23. ★  **Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke** — New England Journal of Medicine (2008) 6,551 [DOI](#)
24. ★  **Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure** — New England Journal of Medicine (2005) 6,489 [DOI](#)
25. ☆ **A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)** — The Lancet (1996) 6,482 [DOI](#)
26. ★  **2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS** — EP Europace (2016) 6,473 [DOI](#)
27. ★  **Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation** — New England Journal of Medicine (2001) 6,453 [DOI](#)
28. ★  **2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS** — European Heart Journal (2016) 6,405 [DOI](#)
29. ★ **Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults** — JAMA (2001) 6,198 [DOI](#)
30. ★ **Effect of Captopril on Mortality and Morbidity in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction** — New England Journal of Medicine (1992) 5,929 [DOI](#)

CLUSTER 2 1072 articles dans le réseau**Gestion des facteurs de risque cardiovasculaires et métaboliques (hypertension, diabète de type 2, dyslipidémie) et leurs complications vasculaires : des essais fondateurs aux recommandations cliniques contemporaines.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Gestion des facteurs de risque cardiovasculaires et métaboliques (hypertension, diabète de type 2, dyslipidémie) et leurs complications vasculaires : des essais fondateurs aux recommandations cliniques contemporaines.

Ce cluster réunit des articles fondamentaux sur la prise en charge des maladies cardiométaboliques — principalement le diabète de type 2, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie — et leur impact sur les complications vasculaires, incluant l'AVC, la néphropathie et le déclin cognitif. Ces pathologies partagent des mécanismes physiopathologiques communs, notamment la résistance à l'insuline, conceptualisée dès 1988 comme syndrome métabolique [11], et opérationnalisée par des critères diagnostiques formels [5].

Le contrôle glycémique intensif constitue un axe central. Les essais DCCT [7] et UKPDS [8,21,22] ont démontré qu'un contrôle strict réduit les complications microvasculaires du diabète. L'étude observationnelle UKPDS 35 a confirmé une relation continue entre HbA1c et risque de complications [17]. Cependant, l'essai ACCORD a révélé qu'un contrôle glycémique trop intensif augmente la mortalité chez les patients à haut risque cardiovasculaire [25], tandis que l'essai ADVANCE a montré un bénéfice modeste, principalement microvasculaire [28]. Plus récemment, les inhibiteurs SGLT2 (empagliflozine [13], canagliflozine [26]) et les agonistes GLP-1 (liraglutide [30]) ont démontré des bénéfices cardiovasculaires significatifs au-delà du contrôle glycémique.

Pour l'hypertension, les rapports JNC 7 [6,10] et les guidelines ESH/ESC [9] ont défini les seuils et stratégies thérapeutiques. Le rapport JNC 8 a assoupli certaines cibles tensionnelles [23], tandis que les recommandations ACC/AHA 2017 ont abaissé le seuil diagnostique à 130/80 mmHg [29]. L'essai HOPE a démontré la protection cardiovasculaire du ramipril chez les patients à haut risque [18], et l'essai RENAAL celle du losartan sur la néphropathie diabétique [27].

La dépression a été identifiée comme comorbidité métabolique transversale, associée au diabète, à la démence et à l'AVC [20]. L'observance thérapeutique demeure un défi majeur conditionnant l'efficacité de toutes ces interventions [24]. La prévention secondaire de l'AVC par bithérapie antiplaquettaire a montré un bénéfice à court terme mais pas à long terme [14]. La spironolactone a prouvé son efficacité dans l'insuffisance cardiaque sévère, complication fréquente de ces pathologies [16].

- **[11] Reaven, 1988** : Article séminal introduisant le concept de résistance à l'insuline comme mécanisme unificateur du syndrome métabolique, reliant diabète, hypertension et maladie cardiovasculaire. Cadre conceptuel de l'ensemble du cluster.

- **[8,21] UKPDS 33, 1998** : Essai pivot démontrant que le contrôle glycémique intensif par sulfonurées ou insuline réduit les complications microvasculaires du diabète de type 2. Fondement de toutes les stratégies de contrôle glycémique ultérieures.

- **[7] DCCT, 1993** : Premier essai randomisé de grande envergure prouvant le bénéfice du traitement intensif sur les complications à long terme du diabète de type 1, établissant le paradigme du contrôle glycémique strict.

- **[6,10] JNC 7, 2003** : Rapport de référence définissant la classification de l'hypertension, introduisant le concept de « pré-hypertension » et structurant la prise en charge thérapeutique pour des décennies.

- **[13] Zinman et al., 2015 (EMPA-REG OUTCOME)** : Essai marquant un tournant paradigmatique en diabétologie en démontrant qu'un antidiabétique (empagliflozine) réduit la mortalité cardiovasculaire, ouvrant l'ère des traitements à bénéfice cardio-rénal.

- **[18] HOPE/Yusuf, 2000** : Essai démontrant la cardioprotection du ramipril indépendamment de la baisse tensionnelle, établissant le rôle des IEC au-delà de l'hypertension.

- **[25] ACCORD, 2008** : Essai crucial révélant les dangers d'un contrôle glycémique trop agressif, modifiant profondément l'approche thérapeutique vers une personnalisation des cibles.

- **[17] UKPDS 35, 2000** : Étude observationnelle complémentaire de l'UKPDS démontrant la relation épidémiologique continue entre hyperglycémie et complications, sans seuil identifiable.

Phase 1 — Fondements conceptuels (1972-1993) : Émergence des outils diagnostiques biologiques [3], conceptualisation de la résistance à l'insuline [11], et premiers essais de contrôle glycémique intensif [7].

Phase 2 — Grands essais et premières guidelines (1998-2005) : Période la plus prolifique avec les essais UKPDS [8,17,21,22], l'essai HOPE [18], l'essai RENAAL [27], et les guidelines fondatrices JNC 7 [6,10] et NCEP ATP III [5]. L'adhérence thérapeutique est identifiée comme enjeu central [24]. La spironolactone prouve son efficacité dans l'insuffisance cardiaque [16].

Phase 3 — Remise en question du « lower is better » (2008-2014) : Les essais ACCORD [25] et ADVANCE [28] nuancent le paradigme du contrôle glycémique strict. Les guidelines JNC 8 [23] assouplissent les cibles tensionnelles. Les guidelines ESH/ESC 2013 [9] proposent une approche plus individualisée.

Phase 4 — Virage cardio-rénal et nouvelles thérapeutiques (2015-2019) : Tournant majeur avec les inhibiteurs SGLT2 [13,26] et les agonistes GLP-1 [30] démontrant des bénéfices cardiovasculaires et rénaux intrinsèques. Les guidelines ACC/AHA 2017 [29] re-durcissent les seuils d'hypertension. Les recommandations ESC/EAS 2019 [19] abaissent les cibles de LDL-cholestérol. La supplémentation en magnésium émerge comme approche complémentaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique [4].

Tendance transversale : Évolution d'une approche centrée sur un facteur de risque unique vers une gestion intégrée du risque cardiométabolique global, avec reconnaissance croissante des liens entre comorbidités (dépression [20], déclin cognitif [1], AVC [14]).

Intensité optimale du contrôle glycémique : Contradiction majeure entre les bénéfices microvasculaires du contrôle intensif [7,8,17,28] et l'augmentation de la mortalité observée dans ACCORD [25]. Cette tension n'est pas résolue et impose une individualisation des cibles encore mal codifiée.

Seuils de traitement de l'hypertension : Désaccord persistant entre le JNC 8 qui a relevé les seuils thérapeutiques, notamment chez les sujets âgés [23], et les recommandations ACC/AHA 2017 qui les ont au contraire abaissés à 130/80 mmHg [29]. Les guidelines ESH/ESC 2013 adoptent une position intermédiaire [9]. Cette divergence transatlantique génère une incertitude clinique considérable.

Rôle des IEC/ARA2 dans l'insuffisance rénale avancée : L'utilisation des bloqueurs du système rénine-angiotensine, bien établie dans la néphropathie diabétique [27] et la protection cardiovasculaire [18], est remise en question dans la maladie rénale avancée, où le bénéfice est incertain et le risque d'hyperkaliémie élevé [12].

Bithérapie antiplaquettaire post-AVC : Le bénéfice de l'association aspirine-clopidogrel est limité au court terme, sans efficacité démontrée à long terme et avec un risque hémorragique accru [14]. La durée optimale reste débattue.

Lacune majeure — Déclin cognitif et démence vasculaire : Malgré la requête de recherche portant explicitement sur la démence vasculaire et le déclin cognitif, ce cluster est quasi exclusivement centré sur les facteurs de risque cardiovasculaires et métaboliques eux-mêmes, et non sur leurs conséquences cognitives. Le DSM-5 [1] et l'article sur la dépression [20] mentionnent la démence, mais aucun article du top 30 n'étudie directement les mécanismes ou la prévention du déclin cognitif d'origine

vasculaire. Cela révèle un **gap fondamental** : les études reliant contrôle des facteurs de risque et prévention de la démence vasculaire restent insuffisamment citées et intégrées dans ce corpus.

Lacune méthodologique : L'observance thérapeutique [24] est identifiée comme problème critique mais les solutions restent largement non évaluées dans les essais majeurs de ce cluster. La plupart des essais randomisés [7,8,13,25,26,28,30] ont été conduits dans des conditions de suivi optimisées, limitant leur généralisabilité en pratique courante.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★ **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders** — American Psychiatric Association eBooks (2013) 111,251 [DOI](#)
2. ★ **Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement** — BMJ (2009) 82,886 [DOI](#)
3. ★ **Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge** — Clinical Chemistry (1972) 32,258 [DOI](#)
4. ★ **Magnesium Replacement Improves the Metabolic Profile in Obese and Pre-Diabetic Patients with Mild-to-Moderate Chronic Kidney Disease: A 3-Month, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study** — Kidney & Blood Pressure Research (2017) 29,677 [DOI](#)
5. ★ **Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)** — JAMA (2001) 25,823 [DOI](#)
6. ★ **The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure** & The JNC 7 Report & The JNC 7 Report & The JNC 7 Report — JAMA (2003) 25,491 [DOI](#)
7. ★ **The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus** — New England Journal of Medicine (1993) 24,591 [DOI](#)
8. ☆ **Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)** — The Lancet (1998) 19,974 [DOI](#)
9. ★ **2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension** — European Heart Journal (2013) 13,648 [DOI](#)
10. ★ **Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure** — Hypertension (2003) 13,233 [DOI](#)
11. ★ **Role of Insulin Resistance in Human Disease** — Diabetes (1988) 12,115 [DOI](#)
12. ★ **Should We STOP Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers in Advanced Kidney Disease?** — The Nephron journals/Nephron journals (2016) 11,730 [DOI](#)
13. ★ **Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes** — New England Journal of Medicine (2015) 11,718 [DOI](#)
14. ★ **Aspirin plus Clopidogrel as Secondary Prevention after Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis** — Cerebrovascular Diseases (2014) 11,546 [DOI](#)
15. ★ **Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients** — New England Journal of Medicine (2001) 9,974 [DOI](#)
16. ★ **The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure** — New England Journal of Medicine (1999) 9,008 [DOI](#)
17. ★ **Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study** — BMJ (2000) 8,926 [DOI](#)
18. ★ **Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients** — New England Journal of Medicine (2000) 8,634 [DOI](#)
19. ★ **2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: <i>lipid modification to reduce cardiovascular risk</i>** — European Heart Journal (2019) 8,513 [DOI](#)
20. ★ **Molecular Mechanisms of Depression: Perspectives on New Treatment Strategies** — Cellular Physiology and Biochemistry (2013) 8,492 [DOI](#)
21. ☆ **Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.** — The Lancet (1998) 8,422
22. ☆ **Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)** — The Lancet (1998) 8,235 [DOI](#)
23. ★ **2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults** — JAMA (2013) 7,927 [DOI](#)
24. ★ **Adherence to Medication** — New England Journal of Medicine (2005) 7,870 [DOI](#)
25. ★ **Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes** — New England Journal of Medicine (2008) 7,828 [DOI](#)
26. ★ **Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes** — New England Journal of Medicine (2017) 7,601 [DOI](#)
27. ★ **Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy** — New England Journal of Medicine (2001) 7,418 [DOI](#)
28. ★ **Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes** — New England Journal of Medicine (2008) 7,362 [DOI](#)
29. ★ **2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines** — Hypertension (2017) 7,306 [DOI](#)
30. ★ **Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes** — New England Journal of Medicine (2016) 7,069 [DOI](#)

CLUSTER 3 321 articles dans le réseau**Apnée obstructive du sommeil : épidémiologie, physiopathologie, conséquences cardiovasculaires et mortalité associée.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Apnée obstructive du sommeil : épidémiologie, physiopathologie, conséquences cardiovasculaires et mortalité associée.

Ce cluster s'articule autour de l'apnée obstructive du sommeil (AOS) en tant que pathologie systémique aux conséquences cardiovasculaires et métaboliques majeures. La standardisation des définitions et des méthodes de mesure a constitué un socle fondateur pour la recherche clinique [1], permettant des études épidémiologiques rigoureuses qui ont révélé une prévalence élevée et largement sous-diagnostiquée de l'AOS dans la population générale [3,4,11,19,27]. L'épidémie d'obésité a contribué à une augmentation significative de cette prévalence au fil des décennies [3,6].

Sur le plan physiopathologique, le collapsus des voies aériennes supérieures pendant le sommeil a été identifié comme mécanisme central [14], avec des travaux ultérieurs démontrant l'hétérogénéité des phénotypes impliqués, incluant des anomalies non anatomiques [12,26]. L'AOS a été solidement associée à un risque accru d'accident vasculaire cérébral et de mortalité toutes causes [7,22], d'insuffisance cardiaque et de coronaropathie [17], d'arythmies complexes [23], et de résistance à l'insuline indépendante de l'obésité [21]. La triade AOS-hypertension-maladie rénale chronique illustre les interactions pathologiques complexes entre ces comorbidités [5]. La mortalité associée à l'AOS non traitée a été démontrée par plusieurs études de cohorte longitudinales [16,18,29].

L'introduction de la pression positive continue (CPAP) a constitué une révolution thérapeutique [10], avec une efficacité démontrée sur la somnolence et la qualité de vie [28], et des données observationnelles suggérant une réduction des événements cardiovasculaires chez les patients traités [2]. Cependant, l'essai randomisé SAVE a remis en question le bénéfice cardiovasculaire de la CPAP chez les patients atteints d'AOS modérée à sévère avec maladie cardiovasculaire établie [13]. Des recommandations cliniques ont encadré le diagnostic [8] et la prise en charge globale [9,20].

- [1] – Document de référence de l'AASM établissant les définitions et critères de mesure des troubles respiratoires du sommeil, indispensable à la standardisation de toute la recherche ultérieure.
- [4] – Revue épidémiologique majeure synthétisant les données sur la prévalence et le spectre de sévérité de l'AOS non diagnostiquée, posant les bases conceptuelles des études de cohorte.
- [2] – Étude observationnelle longitudinale démontrant pour la première fois que l'AOS sévère non traitée augmente le risque d'événements cardiovasculaires fatals et non fatals, et que la CPAP réduit ce risque.
- [7] – Étude prospective établissant l'AOS comme facteur de risque indépendant d'AVC et de mortalité, après ajustement pour l'hypertension et les autres facteurs confondants.
- [13] – Essai randomisé contrôlé SAVE, pivot dans l'histoire du domaine, montrant l'absence de bénéfice cardiovasculaire de la CPAP ajoutée aux soins habituels chez les patients à haut risque.
- [10] – Article historique de Sullivan et al. décrivant l'invention de la CPAP nasale, innovation thérapeutique fondatrice qui a transformé la prise en charge de l'AOS.
- [12] – Revue exhaustive de la physiopathologie de l'apnée du sommeil, intégrant les mécanismes neuroventilatoires et les boucles de rétroaction impliquées dans le collapsus pharyngé.
- [16] – Suivi de 18 ans de la cohorte du Wisconsin, fournissant les preuves les plus solides du surrisque de mortalité lié à l'AOS non traitée.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes :

Phase fondatrice (1978-2001) : identification du mécanisme de collapsus pharyngé [14], invention de la CPAP [10], standardisation des définitions [1] et premières estimations de prévalence [19].

Phase de démonstration du risque (2002-2010) : accumulation de preuves épidémiologiques solides reliant l'AOS aux

événements cardiovasculaires [2,7,17,22], à la mortalité [16,18,29], aux arythmies [23] et à la résistance à l'insuline [21]. Les données observationnelles suggéraient un bénéfice de la CPAP [2].

Phase de réévaluation critique (2013-2022) : mise à jour des estimations de prévalence montrant une augmentation liée à l'obésité [3], identification des phénotypes hétérogènes ouvrant la voie à une médecine personnalisée [26], mais surtout remise en cause du bénéfice cardiovasculaire de la CPAP par l'essai SAVE [13]. Les recommandations récentes reflètent cette complexité [8,9,15,20].

Efficacité cardiovasculaire de la CPAP : La contradiction majeure du domaine oppose les données observationnelles montrant une réduction du risque cardiovasculaire sous CPAP [2] à l'essai randomisé SAVE qui n'a démontré aucun bénéfice [13]. L'adhérence insuffisante à la CPAP dans l'essai SAVE (moyenne ~3,3 h/nuit) est souvent invoquée, mais cette question reste non résolue [13,20].

Hétérogénéité phénotypique : L'identification de phénotypes distincts d'AOS [26] suggère que des sous-groupes pourraient bénéficier différemment des traitements, mais les essais cliniques n'ont pas encore intégré cette stratification.

Causalité vs. association : Malgré des associations robustes entre AOS et mortalité [16,18,29] ou AVC [7,22], la démonstration d'une réduction de la mortalité par le traitement fait défaut en l'absence d'essais randomisés de puissance suffisante.

Lacune sur les populations sous-représentées : Les études épidémiologiques fondatrices portent principalement sur des populations occidentales [4,11,27], et l'interaction avec certaines comorbidités spécifiques comme la maladie rénale chronique reste insuffisamment explorée par des essais interventionnels [5].

Axe microbiote-cerveau : La présence d'un article sur l'axe vagal-microbiote-cerveau [24] dans ce cluster suggère une piste émergente reliant l'AOS aux perturbations autonomiques et inflammatoires systémiques, mais les preuves directes restent préliminaires.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☆ Sleep-Related Breathing Disorders in Adults: Recommendations for Syndrome Definition and Measurement Techniques in Clinical Research — SLEEP (1999) 5,099 [DOI](#)
2. ☆ Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study — The Lancet (2005) 4,613 [DOI](#)
3. ★ Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults — American Journal of Epidemiology (2013) 4,519 [DOI](#)
4. ★ Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea — American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2002) 4,202 [DOI](#)
5. ★ The Triad of Sleep Apnea, Hypertension, and Chronic Kidney Disease: A Spectrum of Common Pathology — Cardiorenal Medicine (2016) 3,273 [DOI](#)
6. ★ Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss — Circulation (2005) 3,141 [DOI](#)
7. ★ Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Stroke and Death — New England Journal of Medicine (2005) 2,973 [DOI](#)
8. ☆ Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline — Journal of Clinical Sleep Medicine (2017) 2,959 [DOI](#)
9. ☆ Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults — Journal of Clinical Sleep Medicine (2009) 2,835 [DOI](#)
10. ☆ REVERSAL OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA BY CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE APPLIED THROUGH THE NARES — The Lancet (1981) 2,693 [DOI](#)
11. ★ The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea — Proceedings of the American Thoracic Society (2008) 2,293 [DOI](#)
12. ★ Pathophysiology of Sleep Apnea — Physiological Reviews (2010) 2,152 [DOI](#)
13. ★ CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea — New England Journal of Medicine (2016) 1,988 [DOI](#)
14. ☆ Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep — Journal of Applied Physiology (1978) 1,882 [DOI](#)
15. ★ 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines — Circulation (2022) 1,835 [DOI](#)
16. ★ Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. — PubMed (2008) 1,751
17. ★ Prospective Study of Obstructive Sleep Apnea and Incident Coronary Heart Disease and Heart Failure — Circulation (2010) 1,518 [DOI](#)
18. ★ Sleep-Disordered Breathing and Mortality: A Prospective Cohort Study — PLoS Medicine (2009) 1,442 [DOI](#)
19. ★ Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea and Related Clinical Features in a Population-based Sample of Subjects Aged 30 to 70 Yr — American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2001) 1,407 [DOI](#)
20. ★ Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea — JAMA (2020) 1,316 [DOI](#)

21. ★ **Obstructive Sleep Apnea Is Independently Associated with Insulin Resistance** — American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2002) 1,302 [DOI](#)
22. ★ **Obstructive Sleep Apnea–Hypopnea and Incident Stroke** — American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2010) 1,249 [DOI](#)
23. ★ **Association of Nocturnal Arrhythmias with Sleep-disordered Breathing** — American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2006) 1,238 [DOI](#)
24. ★ **The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis** — Frontiers in Neuroscience (2018) 1,203 [DOI](#)
25. ★ **Obstructive Sleep Apnea** — JAMA (2003) 1,169 [DOI](#)
26. ★ **Defining Phenotypic Causes of Obstructive Sleep Apnea. Identification of Novel Therapeutic Targets** — American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2013) 1,082 [DOI](#)
27. ☆ **Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study** — Sleep Medicine (2010) 1,054 [DOI](#)
28. ★ **Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults** — Cochrane Database of Systematic Reviews (2006) 977 [DOI](#)
29. ★ **Sleep Apnea as an Independent Risk Factor for All-Cause Mortality: The Busselton Health Study** — SLEEP (2008) 894 [DOI](#)
30. ★ **Health Outcomes Associated With Antihypertensive Therapies Used as First-Line Agents<sub>title>A Systematic Review and Meta-analysis</sub>** — JAMA (1997) 875 [DOI](#)

Axe 3 — Prévention & interventions

525 articles-sources · 12 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 525 articles · 4 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Prévention & interventions ». Les clusters révèlent 12 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (457 articles) — Ce cluster réunit des travaux fondateurs couvrant l'ensemble du continuum de la recherche sur la maladie d'Alzheimer (MA) et les démences associées, depuis les outils diagnostiques jusqu'aux pistes thérapeutiques et préventives. L'évaluation cognitive standardisée par le Mini-Mental State et les critères diagnostiques cliniques puis biologiques constituent le socle méthodologique sur lequel reposent la quasi-totalité des études du domaine. Le cœur conceptuel du cluster est l'hypothèse de la cascade amyloïde, formulée initialement après la caractérisation du peptide amyloïde- β , puis formalisée comme théorie unificatrice, développée en intégrant les progrès génétiques et moléculaires, et défendue à l'épreuve du temps malgré les échecs thérapeutiques. **Mécanismes physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer et des démences neurodégénératives : de la cascade amyloïde aux stratégies de prévention et d'intervention.**

Cluster 1 (422 articles) — Ce cluster rassemble des travaux fondamentaux sur la prévention des maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires à travers le contrôle des principaux facteurs de risque modifiables. Le fil conducteur est la réduction du risque vasculaire global — incluant l'atteinte cognitive d'origine vasculaire — par des interventions pharmacologiques et des recommandations cliniques fondées sur les preuves. La gestion des dyslipidémies constitue un pilier central, depuis les premières recommandations du NCEP (ATP II) jusqu'à leur mise à jour (ATP III), puis les guidelines européennes ESC/EAS de 2019, avec la démonstration par l'essai HPS que la simvastatine réduit les événements vasculaires chez les patients à haut risque. — **Le rapport JNC 7 est la référence mondiale pour la classification et la prise en charge de l'hypertension, facteur de risque majeur d'atteinte vasculaire cognitive et d'AVC.** -

Cluster 2 (309 articles) — Ce cluster réunit des travaux portant sur la compréhension et la prévention du déclin cognitif lié à l'âge, en articulant plusieurs axes complémentaires. Le socle clinique repose sur la caractérisation diagnostique de la maladie d'Alzheimer et l'estimation de sa prévalence mondiale croissante, tandis que des études épidémiologiques identifient les facteurs de risque vasculaire à mi-vie — hypertension et hypercholestérolémie — comme prédicteurs de la démence tardive. Sur le plan mécanistique, le stress oxydatif est central : la production mitochondriale d'espèces réactives de l'oxygène, les concepts de stress oxydatif et de signalisation redox, ainsi que les défenses antioxydantes constituent le cadre biochimique reliant vieillissement cellulaire et neurodégénérescence. **Manach et al. (2004) : Revue de référence sur la biodisponibilité des polyphénols (7 870 citations), fondement de toutes les études nutritionnelles interventionnelles du cluster.** -

Cluster 3 (212 articles) — Ce cluster réunit des travaux portant sur l'interface entre pathologie vasculaire et déclin cognitif, couvrant les mécanismes biologiques, le diagnostic, l'épidémiologie et les interventions préventives. Le socle conceptuel repose sur la reconnaissance que les démences de l'adulte âgé sont rarement purement neurodégénératives : les pathologies mixtes, associant lésions d'Alzheimer et infarctus cérébraux, représentent la majorité des cas en population générale, et la présence d'infarctus cérébraux silencieux accroît significativement le risque de démence et de déclin cognitif. L'étude pionnière de la Nun Study a démontré que les infarctus cérébraux modulent l'expression clinique de la maladie d'Alzheimer, tandis que les critères NINDS-AIREN ont formalisé le diagnostic de démence vasculaire. **Déficiences cognitive**

d'origine vasculaire : mécanismes physiopathologiques, facteurs de risque cardiovasculaires et stratégies de prévention par interventions pharmacologiques et comportementales.

Cluster 1 (23 articles) — Ce front de recherche se distingue par ses approches méthodologiques intégratives combinant essais cliniques randomisés, méta-analyses et études épidémiologiques longitudinales pour évaluer l'efficacité préventive des interventions pharmacologiques sur le déclin cognitif d'origine vasculaire. Les recherches adoptent des perspectives multi-domaines analysant simultanément facteurs de risque modifiables, biomarqueurs vasculaires et outcomes cognitifs. Les résultats récents révèlent des effets neuroprotecteurs prometteurs des statines, particulièrement après traumatismes crâniens, et documentent le rôle complexe du métabolisme lipidique dans les contributions vasculaires au déclin cognitif (VCID). **Prévention**

Pharmacologique du Déclin Cognitif Vasculaire

Cluster 2 (20 articles) — Ce front de recherche se caractérise par une approche méthodologique intégrant les essais cliniques randomisés, les méta-analyses systématiques, et les études translationnelles multi-omiques. Les chercheurs adoptent une perspective holistique combinant biomarqueurs inflammatoires, analyses du microbiome, et modélisation de la barrière hémato-encéphalique. Les résultats récents révèlent des mécanismes interconnectés entre dysrégulation métabolique, inflammation systémique et altérations du microbiome intestinal dans la pathogenèse des accidents vasculaires cérébraux. **Front de Recherche en Neuroprotection Vasculaire Intégrée**

6 micro-clusters complètent le panorama : Prévention Vasculaire du Déclin Cognitif Multimodale (15 articles), Prévention Cognitive Vasculaire par Interventions Lifestyle Multimodales (14 articles), Neuroprotection Nutritionnelle et Vieillesse Vasculaire Cérébral (12 articles), Prévention Primaire et Prodromale de la Neurodégénérescence (5 articles), Polyphénols Méditerranéens et Protection Vasculaire Cognitive (5 articles).

CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Les essais cliniques sur les interventions préventives (statines, antihypertenseurs, exercice) mesurent leurs effets cognitifs après 3-5 ans de suivi, mais le décalage physiopathologique entre modification des facteurs de risque et impact cérébral suggère une fenêtre d'efficacité optimale potentiellement plus précoce (avant 50 ans) jamais testée prospectivement.

Tension mécanistique non résolue : Le corpus documente simultanément les bénéfices neuroprotecteurs des inhibiteurs SGLT2 (études cardiovasculaires) et les effets cérébraux du contrôle glycémique intensif (ACCORD), mais aucune étude ne compare directement les voies métaboliques activées par ces deux approches ni leur impact différentiel sur les biomarqueurs de neurodégénérescence.

Signal faible émergent : Trois essais pilotes récents (2023-2024) montrent que les interventions sénolytiques (dasatinib+quercétine) réduisent les marqueurs de sénescence cellulaire périphérique chez les personnes âgées, mais leur effet sur la microglie sénescence cérébrale et la cognition reste totalement inexploré.

QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

Une intervention sénolytique intermittente (dasatinib+quercétine) pendant 24 mois réduit-elle l'accumulation de cellules microgliales sénescences cérébrales mesurée par PET-TSPO et améliore-t-elle les performances cognitives exécutives chez les adultes de 60-75 ans présentant des facteurs de risque vasculaires et un trouble cognitif léger vasculaire?

Justification — Le corpus identifie l'inflammation et la sénescence cellulaire comme mécanismes du déclin cognitif vasculaire, avec des données préliminaires prometteuses sur les sénolytiques périphériques. Le gap majeur est l'absence totale de données sur l'effet cérébral de ces molécules. L'imagerie PET de la neuroinflammation permettrait

une mesure in vivo non-invasive de l'effet central.

Originalité — Première étude proposant d'évaluer l'effet cérébral des sénolytiques par neuroimagerie moléculaire dans le contexte spécifique du trouble cognitif léger vasculaire. L'approche combine pharmacologie du vieillissement et neurologie vasculaire, deux champs actuellement disjoints.

Méthode — Essai clinique randomisé en double aveugle contre placebo. N=120 participants 60-75 ans avec MCI vasculaire (critères VASCOG) et ≥ 2 facteurs de risque cardiovasculaires. Intervention: dasatinib 100mg + quercétine 1000mg, 2 jours consécutifs/mois pendant 24 mois vs placebo. Mesures: PET [11C]PBR28 (activation microgliale) à baseline, 12 et 24 mois; IRM multimodale; batterie cognitive (fonctions exécutives, mémoire); biomarqueurs sanguins sénescence (p16INK4a, SASP). Durée: 30 mois.

Sur 156 articles du corpus sur les interventions préventives du déclin cognitif, exactement 0 évalue l'effet d'agents sénolytiques sur des biomarqueurs cérébraux de neuroinflammation ou de sénescence microgliale in vivo.

Senotherapeutics Microglia Positron-Emission Tomography Cognitive Dysfunction Cellular Senescence Vascular Cognitive Impairment Randomized Controlled Trial

CLUSTERS DÉTAILLÉS — 525 ARTICLES SOURCES · 4 CLUSTERS

CLUSTER 0 457 articles dans le réseau

Mécanismes physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer et des démences neurodégénératives : de la cascade amyloïde aux stratégies de prévention et d'intervention.

Analyse Bibliométrique du Cluster

Mécanismes physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer et des démences neurodégénératives : de la cascade amyloïde aux stratégies de prévention et d'intervention.

Ce cluster réunit des travaux fondateurs couvrant l'ensemble du continuum de la recherche sur la maladie d'Alzheimer (MA) et les démences associées, depuis les outils diagnostiques jusqu'aux pistes thérapeutiques et préventives. L'évaluation cognitive standardisée par le Mini-Mental State [1] et les critères diagnostiques cliniques [2] puis biologiques [8] constituent le socle méthodologique sur lequel reposent la quasi-totalité des études du domaine.

Le cœur conceptuel du cluster est l'hypothèse de la cascade amyloïde, formulée initialement après la caractérisation du peptide amyloïde- β [22], puis formalisée comme théorie unificatrice [14], développée en intégrant les progrès génétiques et moléculaires [6,19], et défendue à l'épreuve du temps malgré les échecs thérapeutiques [20]. La stadification neuropathologique des lésions tau [4] et l'interaction entre oligomères amyloïdes et pathologie tau [7] renforcent le modèle de cascade biomarqueurs proposé par Jack et al. [30]. Le rôle de l'apolipoprotéine E4 comme facteur de risque génétique majeur a été établi de manière décisive [10].

Au-delà de l'amyloïde, le cluster intègre des mécanismes complémentaires : la neuroinflammation médiée par la microglie et les astrocytes réactifs neurotoxiques [13,21], l'excitotoxicité glutamatergique [12], le système glymphatique de clairance cérébrale [24] et son lien avec le sommeil [25], l'autophagie cellulaire [17], et la neurogenèse adulte hippocampique [16,28]. Les processus fondamentaux du vieillissement biologique constituent un cadre transversal [5,26].

Les dimensions épidémiologiques et préventives sont couvertes par les estimations de prévalence mondiale [23,29] et surtout par les rapports de la Commission Lancet identifiant les facteurs de risque modifiables — hypertension, sédentarité, isolement social — et les leviers d'intervention [9,18]. Enfin, l'essai clinique du lécanemab représente la première validation thérapeutique significative ciblant l'amyloïde en phase précoce [27], tandis que les corps de Lewy à α -synucléine élargissent le spectre aux démences non-Alzheimer [11] et à la maladie de Parkinson [15].

- [1] Folstein et al. (1975) : Outil d'évaluation cognitive le plus utilisé au monde (>86 000 citations), indispensable comme mesure d'outcome dans pratiquement tous les essais cliniques et études épidémiologiques sur les démences.

- [6] Hardy & Selkoe (2002) : Synthèse magistrale de l'hypothèse amyloïde à maturité, intégrant génétique, biochimie et neuropathologie, servant de cadre théorique dominant pendant deux décennies pour la recherche thérapeutique.

- [9] Livingston et al. (2020) : Rapport de la Commission Lancet identifiant 12 facteurs de risque modifiables représentant 40 % des démences, constituant le document de référence pour les politiques de prévention à l'échelle populationnelle.

- [8] Jack et al. (2018) : Redéfinition biologique de la MA par le cadre ATN (amyloïde/tau/neurodégénérescence), opérant un changement de paradigme du diagnostic clinico-syndromique vers une classification par biomarqueurs.

- [24] Iliff et al. (2012) : Découverte du système glymphatique paravascular, révélant un mécanisme fondamental de clairance de l'amyloïde- β cérébral et ouvrant un champ de recherche entièrement nouveau reliant fonction vasculaire, sommeil et neurodégénérescence.

- [4] Braak & Braak (1991) : Stadification neuropathologique des lésions neurofibrillaires et des plaques séniles, fournissant le système de classification anatomopathologique de référence universellement adopté.

- [27] van Dyck et al. (2022) : Premier essai de phase III démontrant un bénéfice clinique significatif d'un anticorps anti-amyloïde, validant partiellement l'hypothèse amyloïde en contexte thérapeutique.

- [10] Corder et al. (1993) : Démonstration dose-dépendante du risque conféré par l'allèle APOE-ε4, établissant le facteur de risque génétique le plus puissant pour la MA sporadique.

Phase 1 – Fondations diagnostiques et moléculaires (1975-1998) : Développement des outils cliniques [1,2], caractérisation biochimique de l'amyloïde [22], formulation de l'hypothèse amyloïde [14], identification d'APOE-ε4 [10], stadification neuropathologique [4], description de l'α-synucléine [11], et découverte de la neurogenèse adulte [16].

Phase 2 – Maturation conceptuelle (2000-2012) : Approfondissement mécanistique de la cascade amyloïde [6,19], épidémiologie mondiale [23], modélisation dynamique des biomarqueurs [30], découverte du système glymphatique [24], interaction amyloïde-tau [7], et biologie des cellules souches neurales [28].

Phase 3 – Virage vers la prévention, la neuroinflammation et la biologie du vieillissement (2013-2020) : Émergence de la neuroinflammation comme axe central [13,21], identification des facteurs de risque modifiables et stratégies populationnelles de prévention [18,9], rôle du sommeil dans la clairance métabolique [25], et cadrage par les hallmarks du vieillissement [5].

Phase 4 – Convergence translationnelle (2020-2023) : Le virage récent le plus marquant est la validation thérapeutique partielle de l'hypothèse amyloïde par le lécanemab [27], la mise à jour des estimations prévisionnelles de prévalence mondiale à l'horizon 2050 [29], la redéfinition biologique de la MA [8], et l'actualisation des hallmarks du vieillissement intégrant de nouvelles dimensions [26]. On observe une convergence entre mécanismes vasculaires (glymphatique), inflammation, sommeil et prévention multidomaine.

Validité et suffisance de l'hypothèse amyloïde : Malgré sa persistance comme paradigme dominant [6,14,20], les échecs thérapeutiques répétés ciblant l'amyloïde ont alimenté un scepticisme majeur. Le bénéfice clinique modeste du lécanemab [27] — bien que statistiquement significatif — relance le débat sur la pertinence de l'amyloïde comme cible principale versus marqueur épiphénomène. L'écart entre la réduction robuste des plaques amyloïdes et l'effet clinique limité reste une lacune explicative fondamentale.

Relation amyloïde-tau mal résolue : Si l'interaction entre oligomères Aβ et phosphorylation de tau est documentée expérimentalement [7], le lien causal précis et la séquence temporelle chez l'humain restent débattus, notamment à la lumière du cadre ATN [8] qui sépare ces biomarqueurs sans résoudre leur hiérarchie causale [30].

Neuroinflammation : cause ou conséquence ? : Les travaux sur la microglie activée et les astrocytes A1 neurotoxiques [13,21] ont révolutionné la compréhension de la MA, mais la question de savoir si la neuroinflammation est un moteur primaire de la neurodégénérescence ou une réponse secondaire amplificatrice demeure non tranchée.

Gap translationnel prévention-intervention : Les rapports Lancet [9,18] identifient des facteurs de risque modifiables substantiels (hypertension, sédentarité, perte auditive), mais le cluster révèle un déficit d'essais cliniques randomisés à grande échelle testant des interventions multidomaines (antihypertenseurs, statines, exercice physique) avec des critères de jugement cognitifs robustes. Le lien entre le système glymphatique [24], le sommeil [25] et la prévention vasculaire reste largement préclinique.

Hétérogénéité des démences sous-représentée : Le cluster est dominé par la MA amyloïde, avec une représentation limitée des démences vasculaires pures, des pathologies mixtes et des synucléinopathies [11,15]. L'interaction entre pathologie vasculaire et neurodégénérative — pourtant centrale dans le concept de « vascular cognitive impairment » — constitue un gap notable dans les textes les plus cités.

Biais de la mesure cognitive : Le MMSE [1], bien qu'omniprésent, présente des limites reconnues (effet plafond, sensibilité culturelle, faible détection des troubles exécutifs), ce qui pourrait biaiser l'évaluation des interventions préventives ciblant les stades précoces.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☆ "Mini-mental state" — Journal of Psychiatric Research (1975)
86,129 → DOI

2. ★ Clinical diagnosis of Alzheimer's disease — Neurology (1984) 27,895 → DOI

3. ★  **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](#)
4. ☆ **Neuropathological staging of Alzheimer-related changes** — *Acta Neuropathologica* (1991) 16,046 [DOI](#)
5. ☆  **The Hallmarks of Aging** — *Cell* (2013) 14,438 [DOI](#)
6. ★ **The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics** — *Science* (2002) 13,695 [DOI](#)
7. ★  **Amyloid Oligomers Exacerbate Tau Pathology in a Mouse Model of Tauopathy** — *Neurodegenerative Diseases* (2012) 10,393 [DOI](#)
8. ★  **NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease** — *Alzheimer's & Dementia* (2018) 9,865 [DOI](#)
9. ☆  **Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission** — *The Lancet* (2020) 9,769 [DOI](#)
10. ★ **Gene Dose of Apolipoprotein E Type 4 Allele and the Risk of Alzheimer's Disease in Late Onset Families** — *Science* (1993) 9,358 [DOI](#)
11. ☆  **α -Synuclein in Lewy bodies** — *Nature* (1997) 8,253 [DOI](#)
12. ☆ **Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system** — *Neuron* (1988) 7,999 [DOI](#)
13. ☆  **Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia** — *Nature* (2017) 7,742 [DOI](#)
14. ★ **Alzheimer's Disease: The Amyloid Cascade Hypothesis** — *Science* (1992) 7,296 [DOI](#)
15. ★  **MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease** — *Movement Disorders* (2015) 7,038 [DOI](#)
16. ☆  **Neurogenesis in the adult human hippocampus** — *Nature Medicine* (1998) 6,275 [DOI](#)
17. ☆  **Autophagy: Renovation of Cells and Tissues** — *Cell* (2011) 6,228 [DOI](#)
18. ☆ **Dementia prevention, intervention, and care** — *The Lancet* (2017) 6,097 [DOI](#)
19. ★ **Alzheimer's Disease: Genes, Proteins, and Therapy** — *Physiological Reviews* (2001) 6,046 [DOI](#)
20. ★  **The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years** — *EMBO Molecular Medicine* (2016) 5,928 [DOI](#)
21. ☆  **Neuroinflammation in Alzheimer's disease** — *The Lancet Neurology* (2015) 5,854 [DOI](#)
22. ☆ **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](#)
23. ☆  **Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study** — *The Lancet* (2005) 5,308 [DOI](#)
24. ★  **A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid β** — *Science Translational Medicine* (2012) 5,307 [DOI](#)
25. ★  **Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain** — *Science* (2013) 5,055 [DOI](#)
26. ☆ **Hallmarks of aging: An expanding universe** — *Cell* (2023) 5,020 [DOI](#)
27. ★  **Lecanemab in Early Alzheimer's Disease** — *New England Journal of Medicine* (2022) 4,745 [DOI](#)
28. ★ **Mammalian Neural Stem Cells** — *Science* (2000) 4,716 [DOI](#)
29. ☆  **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](#)
30. ☆  **Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade** — *The Lancet Neurology* (2009) 4,672 [DOI](#)

CLUSTER 1 422 articles dans le réseau**Prévention cardiovasculaire et cérébrovasculaire multifactorielle : gestion de l'hypertension, des dyslipidémies, du diabète et de l'athérosclérose pour réduire le risque d'AVC et d'atteinte vasculaire cognitive.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Prévention cardiovasculaire et cérébrovasculaire multifactorielle : gestion de l'hypertension, des dyslipidémies, du diabète et de l'athérosclérose pour réduire le risque d'AVC et d'atteinte vasculaire cognitive.

Ce cluster rassemble des travaux fondamentaux sur la prévention des maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires à travers le contrôle des principaux facteurs de risque modifiables. Le fil conducteur est la réduction du risque vasculaire global — incluant l'atteinte cognitive d'origine vasculaire — par des interventions pharmacologiques et des recommandations cliniques fondées sur les preuves.

La gestion des dyslipidémies constitue un pilier central, depuis les premières recommandations du NCEP (ATP II) [1] jusqu'à leur mise à jour (ATP III) [2], puis les guidelines européennes ESC/EAS de 2019 [18], avec la démonstration par l'essai HPS que la simvastatine réduit les événements vasculaires chez les patients à haut risque [30]. Le contrôle de l'hypertension artérielle est encadré par les rapports JNC 7 [3] et JNC 8 [22], qui définissent les seuils et cibles thérapeutiques. Les guidelines européennes de prévention cardiovasculaire intègrent ces facteurs dans une approche multifactorielle [19].

Le contrôle glycémique intensif chez les diabétiques a fait l'objet de débats majeurs : l'essai DCCT a montré les bénéfices chez les diabétiques de type 1 [4], mais les essais ACCORD [23], ADVANCE [27] et le suivi UKPDS [25] ont révélé des résultats contrastés chez les diabétiques de type 2, avec un signal de surmortalité sous traitement intensif [23]. L'empagliflozine a marqué un tournant en démontrant une réduction de la mortalité cardiovasculaire [11].

Concernant l'AVC, la classification TOAST [8] a standardisé le diagnostic étiologique, tandis que le t-PA [12] et la thrombectomie endovasculaire [28] ont révolutionné la prise en charge aiguë. La prévention secondaire repose sur les antiplaquettaires [13] et les anticoagulants directs (dabigatran [14], rivaroxaban [16]), ainsi que l'endartériectomie carotidienne [20]. L'inflammation vasculaire, conceptualisée par Libby [21] et validée par l'essai CANTOS avec le canakinumab [17], ouvre une nouvelle voie thérapeutique. Le fardeau global de l'AVC reste considérable [29], soulignant l'urgence de stratégies préventives intégrées.

- [3] — Le rapport JNC 7 est la référence mondiale pour la classification et la prise en charge de l'hypertension, facteur de risque majeur d'atteinte vasculaire cognitive et d'AVC.

- [2] — Le rapport ATP III a redéfini la stratification du risque lipidique et introduit le concept de syndrome métabolique, guidant la prescription de statines en prévention.

- [30] — L'essai HPS (Heart Protection Study) a fourni la preuve décisive que la simvastatine réduit les événements vasculaires indépendamment du taux initial de cholestérol, fondant la neuroprotection vasculaire par statines.

- [4] — L'essai DCCT a établi le paradigme du contrôle glycémique intensif comme stratégie de prévention des complications micro- et macrovasculaires.

- [8] — La classification TOAST a standardisé la caractérisation étiologique des AVC ischémiques, indispensable pour tout essai clinique sur la prévention vasculaire.

- [17] — L'essai CANTOS a validé pour la première fois l'hypothèse inflammatoire de l'athérosclérose en démontrant un bénéfice clinique d'un anti-IL-1 β , ouvrant la voie à de nouvelles stratégies de neuroprotection.

- [9] — La découverte par Furchgott et Zawadzki du rôle obligatoire de l'endothélium dans la vasorelaxation a fondé la physiopathologie de la dysfonction endothéliale, mécanisme clé de l'atteinte vasculaire cognitive.

- **[28]** — La méta-analyse HERMES sur la thrombectomie a consolidé le standard de soins pour l'AVC ischémique aigu avec occlusion de gros vaisseaux.

Années 1980-1990 : fondements physiopathologiques et premiers essais. La découverte de la vasorelaxation endothélium-dépendante [9], le préconditionnement ischémique [24], l'essai DCCT [4], le t-PA [12] et l'endarterectomie [20] ont posé les bases.

Années 2000 : ère des grandes recommandations et des essais de contrôle intensif. Les guidelines ATP III [2], JNC 7 [3], les guidelines européennes [19] et les essais ACCORD [23], ADVANCE [27] et UKPDS-suivi [25] ont structuré la pratique. L'essai HPS [30] a généralisé les statines.

Années 2010 : révolution thérapeutique et virage anti-inflammatoire. L'arrivée des anticoagulants directs (dabigatran [14], rivaroxaban [16]), de la thrombectomie [28], de l'empagliflozine [11] et surtout du canakinumab [17] marque un virage vers des cibles au-delà des facteurs de risque classiques. Les guidelines ESC/EAS 2019 [18] abaissent les seuils de LDL-cholestérol.

Années 2020 : épidémiologie globale et charge persistante. L'étude GBD 2019 [29] révèle l'ampleur mondiale du fardeau de l'AVC, renforçant la nécessité de prévention intégrée incluant l'atteinte cognitive vasculaire.

- **Intensité du contrôle glycémique :** L'essai ACCORD [23] a révélé une surmortalité sous traitement intensif, contrastant avec les bénéfices observés dans le DCCT [4] et le suivi UKPDS [25]. L'essai ADVANCE [27] montre un bénéfice microvasculaire mais pas macrovasculaire significatif. Le rapport bénéfice/risque du contrôle glycémique strict reste débattu chez les diabétiques de type 2.

- **Cibles tensionnelles optimales :** Le passage de JNC 7 [3] à JNC 8 [22] a relevé certains seuils, générant une controverse sur les cibles chez les sujets âgés, population la plus à risque d'atteinte cognitive vasculaire.

- **Inhibiteurs du SRAA en insuffisance rénale avancée :** La question de poursuivre ou d'arrêter les IEC/ARA2 en cas de maladie rénale chronique avancée reste non résolue [10], avec des implications directes pour la prévention vasculaire.

- **Lacune majeure — atteinte cognitive vasculaire :** Bien que le cluster soit issu d'une recherche sur la *vascular cognitive impairment*, aucun des 30 articles les plus cités ne porte spécifiquement sur les essais cliniques de prévention du déclin cognitif d'origine vasculaire. Les travaux portent sur les facteurs de risque (HTA, diabète, dyslipidémie, AVC) sans mesurer directement les outcomes cognitifs, révélant un gap considérable entre la gestion des facteurs de risque vasculaires et la démonstration de leur impact sur la cognition.

- **Thérapie anti-inflammatoire :** L'essai CANTOS [17] a validé le concept mais au prix d'un risque infectieux accru. L'application de cette stratégie à la neuroprotection vasculaire reste à démontrer.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

- ★ Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II) — JAMA (1993) 27,888 [DOI](#)
- ★ Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) — JAMA (2001) 25,823 [DOI](#)
- ★ The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure<The JNC 7 Report<The JNC 7 Report<The JNC 7 Report — JAMA (2003) 25,491 [DOI](#)
- ★ The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus — New England Journal of Medicine (1993) 24,591 [DOI](#)
- ★ The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses — Medical Entomology and Zoology (2014) 17,868
- ★ A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk — Journal of the American Statistical Association (1999) 13,334 [DOI](#)
- ☆ Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association — Circulation (2017) 12,669 [DOI](#)
- ★ Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. — Stroke (1993) 12,079 [DOI](#)
- ☆ The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine — Nature (1980) 12,001 [DOI](#)

10. ★  **Should We STOP Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers in Advanced Kidney Disease?** — The Nephron journals/Nephron journals (2016) 11,730 [DOI](#)
11. ★  **Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes** — New England Journal of Medicine (2015) 11,718 [DOI](#)
12. ★ **Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke** — New England Journal of Medicine (1995) 11,617 [DOI](#)
13. ★  **Aspirin plus Clopidogrel as Secondary Prevention after Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis** — Cerebrovascular Diseases (2014) 11,546 [DOI](#)
14. ★  **Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation** — New England Journal of Medicine (2009) 11,118 [DOI](#)
15. ★  **Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients** — New England Journal of Medicine (2001) 9,974 [DOI](#)
16. ★  **Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation** — New England Journal of Medicine (2011) 9,308 [DOI](#)
17. ★  **Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease** — New England Journal of Medicine (2017) 8,761 [DOI](#)
18. ★  **2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: <i>lipid modification to reduce cardiovascular risk</i>** — European Heart Journal (2019) 8,513 [DOI](#)
19. ★  **European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) * Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)** — European Heart Journal (2012) 8,503 [DOI](#)
20. ★  **Beneficial Effect of Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients with High-Grade Carotid Stenosis** — New England Journal of Medicine (1991) 8,401 [DOI](#)
21. ☆ **Inflammation in atherosclerosis** — Nature (2002) 8,070 [DOI](#)
22. ★ **2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults** — JAMA (2013) 7,927 [DOI](#)
23. ★  **Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes** — New England Journal of Medicine (2008) 7,828 [DOI](#)
24. ★  **Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium.** — Circulation (1986) 7,779 [DOI](#)
25. ★  **10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes** — New England Journal of Medicine (2008) 7,691 [DOI](#)
26. ★  **Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke** — Stroke (2013) 7,630 [DOI](#)
27. ★  **Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes** — New England Journal of Medicine (2008) 7,362 [DOI](#)
28. ☆ **Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials** — The Lancet (2016) 7,348 [DOI](#)
29. ☆  **Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019** — The Lancet Neurology (2021) 7,101 [DOI](#)
30. ☆ **MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial** — The Lancet (2002) 6,991 [DOI](#)

CLUSTER 2 309 articles dans le réseau**Mécanismes oxydatifs, inflammatoires et métaboliques du vieillissement cérébral : prévention du déclin cognitif et de la démence par les interventions nutritionnelles, l'exercice physique et les stratégies sénolytiques.**

Analyse bibliométrique du cluster

Mécanismes oxydatifs, inflammatoires et métaboliques du vieillissement cérébral : prévention du déclin cognitif et de la démence par les interventions nutritionnelles, l'exercice physique et les stratégies sénolytiques.

Ce cluster réunit des travaux portant sur la compréhension et la prévention du déclin cognitif lié à l'âge, en articulant plusieurs axes complémentaires. Le socle clinique repose sur la caractérisation diagnostique de la maladie d'Alzheimer [1] et l'estimation de sa prévalence mondiale croissante [4], tandis que des études épidémiologiques identifient les facteurs de risque vasculaire à mi-vie — hypertension et hypercholestérolémie — comme prédicteurs de la démence tardive [30].

Sur le plan mécanistique, le stress oxydatif est central : la production mitochondriale d'espèces réactives de l'oxygène [7], les concepts de stress oxydatif et de signalisation redox [15,28], ainsi que les défenses antioxydantes [5] constituent le cadre biochimique reliant vieillissement cellulaire et neurodégénérescence. L'inflammation chronique de bas grade associée au vieillissement (« inflamm-aging ») [3] et l'activation des voies de signalisation immunitaire innée via les récepteurs Toll-like [16] amplifient ces dommages. Le syndrome métabolique [10] et la résistance à l'insuline [24] représentent des cofacteurs systémiques aggravants.

Les stratégies d'intervention forment un pilier majeur du cluster. Les polyphénols alimentaires, largement documentés pour leur biodisponibilité [2,12], leur chimie [9], leurs propriétés antioxydantes [6] et leurs mécanismes d'action flavonoïdiques [17], émergent comme agents neuroprotecteurs potentiels. Le resvératrol améliore la survie chez des souris soumises à un régime hypercalorique [8]. Le régime méditerranéen réduit les événements cardiovasculaires majeurs [14]. L'exercice physique améliore les fonctions cognitives chez les personnes âgées [11,29], favorise la neurogenèse hippocampique [13,18] et prévient les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques [23]. Les activités de loisir cognitives réduisent également le risque de démence [25].

Enfin, un axe émergent concerne la gérosience et les thérapies sénolytiques : le lien entre vieillissement biologique et maladies chroniques [19] a conduit à l'identification de médicaments sénolytiques [20] qui, en éliminant les cellules sénescents, améliorent la fonction physique et prolongent la durée de vie [22,27]. L'hormonothérapie substitutive, en revanche, augmente le risque de démence [21].

- **[1]** McKhann et al. (2011) : Critères diagnostiques révisés de la maladie d'Alzheimer, référence incontournable (18 504 citations) qui structure toute la recherche clinique sur la démence dans ce cluster.

- **[3]** Franceschi et al. (2000) : Formulation du concept d'« inflamm-aging », reliant le vieillissement immunitaire à l'inflammation chronique, cadre théorique unificateur entre vieillissement et neurodégénérescence.

- **[2]** Manach et al. (2004) : Revue de référence sur la biodisponibilité des polyphénols (7 870 citations), fondement de toutes les études nutritionnelles interventionnelles du cluster.

- **[11]** Colcombe & Kramer (2003) : Méta-analyse pionnière démontrant l'effet bénéfique de l'entraînement aérobie sur la cognition des personnes âgées sédentaires, base des essais cliniques ultérieurs.

- **[30]** Kivipelto et al. (2001) : Étude longitudinale populationnelle établissant le lien entre facteurs de risque vasculaire à mi-vie et Alzheimer, justifiant les interventions antihypertensives et hypolipémiantes.

- **[13]** Kempermann et al. (1997) : Découverte que l'environnement enrichi augmente la neurogenèse hippocampique chez l'adulte, fondement neuroscientifique des interventions par le mode de vie.

- **[19]** Kennedy et al. (2014) : Article fondateur de la gérosceince reliant les mécanismes fondamentaux du vieillissement aux maladies chroniques, ouvrant la voie aux approches sénolytiques [20,22,27].

- **[14]** Estruch et al. (2018) : Essai PREDIMED démontrant la réduction des événements cardiovasculaires par le régime méditerranéen, modèle d'essai clinique nutritionnel à grande échelle.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes. **Phase 1 (1997-2003)** : les fondations incluent la neurogenèse par environnement enrichi [13] et exercice [18], l'inflamm-aging [3], les premiers liens épidémiologiques entre risque vasculaire et démence [30], les effets cognitifs de l'exercice [11], les activités de loisir [25] et les résultats négatifs de l'hormonothérapie [21].

Phase 2 (2004-2012) : consolidation autour de la nutrition et du stress oxydatif, avec les revues majeures sur les polyphénols [2,6,9,12,17], la biochimie des radicaux libres mitochondriaux [7], le resvératrol [8], la redéfinition du stress oxydatif [28], et les essais cliniques sur l'exercice chez les sujets à risque d'Alzheimer [29].

Phase 3 (2014-2018) : un virage net vers la gérosceince et les sénolytiques [19,20,22,27], avec l'identification de médicaments comme ABT263 ciblant les cellules sénescences [27], la confirmation des bénéfices du régime méditerranéen par l'essai PREDIMED [14], et la reconnaissance du syndrome métabolique comme épidémie mondiale [10]. Ce virage reflète un passage d'approches purement observationnelles et descriptives vers des interventions ciblant les mécanismes fondamentaux du vieillissement biologique.

Hormonothérapie et cognition : L'essai WHI a montré que l'association estrogène-progestine augmente le risque de démence probable chez les femmes ménopausées de 65 ans et plus [21], contredisant l'hypothèse protectrice des estrogènes, ce qui reste débattu quant à la fenêtre d'intervention optimale.

Efficacité translationnelle des polyphénols : Malgré l'abondante littérature sur les propriétés antioxydantes des polyphénols in vitro [5,6,17], leur biodisponibilité limitée in vivo [2,12] soulève des doutes sur leur efficacité réelle en neuroprotection clinique. Le fossé entre modèles animaux (resvératrol [8]) et essais humains reste largement non comblé.

Redéfinition du stress oxydatif : La tension entre la vision classique du déséquilibre pro-/antioxydants [5,28] et le concept plus nuancé d'« eustress oxydatif » bénéfique pour la signalisation cellulaire [15] complique la justification des suppléments antioxydants massives.

Sénolytiques et cognition : Les résultats prometteurs des sénolytiques sur la fonction physique et la longévité chez la souris [20,22,27] n'ont pas encore été validés dans des essais cliniques humains ciblant spécifiquement le déclin cognitif, constituant une lacune majeure.

Causalité et essais contrôlés : Les études observationnelles reliant activités de loisir [25] et facteurs de risque vasculaire [30] à la démence appellent des essais randomisés contrôlés, comme le soulignent explicitement Verghese et al. [25]. L'essai de Lautenschlager et al. [29] reste l'un des rares essais interventionnels sur l'exercice, avec des effectifs limités.

Absence d'intégration multidomaine : Le cluster révèle un cloisonnement entre les approches nutritionnelles [2,6,14], l'exercice physique [11,18,23,29], les thérapies pharmacologiques sénolytiques [20,22,27] et la gestion des facteurs de risque vasculaire [30]. Les essais combinant ces interventions multiples dans un cadre intégré de prévention de la déficience cognitive vasculaire restent insuffisamment représentés.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★ **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](#)
2. ☆ **Polyphenols: food sources and bioavailability** — American Journal of Clinical Nutrition (2004) 7,870 [DOI](#)
3. ★ **Inflamm-aging: An Evolutionary Perspective on Immunosenescence** — Annals of the New York Academy of Sciences (2000) 5,104 [DOI](#)
4. ★ **The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis** — Alzheimer s & Dementia (2013) 4,858 [DOI](#)
5. ☆ **Oxidative Stress and Antioxidant Defense** — World Allergy Organization Journal (2012) 4,796 [DOI](#)

6. ★  **Plant Polyphenols as Dietary Antioxidants in Human Health and Disease** — Oxidative Medicine and Cellular Longevity (2009) 4,432 [DOI](#)
7. ★  **Mitochondrial formation of reactive oxygen species** — The Journal of Physiology (2003) 4,252 [DOI](#)
8. ☆  **Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet** — Nature (2006) 4,213 [DOI](#)
9. ★ **Polyphenols: Chemistry, Dietary Sources, Metabolism, and Nutritional Significance** — Nutrition Reviews (2009) 3,968 [DOI](#)
10. ★  **The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome** — Current Hypertension Reports (2018) 3,895 [DOI](#)
11. ★ **Fitness Effects on the Cognitive Function of Older Adults** — Psychological Science (2003) 3,721 [DOI](#)
12. ☆  **Dietary Intake and Bioavailability of Polyphenols** — Journal of Nutrition (2000) 3,606 [DOI](#)
13. ☆ **More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment** — Nature (1997) 3,493 [DOI](#)
14. ★  **Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts** — New England Journal of Medicine (2018) 3,313 [DOI](#)
15. ★ **Oxidative Stress** — Annual Review of Biochemistry (2017) 3,270 [DOI](#)
16. ★  **Toll-Like Receptor Signaling Pathways** — Frontiers in Immunology (2014) 3,134 [DOI](#)
17. ☆  **Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications** — American Journal of Clinical Nutrition (2001) 3,038 [DOI](#)
18. ★  **Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice** — Proceedings of the National Academy of Sciences (1999) 2,878 [DOI](#)
19. ☆  **Geroscience: Linking Aging to Chronic Disease** — Cell (2014) 2,574 [DOI](#)
20. ★  **The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs** — Aging Cell (2015) 2,316 [DOI](#)
21. ★ **Estrogen Plus Progesterone and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women** — JAMA (2003) 2,163 [DOI](#)
22. ☆  **Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age** — Nature Medicine (2018) 2,144 [DOI](#)
23. ★  **Exercise and Physical Activity in the Prevention and Treatment of Atherosclerotic Cardiovascular Disease** — Circulation (2003) 2,127 [DOI](#)
24. ☆  **Mechanisms for Insulin Resistance: Common Threads and Missing Links** — Cell (2012) 2,122 [DOI](#)
25. ★ **Leisure Activities and the Risk of Dementia in the Elderly** — New England Journal of Medicine (2003) 1,947 [DOI](#)
26. ★  **Trans Fatty Acids and Cardiovascular Disease** — New England Journal of Medicine (2006) 1,739 [DOI](#)
27. ☆  **Clearance of senescent cells by ABT263 rejuvenates aged hematopoietic stem cells in mice** — Nature Medicine (2015) 1,712 [DOI](#)
28. ★ **Redefining Oxidative Stress** — Antioxidants and Redox Signaling (2006) 1,648 [DOI](#)
29. ★ **Effect of Physical Activity on Cognitive Function in Older Adults at Risk for Alzheimer Disease** — JAMA (2008) 1,616 [DOI](#)
30. ★  **Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study** — BMJ (2001) 1,601 [DOI](#)

CLUSTER 3 212 articles dans le réseau**Déficiência cognitive d'origine vasculaire : mécanismes physiopathologiques, facteurs de risque cardiovasculaires et stratégies de prévention par interventions pharmacologiques et comportementales.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Déficiência cognitive d'origine vasculaire : mécanismes physiopathologiques, facteurs de risque cardiovasculaires et stratégies de prévention par interventions pharmacologiques et comportementales.

Ce cluster réunit des travaux portant sur l'interface entre pathologie vasculaire et déclin cognitif, couvrant les mécanismes biologiques, le diagnostic, l'épidémiologie et les interventions préventives. Le socle conceptuel repose sur la reconnaissance que les démences de l'adulte âgé sont rarement purement neurodégénératives : les pathologies mixtes, associant lésions d'Alzheimer et infarctus cérébraux, représentent la majorité des cas en population générale [21], et la présence d'infarctus cérébraux silencieux accroît significativement le risque de démence et de déclin cognitif [14]. L'étude pionnière de la Nun Study a démontré que les infarctus cérébraux modulent l'expression clinique de la maladie d'Alzheimer [20,26], tandis que les critères NINDS-AIREN ont formalisé le diagnostic de démence vasculaire [6].

Sur le plan des facteurs de risque, le diabète est identifié comme un déterminant majeur du risque de démence [16,17], l'hyperhomocystéinémie est liée à l'athérombose cérébrale [19], et la rigidité artérielle constitue un prédicteur indépendant d'accidents vasculaires cérébraux et coronariens [4,22]. La dysfonction de la barrière hémato-encéphalique joue un rôle central dans la neurodégénérescence chronique [5,10], et l'inflammation via les récepteurs de reconnaissance de motifs participe à la pathogenèse vasculaire [2]. Les origines développementales des maladies chroniques ajoutent une dimension temporelle longue à la compréhension du risque [7].

Concernant les interventions, l'essai Syst-Eur a fourni la première preuve randomisée qu'un traitement antihypertenseur réduit l'incidence de la démence [27]. Les statines ont démontré leur efficacité cardiovasculaire dans une large méta-analyse [3], tandis que le contrôle glycémique intensif réduit les événements cardiovasculaires sans bénéfice clair sur la mortalité [29]. La supplémentation en antioxydants s'est révélée inefficace [28]. L'exercice physique émerge comme une intervention comportementale prometteuse via la neurotrophie et la réduction de l'inflammation [11,15]. Les projections épidémiologiques soulignent l'urgence de ces stratégies préventives face à l'épidémie mondiale d'Alzheimer [9]. L'harmonisation des standards diagnostiques [25] et l'utilisation d'outils de dépistage sensibles comme le MoCA [1] sont essentiels pour la comparabilité des essais cliniques. La démence post-AVC représente un fardeau épidémiologique considérable [24], renforçant la nécessité de la prévention primaire vasculaire.

- [6] Román et al. (1993) : Critères NINDS-AIREN pour la démence vasculaire, référence diagnostique incontournable ayant structuré tout le champ de recherche sur la démence vasculaire.
- [14] Vermeer et al. (2003) : Démonstration dans le cadre de l'étude Rotterdam que les infarctus cérébraux silencieux doublent le risque de démence, établissant le lien entre pathologie vasculaire infraclinique et déclin cognitif.
- [27] Forette et al. (1998) : Essai Syst-Eur, première preuve expérimentale randomisée qu'un traitement antihypertenseur (nitrendipine) peut prévenir la démence, pierre angulaire de la prévention vasculaire du déclin cognitif.
- [21] Schneider et al. (2007) : Démonstration neuropathologique que les pathologies cérébrales mixtes sont la règle plutôt que l'exception chez les personnes âgées démentées, remettant en question la dichotomie Alzheimer/vasculaire.
- [1] Nasreddine et al. (2005) : Développement du MoCA, outil de dépistage ayant révolutionné la détection du trouble cognitif léger, indispensable dans les essais cliniques de prévention.
- [25] Hachinski et al. (2006) : Standards d'harmonisation NINDS-CSN pour la déficiencia cognitive vasculaire, permettant la comparabilité internationale des études et l'identification précoce des patients.

- [20,26] Snowdon et al. (1997) : Nun Study démontrant l'interaction synergique entre pathologie Alzheimer et infarctus cérébraux dans l'expression clinique de la démence.

- [3] Baigent et al. (2005) : Méta-analyse CTT sur 90 056 participants confirmant l'efficacité des statines en prévention cardiovasculaire, fondement de l'hypothèse de la neuroprotection par les statines.

L'évolution chronologique du cluster révèle trois phases distinctes :

Phase 1 – Fondations neuropathologiques et diagnostiques (1970-1999) : Les travaux pionniers de Tomlinson et al. [18] ont les premiers quantifié les lésions cérébrales des personnes âgées démences. Les critères diagnostiques de la démence vasculaire [6] et du DSM-IV [12] ont ensuite structuré le champ. L'étude Nun [20,26] et l'étude Rotterdam sur le diabète et la démence [17] ont établi les bases épidémiologiques. L'essai Syst-Eur [27] a ouvert la voie de la prévention pharmacologique.

Phase 2 – Consolidation mécanistique et épidémiologique (2000-2008) : L'identification des infarctus silencieux comme facteur de risque [14], la confirmation des pathologies mixtes [21,30], et la caractérisation du rôle de la barrière hémato-encéphalique [5,10] ont approfondi la compréhension physiopathologique. Les méta-analyses sur les statines [3] et les revues systématiques sur le diabète [16] ont consolidé l'évidence sur les facteurs de risque modifiables. L'exercice physique a émergé comme intervention non pharmacologique clé [11,15].

Phase 3 – Harmonisation, dépistage et approche intégrative (2006-2013) : Un virage récent vers l'harmonisation des standards [25], le développement d'outils de dépistage sensibles [1], et l'identification de nouveaux facteurs de risque comme la perte auditive [8] caractérise cette période. Les projections alarmantes de Brookmeyer et al. [9] ont amplifié l'urgence de la prévention. L'intérêt pour les mécanismes neuro-inflammatoires [2] et les origines développementales [7] a élargi le cadre conceptuel au-delà de la seule gestion des facteurs de risque vasculaires classiques. La science de l'AVC s'est orientée vers la recherche de traitements neuroprotecteurs [23], et l'épidémiologie de la démence post-AVC a été systématisée [24].

Dichotomie Alzheimer/vasculaire vs. continuum : La distinction nosologique entre maladie d'Alzheimer et démence vasculaire, formalisée par les critères NINDS-AIREN [6], est remise en question par les données neuropathologiques montrant que les pathologies mixtes dominent [21,30]. Les critères d'harmonisation [25] tentent de résoudre ce problème, mais le débat persiste sur la classification optimale.

Efficacité des interventions pharmacologiques sur la cognition : Si l'essai Syst-Eur [27] a montré un bénéfice des antihypertenseurs sur la prévention de la démence, ce résultat n'a pas été systématiquement répliqué dans d'autres essais. L'efficacité cognitive des statines, malgré leur bénéfice cardiovasculaire prouvé [3], reste non démontrée de manière concluante. Le contrôle glycémique intensif réduit les événements cardiovasculaires mais sans preuve claire de bénéfice cognitif [29]. La supplémentation en antioxydants s'est révélée décevante [28].

Mécanismes de la neuroprotection par l'exercice : Bien que les données précliniques sur le rôle des facteurs neurotrophiques et de la réduction de l'inflammation soient convaincantes [11,15], la translation vers des essais cliniques robustes démontrant un bénéfice cognitif durable reste insuffisante.

Facteurs de risque émergents et non traditionnels : L'association entre perte auditive et déclin cognitif [8] et le rôle des conditions prénatales et périnatales [7] ouvrent de nouvelles pistes mais soulèvent la question de la causalité et des mécanismes. L'implication de la neuroinflammation [2] et de la dysfonction de la barrière hémato-encéphalique [5,10] nécessite encore des preuves interventionnelles chez l'humain.

Lacune majeure – Essais de prévention multi-domaines : Le cluster révèle un manque d'essais cliniques randomisés combinant simultanément les interventions pharmacologiques (antihypertenseurs, statines) et comportementales (exercice, correction auditive) dans une approche intégrée ciblant la déficience cognitive vasculaire, malgré l'évidence convergente sur la multiplicité des facteurs de risque [9,16,17,24]. L'absence de biomarqueurs vasculaires cognitifs validés, malgré les avancées en imagerie de la paroi artérielle [13] et en mesure de rigidité artérielle [4,22], constitue un obstacle supplémentaire à la conception d'essais ciblés.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★ **The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment** — Journal of the American Geriatrics Society (2005) 24,564 [DOI](#)
2. ☆ **Pattern Recognition Receptors and Inflammation** — Cell (2010) 8,518 [DOI](#)
3. ☆ **Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins** — The Lancet (2005) 6,796 [DOI](#)
4. ★ **Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications** — European Heart Journal (2006) 5,942 [DOI](#)
5. ☆ **Structure and function of the blood–brain barrier** — Neurobiology of Disease (2009) 4,930 [DOI](#)
6. ★ **Vascular dementia** — Neurology (1993) 4,882 [DOI](#)
7. ★ **Effect of In Utero and Early-Life Conditions on Adult Health and Disease** — New England Journal of Medicine (2008) 3,829 [DOI](#)
8. ★ **Hearing Loss and Cognitive Decline in Older Adults** — JAMA Internal Medicine (2013) 3,777 [DOI](#)
9. ★ **Forecasting the global burden of Alzheimer's disease** — Alzheimer s & Dementia (2007) 3,344 [DOI](#)
10. ☆ **The Blood-Brain Barrier in Health and Chronic Neurodegenerative Disorders** — Neuron (2008) 3,193 [DOI](#)
11. ☆ **Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity** — Trends in Neurosciences (2002) 2,669 [DOI](#)
12. ★ **DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders** — JAMA (1994) 2,606 [DOI](#)
13. ★ **Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging.** — Circulation (1986) 2,418 [DOI](#)
14. ★ **Silent Brain Infarcts and the Risk of Dementia and Cognitive Decline** — New England Journal of Medicine (2003) 2,278 [DOI](#)
15. ☆ **Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation** — Trends in Neurosciences (2007) 2,205 [DOI](#)
16. ☆ **Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review** — The Lancet Neurology (2005) 2,144 [DOI](#)
17. ★ **Diabetes mellitus and the risk of dementia** — Neurology (1999) 2,112 [DOI](#)
18. ☆ **Observations on the brains of demented old people** — Journal of the Neurological Sciences (1970) 2,075 [DOI](#)
19. ★ **Homocysteine and Atherothrombosis** — New England Journal of Medicine (1998) 2,002 [DOI](#)
20. ☆ **Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study** — JAMA (1997) 1,968 [DOI](#)
21. ★ **Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons** — Neurology (2007) 1,945 [DOI](#)
22. ★ **Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke** — Circulation (2006) 1,902 [DOI](#)
23. ☆ **The Science of Stroke: Mechanisms in Search of Treatments** — Neuron (2010) 1,900 [DOI](#)
24. ☆ **Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis** — The Lancet Neurology (2009) 1,832 [DOI](#)
25. ★ **National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards** — Stroke (2006) 1,695 [DOI](#)
26. ★ **Brain Infarction and the Clinical Expression of Alzheimer Disease** — The Nun Study — JAMA (1997) 1,583 [DOI](#)
27. ☆ **Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial** — The Lancet (1998) 1,438 [DOI](#)
28. ☆ **MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial** — The Lancet (2002) 1,410 [DOI](#)
29. ☆ **Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials** — The Lancet (2009) 1,379 [DOI](#)
30. ☆ **Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales** — The Lancet (2001) 1,336 [DOI](#)

Axe 4 — Biomarqueurs & diagnostic

694 articles-sources · 8 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 694 articles · 3 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Biomarqueurs & diagnostic ». Les clusters révèlent 8 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (2,529 articles) — Ce cluster réunit des articles qui constituent l'infrastructure méthodologique, diagnostique et clinique de la recherche sur les pathologies cérébrovasculaires, la démence (vasculaire et d'Alzheimer) et leurs facteurs de risque métaboliques. Le socle méthodologique repose sur des outils statistiques fondamentaux, des lignes directrices pour le reporting des revues systématiques et des méta-analyses, ainsi que des instruments d'évaluation du risque de biais et de qualité des études observationnelles. Sur le plan diagnostique, le cluster s'articule autour des critères de référence pour la maladie d'Alzheimer, depuis les critères initiaux du NINCDS-ADRDA jusqu'à leur révision par le NIA-AA intégrant les biomarqueurs, en passant par la classification nosologique du DSM. **[5,6,7]**

Cluster 1 (2,442 articles) — Ce cluster réunit des travaux fondamentaux servant d'infrastructure méthodologique et diagnostique à la recherche sur les troubles cognitifs, incluant la démence vasculaire. Le socle nosologique repose sur les critères diagnostiques du DSM-5, qui fournissent le cadre classificatoire des troubles neurocognitifs majeurs et légers. L'évaluation cognitive est assurée par des instruments de dépistage validés : le Mini-Mental State Examination (MMSE), outil historique de quantification du déclin cognitif, et le Montreal Cognitive Assessment (MoCA), développé spécifiquement pour détecter les déficits cognitifs légers avec une sensibilité supérieure au MMSE. **[1,14] DSM-5**

Cluster 1 (184 articles) — Ce front de recherche se concentre sur l'intégration de biomarqueurs multimodaux pour comprendre la maladie cérébrovasculaire des petits vaisseaux (CSVD) et ses liens avec le déclin cognitif. Les approches méthodologiques dominantes combinent l'IRM multiparamétrique (incluant la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, les marqueurs de microstructure), les biomarqueurs sanguins (neurofilaments légers), et l'évaluation cognitive standardisée. Les résultats récents révèlent que les taux sériques de neurofilaments légers corrélaient significativement avec la charge lésionnelle CSVD visible en IRM, offrant un biomarqueur sanguin non-invasif. **Biomarqueurs IRM Démence Vasculaire Maladie Petits Vaisseaux**

Cluster 2 (142 articles) — Ce front de recherche exploite la neuroimagerie multimodale pour caractériser les biomarqueurs de la démence vasculaire et des pathologies mixtes. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'IRM structurelle et fonctionnelle pour analyser l'efficacité des réseaux cérébraux, la tomographie par cohérence optique pour évaluer la microvascularisation rétinienne comme miroir des petits vaisseaux cérébraux, et l'analyse protéomique du LCR pour identifier les sous-types physiopathologiques. Les résultats récents révèlent que l'efficacité des réseaux structurels prédit la conversion vers la démence dans les maladies des petits vaisseaux, et que la réserve vasculaire hippocampique corréla avec les performances cognitives. **Démence Vasculaire et Neuroimagerie Multimodale Avancée**

Cluster 3 (136 articles) — Ce front de recherche se concentre sur l'identification et la validation de biomarqueurs d'imagerie par résonance magnétique pour le diagnostic et le suivi de la démence vasculaire. Les approches méthodologiques dominantes combinent des études de neuroimagerie multimodale avec des analyses de cohortes longitudinales, intégrant l'imagerie structurelle et fonctionnelle à l'évaluation cognitive standardisée. Les méta-analyses poolées de données individuelles de patients permettent d'identifier des patterns spécifiques de lésions cérébrovasculaires. **Biomarqueurs IRM dans la démence vasculaire**

Cluster 4 (86 articles) — Ce front de recherche se concentre sur l'utilisation de biomarqueurs IRM avancés pour caractériser les maladies des petits vaisseaux cérébraux, particulièrement l'angiopathie amyloïde cérébrale (CAA). Les approches méthodologiques dominantes incluent l'IRM multiséquence (T2*, SWI, FLAIR) pour détecter les microsaignements, lacunes, espaces périvasculaires élargis et leucoaraïose, ainsi que le développement de scores IRM composites quantifiant la charge totale de maladie des petits vaisseaux. Les résultats clés montrent que les microsaignements cérébraux sont des marqueurs robustes du déclin cognitif et du risque démence dans la population générale. **IRM multimodale dans l'angiopathie amyloïde cérébrale**

2 micro-clusters complètent le panorama : Maladie des petits vaisseaux cérébraux et hémorragie intracérébrale : biomarqueurs IRM, mécanismes hémodynamiques et implications cliniques. (29 articles), Neuroprotection par Conditionnement Ischémique à Distance (3 articles).

CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Les critères neuroimagerie STRIVE (2013) pour la maladie des petits vaisseaux ont été développés sur des données transversales, mais leur valeur pronostique pour prédire le déclin cognitif à 5-10 ans reste insuffisamment validée, particulièrement pour les marqueurs émergents (espaces périvasculaires, atrophie médiale temporale).

Tension mécanistique non résolue : Le corpus établit que les neurofilaments légers (NfL) sériques corréleront avec la charge lésionnelle IRM des petits vaisseaux, mais il reste indéterminé si les NfL reflètent la neurodégénérescence secondaire aux lésions vasculaires, une pathologie neurodégénérative concomitante (Alzheimer), ou les deux, limitant leur utilité comme biomarqueur spécifique de la démence vasculaire.

Signal faible émergent : Cinq études récentes (2022-2024) démontrent que l'imagerie rétinienne par OCT-angiographie détecte des anomalies microvasculaires corrélées aux lésions cérébrales des petits vaisseaux, suggérant une fenêtre diagnostique non-invasive et peu coûteuse pour le dépistage précoce.

QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

L'intégration d'un score composite combinant OCT-angiographie rétinienne, neurofilaments légers sériques et score IRM STRIVE améliore-t-elle la prédiction du déclin cognitif à 5 ans par rapport à l'IRM seule chez les patients présentant une maladie des petits vaisseaux cérébraux symptomatique, et quel marqueur apporte la contribution pronostique incrémentale la plus forte?

Justification — Le corpus valide séparément l'IRM, les NfL et l'imagerie rétinienne comme biomarqueurs mais ne les intègre jamais dans un modèle prédictif unifié. Cette question répond au besoin clinique de stratification pronostique multimodale et identifie la contribution relative de chaque modalité pour optimiser les algorithmes diagnostiques.

Originalité — Première étude proposant un modèle prédictif intégrant trois modalités de biomarqueurs (imagerie cérébrale, biomarqueur sanguin, imagerie rétinienne) pour le pronostic cognitif de la maladie des petits vaisseaux. L'approche permet d'identifier quelle combinaison offre le meilleur rapport coût-efficacité.

Méthode — Étude de cohorte prospective multicentrique. N=400 patients avec maladie des petits vaisseaux cérébraux symptomatique (AIT lacunaire ou AVC lacunaire mineur). Évaluation baseline: IRM 3T avec score STRIVE total, OCT-angiographie maculaire (densité vasculaire superficielle et profonde), NfL sérique. Suivi cognitif annuel pendant 5 ans (MoCA, VADAS-cog). Analyse: modèles de régression de Cox avec comparaison des C-statistics et Net Reclassification Index. Durée: 6 ans.

Sur 234 articles du corpus sur les biomarqueurs IRM de la démence vasculaire, exactement 0 combine prospectivement IRM cérébrale, biomarqueurs sanguins de neurodégénérescence et imagerie microvasculaire rétinienne dans un modèle prédictif du déclin cognitif.

Biomarkers Cerebral Small Vessel Diseases Tomography Optical Coherence Neurofilament
Proteins Magnetic Resonance Imaging Prognosis Cognitive Dysfunction

CLUSTERS DÉTAILLÉS — 694 ARTICLES SOURCES · 3 CLUSTERS

CLUSTER 0 2529 articles dans le réseau

Méthodologies diagnostiques et biomarqueurs des maladies cérébrovasculaires et neurodégénératives : de l'AVC ischémique à la démence vasculaire, incluant les outils d'évaluation clinique, les critères diagnostiques et les approches méta-analytiques.

Analyse du Cluster Bibliométrique

Méthodologies diagnostiques et biomarqueurs des maladies cérébrovasculaires et neurodégénératives : de l'AVC ischémique à la démence vasculaire, incluant les outils d'évaluation clinique, les critères diagnostiques et les approches méta-analytiques.

Ce cluster réunit des articles qui constituent l'infrastructure méthodologique, diagnostique et clinique de la recherche sur les pathologies cérébrovasculaires, la démence (vasculaire et d'Alzheimer) et leurs facteurs de risque métaboliques. Le socle méthodologique repose sur des outils statistiques fondamentaux [1,4], des lignes directrices pour le reporting des revues systématiques [5,6,7] et des méta-analyses [19], ainsi que des instruments d'évaluation du risque de biais [9] et de qualité des études observationnelles [14].

Sur le plan diagnostique, le cluster s'articule autour des critères de référence pour la maladie d'Alzheimer, depuis les critères initiaux du NINCDS-ADRDA [11] jusqu'à leur révision par le NIA-AA intégrant les biomarqueurs [17], en passant par la classification nosologique du DSM [3]. La physiopathologie de la maladie d'Alzheimer est éclairée par l'hypothèse amyloïde [22] et ses interactions avec la pathologie tau [30]. Pour les pathologies cérébrovasculaires, la classification TOAST des sous-types d'AVC ischémique [25] et le traitement thrombolytique par rt-PA [28] constituent des jalons essentiels, complétés par les stratégies de prévention secondaire par bithérapie antiplaquettaire [29].

Les facteurs de risque vasculaires partagés entre AVC et démence sont abordés à travers les recommandations sur l'hypertension artérielle [12,23], la définition du syndrome métabolique [21,27] et l'évaluation de l'insulinorésistance [10]. L'évaluation fonctionnelle des patients repose sur des échelles validées mesurant les activités de la vie quotidienne [18,26] et les dimensions anxio-dépressives [8]. L'imagerie cérébrale est représentée par les outils de parcellisation anatomique pour l'analyse IRM [20], tandis que les grandes cohortes populationnelles comme UK Biobank [24] fournissent les données nécessaires aux études à grande échelle. L'évaluation des chutes, complication fréquente des patients âgés déments, est également représentée [16].

- **[11]** McKhann et al. (1984) : Critères cliniques fondateurs NINCDS-ADRDA pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, servant de référence pendant près de trois décennies et constituant le socle sur lequel tous les critères ultérieurs ont été construits.

- **[17]** McKhann et al. (2011) : Révision majeure des critères diagnostiques de la MA par le NIA-AA, intégrant pour la première fois les biomarqueurs (IRM, PET amyloïde, LCR) dans le cadre diagnostique, marquant un tournant vers une approche biologique de la maladie.

- **[25]** Adams et al. (1993) : Classification TOAST des sous-types d'AVC ischémique, indispensable pour la recherche sur la démence vasculaire car elle permet de caractériser les mécanismes (lacunaire, athérosclérotique, cardio-embolique) sous-jacents aux lésions cérébrovasculaires.

- **[22]** Hardy et Selkoe (2002) : Article de référence sur l'hypothèse amyloïde, cadre conceptuel dominant de la physiopathologie de la MA, essentiel pour comprendre l'interface entre pathologie vasculaire et neurodégénérative.

- **[20]** Tzourio-Mazoyer et al. (2002) : Atlas AAL de parcellisation anatomique du cerveau sur IRM, outil méthodologique fondamental pour toute étude de neuroimagerie structurale ou fonctionnelle, y compris l'analyse des lésions vasculaires cérébrales.

- **[5,6,7]** Page et al. (2021) et Moher et al. (2009) : Les déclarations PRISMA et leur mise à jour constituent le cadre méthodologique obligatoire pour les revues systématiques sur les biomarqueurs de démence vasculaire.

- [12,23] Chobanian et al. (2003) : Le rapport JNC-7 sur l'hypertension artérielle, facteur de risque majeur tant de l'AVC que de la démence vasculaire, définissant les seuils et stratégies thérapeutiques de référence.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes. **Phase fondatrice (1963-1995)** : mise en place des outils d'évaluation fonctionnelle [26,18], des critères diagnostiques de la MA [11], de la classification des AVC [25], du traitement aigu par thrombolyse [28] et des méthodes statistiques [4]. **Phase de consolidation (2002-2011)** : approfondissement physiopathologique avec l'hypothèse amyloïde [22], développement des outils de neuroimagerie [20], standardisation du reporting scientifique [6,7,14], définition du syndrome métabolique [21,27] et révision des critères diagnostiques intégrant les biomarqueurs [17]. **Phase contemporaine (2014-2024)** : accent sur la reproductibilité et la rigueur méthodologique avec la mise à jour PRISMA 2020 [5], l'exploitation des grandes cohortes populationnelles [24], et l'investigation des mécanismes moléculaires croisant pathologie vasculaire et neurodégénérative [30]. Le virage récent est clairement orienté vers l'intégration des biomarqueurs biologiques et d'imagerie dans les critères diagnostiques [17], les approches populationnelles à grande échelle [24] et le renforcement de la qualité méthodologique [5,9,19].

Frontière nosologique MA/démence vasculaire : La révision des critères NIA-AA [17] a intégré les biomarqueurs amyloïdes, mais la distinction entre démence vasculaire pure et pathologie mixte (vasculaire + neurodégénérative) reste problématique, comme le suggère l'interaction entre oligomères amyloïdes et pathologie tau [30] qui brouille les mécanismes physiopathologiques attribués respectivement à chaque entité.

Insuffisance de biomarqueurs spécifiques de la démence vasculaire : Alors que la MA bénéficie de biomarqueurs validés (amyloïde, tau) [17,22], il est notable que ce cluster ne contient pas d'article fondateur spécifique aux biomarqueurs IRM de la démence vasculaire (hyperintensités de la substance blanche, micro-hémorragies, lacunes), révélant un gap important dans la standardisation de ces marqueurs.

Prévention secondaire et cognition : La bithérapie antiplaquettaire [29] et le contrôle de l'hypertension [12,23] sont évalués principalement sur des critères vasculaires (récidive d'AVC), mais leur impact sur le déclin cognitif post-AVC et la progression vers la démence vasculaire reste insuffisamment documenté dans ce corpus.

Syndrome métabolique et démence : Bien que le syndrome métabolique [21,27] et l'insulinorésistance [10] soient reconnus comme facteurs de risque, les mécanismes liant précisément ces anomalies métaboliques aux lésions microvasculaires cérébrales (infarctus lacunaires, micro-hémorragies) et au déclin cognitif manquent d'études interventionnelles dédiées.

Hétérogénéité méthodologique : Malgré la présence d'outils de standardisation [5,6,7,9,14,19], l'utilisation de critères diagnostiques variables entre les études (DSM [3] vs NIA-AA [17] vs TOAST [25]) et d'échelles fonctionnelles différentes [18,26,8] constitue un obstacle majeur à la comparabilité des résultats et à la réalisation de méta-analyses robustes.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

- ★ **R: A Language and Environment for Statistical Computing** (2000) 352,817 [DOI](#)
- ★ **Yaşlı Kadınlarda Üreme Sağlığı** — DergiPark (Istanbul University) 169,600
- ★ **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders** — American Psychiatric Association eBooks (2013) 111,251 [DOI](#)
- ★ **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](#)
- ★ **The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews** — BMJ (2021) 85,301 [DOI](#)
- ★ **Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement** — BMJ (2009) 82,806 [DOI](#)
- ★ **Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement** — PLoS Medicine (2009) 62,803 [DOI](#)
- ★ **The Hospital Anxiety and Depression Scale** — Acta Psychiatrica Scandinavica (1983) 45,922 [DOI](#)
- ★ **The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials** — BMJ (2011) 33,477 [DOI](#)
- ★ **Homeostasis model assessment: insulin resistance and ?-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man** — Diabetologia (1985) 31,138 [DOI](#)
- ★ **Clinical diagnosis of Alzheimer's disease** — Neurology (1984) 27,895 [DOI](#)
- ★ **The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure** & The JNC 7 Report & The JNC 7 Report & The JNC 7 Report — JAMA (2003) 25,491 [DOI](#)
- ★ **Two new Later Stone Age sites from the Final Pleistocene in the Falémé Valley, eastern Senegal** — ENLIGHTEN (Jurnal Bimbingan dan Konseling Islam) (2024) 23,798 [DOI](#)

14. ★  **The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies** — PLoS Medicine (2007) 21,210 [DOI](#)
15. ★ **Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.** — PubMed (2021) 19,535 [DOI](#)
16. ★ **Sensitivity and False Alarm Rate of a Fall Sensor in Long-Term Fall Detection in the Elderly** — Gerontology (2014) 18,943 [DOI](#)
17. ★  **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](#)
18. ★ **Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living** — The Gerontologist (1969) 18,297 [DOI](#)
19. ★  **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses** — Medical Entomology and Zoology (2014) 17,868
20. ★  **Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain** — NeuroImage (2002) 16,585 [DOI](#)
21. ★  **Harmonizing the Metabolic Syndrome** — Circulation (2009) 14,392 [DOI](#)
22. ★ **The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics** — Science (2002) 13,695 [DOI](#)
23. ★ **Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure** — Hypertension (2003) 13,233 [DOI](#)
24. ★  **UK Biobank: An Open Access Resource for Identifying the Causes of a Wide Range of Complex Diseases of Middle and Old Age** — PLoS Medicine (2015) 12,662 [DOI](#)
25. ★  **Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.** — Stroke (1993) 12,079 [DOI](#)
26. ★ **STUDIES OF ILLNESS IN THE AGED. THE INDEX OF ADL: A STANDARDIZED MEASURE OF BIOLOGICAL AND PSYCHOSOCIAL FUNCTION.** — PubMed (1963) 12,048 [DOI](#)
27. ★  **Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome** — Circulation (2005) 11,670 [DOI](#)
28. ★ **Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke** — New England Journal of Medicine (1995) 11,617 [DOI](#)
29. ★  **Aspirin plus Clopidogrel as Secondary Prevention after Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis** — Cerebrovascular Diseases (2014) 11,546 [DOI](#)
30. ★  **Amyloid Oligomers Exacerbate Tau Pathology in a Mouse Model of Tauopathy** — Neurodegenerative Diseases (2012) 10,393 [DOI](#)

CLUSTER 1 2442 articles dans le réseau**Méthodologies diagnostiques, neuropsychologiques et neuro-informatiques pour l'évaluation des troubles cognitifs et des démences : outils cliniques, techniques d'imagerie cérébrale et cadres méta-analytiques.**

Analyse bibliométrique du cluster

Méthodologies diagnostiques, neuropsychologiques et neuro-informatiques pour l'évaluation des troubles cognitifs et des démences : outils cliniques, techniques d'imagerie cérébrale et cadres méta-analytiques.

Ce cluster réunit des travaux fondamentaux servant d'infrastructure méthodologique et diagnostique à la recherche sur les troubles cognitifs, incluant la démence vasculaire. Le socle nosologique repose sur les critères diagnostiques du DSM-5 [1,14], qui fournissent le cadre classificatoire des troubles neurocognitifs majeurs et légers. L'évaluation cognitive est assurée par des instruments de dépistage validés : le Mini-Mental State Examination (MMSE) [2], outil historique de quantification du déclin cognitif, et le Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [10], développé spécifiquement pour détecter les déficits cognitifs légers avec une sensibilité supérieure au MMSE. Le test de Stroop [21] complète cet arsenal en évaluant les fonctions exécutives, fréquemment altérées dans la démence vasculaire.

La dimension psychiatrique comorbide est couverte par plusieurs échelles de dépression — la CES-D [7], l'échelle de Hamilton [9] et la Geriatric Depression Scale [25] — ainsi que par l'entretien diagnostique structuré M.I.N.I. [20]. Ces outils sont essentiels car la dépression constitue un facteur confondant majeur dans l'évaluation cognitive.

Sur le plan de la neuroimagerie, la suite logicielle FSL [27] et l'atlas de parcellisation corticale de Desikan [30] permettent l'analyse structurale et fonctionnelle par IRM, indispensable à la détection des infarctus lacunaires et des micro-hémorragies. Les techniques d'apprentissage profond [3] et la factorisation en matrices non-négatives [28] offrent des approches computationnelles pour l'analyse automatisée des images cérébrales, tandis que la méthode de seuillage d'Otsu [8] permet la segmentation des lésions sur les niveaux de gris.

Le cadre neuropathologique de Braak [24] fournit la stadification de référence des lésions d'Alzheimer, permettant le diagnostic différentiel avec la démence vasculaire. Les synthèses d'évidences s'appuient sur des normes méthodologiques rigoureuses : PRISMA [18], STROBE [23], MOOSE [17], le logiciel Rayyan [12] et le package metafor [22]. L'analyse statistique est soutenue par G*Power [5], ImerTest [13], le coefficient kappa [4] et ggplot2 [26]. Enfin, l'étude GBD 2017 [29] contextualise la charge mondiale des maladies neurodégénératives.

- [1,14] **DSM-5** : Cadre nosologique incontournable définissant les critères diagnostiques des troubles neurocognitifs, y compris la démence vasculaire, servant de référence universelle pour toute recherche clinique dans ce domaine.

- [2] **Folstein et al. (1975)** : Le MMSE est l'instrument de dépistage cognitif le plus utilisé au monde ; il constitue la mesure de référence dans la quasi-totalité des études sur la démence, malgré ses limites de sensibilité pour les déficits légers.

- [10] **Nasreddine et al. (2005)** : Le MoCA a été conçu pour pallier les insuffisances du MMSE dans la détection du déficit cognitif léger, avec une sensibilité et spécificité élevées, ce qui en fait un outil privilégié pour le dépistage précoce de la démence vasculaire.

- [27] **Smith et al. (2004)** : La suite FSL constitue la plateforme logicielle de référence pour l'analyse d'images IRM cérébrales, indispensable à la quantification des lésions vasculaires (hyperintensités de la substance blanche, infarctus lacunaires).

- [30] **Desikan et al. (2006)** : Cet atlas de parcellisation automatisée du cortex cérébral est fondamental pour les études de neuroimagerie structurale, permettant la mesure régionale de l'atrophie corticale dans les démences.

- [24] **Braak & Braak (1991)** : La stadification neuropathologique des lésions neurofibrillaires d'Alzheimer est essentielle au diagnostic différentiel entre maladie d'Alzheimer et démence vasculaire.

- [3] **LeCun, Bengio & Hinton (2015)** : Cet article fondateur sur le deep learning a catalysé l'application des réseaux de neurones profonds à la segmentation automatisée des lésions cérébrales et à la classification diagnostique par imagerie.

- [18] **Moher et al. (2009) — PRISMA** : Norme méthodologique pour les revues systématiques et méta-analyses, structurant la majorité des synthèses d'évidences dans le domaine.

Phase 1 — Fondements cliniques (1935-1991) : Les premiers outils psychométriques ont été développés, du test de Stroop [21] aux échelles de dépression [9,7,25], au MMSE [2] et à la stadification de Braak [24]. Cette période a posé les bases de l'évaluation clinique standardisée.

Phase 2 — Standardisation méthodologique (1997-2010) : L'accent s'est déplacé vers la rigueur méthodologique avec l'émergence des normes de rapportage MOOSE [17], PRISMA [18] et STROBE [23], des outils statistiques comme G*Power [5], le kappa de Cohen [4], metafor [22] et le diagnostic psychiatrique structuré M.I.N.I. [20]. Le MoCA [10] a marqué un raffinement majeur du dépistage cognitif. Les plateformes de neuroimagerie FSL [27] et l'atlas Desikan [30] ont standardisé l'analyse IRM.

Phase 3 — Virage computationnel et automatisé (2015-2018) : Un tournant récent est visible avec l'irruption du deep learning [3], ouvrant la voie à la détection automatisée de biomarqueurs neuro-vasculaires par IRM. Les outils numériques de gestion des revues systématiques comme Rayyan [12], les packages statistiques avancés comme lmerTest [13] et ggplot2 [26], et les études épidémiologiques à grande échelle comme le GBD [29] témoignent d'une recherche de plus en plus data-driven. L'intérêt pour la technologie au service du vieillissement en place [19] reflète aussi une dimension translationnelle croissante.

Limites des outils de dépistage cognitif : Le MMSE [2] présente une sensibilité insuffisante pour les déficits cognitifs légers, en particulier les atteintes exécutives caractéristiques de la démence vasculaire, ce qui a motivé le développement du MoCA [10]. Cependant, le choix de l'outil optimal et des seuils pathologiques reste débattu selon les populations et les niveaux éducatifs.

Diagnostic différentiel Alzheimer/démence vasculaire : La stadification de Braak [24] concerne spécifiquement les lésions Alzheimer, et la distinction neuropathologique avec la composante vasculaire reste problématique, la majorité des démences étant mixtes. Les critères du DSM-5 [1,14] reconnaissent le trouble neurocognitif vasculaire mais les biomarqueurs IRM spécifiques restent insuffisamment codifiés dans ces nosographies.

Hétérogénéité des études observationnelles : Les directives MOOSE [17] et STROBE [23] soulignent les biais inhérents aux études observationnelles, et les tests de biais de publication [6] révèlent des asymétries fréquentes dans les méta-analyses du domaine. La fiabilité inter-évaluateurs, mesurée par le kappa [4], varie considérablement selon les critères diagnostiques utilisés.

Lacune en intelligence artificielle clinique : Bien que le deep learning [3] et les méthodes de factorisation [28] offrent des performances prometteuses en segmentation d'images, la validation clinique de ces approches pour la détection des micro-hémorragies et infarctus lacunaires reste limitée. Le fossé entre performance algorithmique et utilité clinique démontrée constitue un gap majeur.

Soins et environnement : La question de l'impact des environnements de soins sur les patients déments [15] et du rôle de la technologie pour le maintien à domicile [19] reste sous-explorée en lien avec les biomarqueurs vasculaires, suggérant un cloisonnement entre recherche fondamentale en neuroimagerie et recherche en soins gériatriques.

Absence notable : Le cluster ne contient pas de référence directe aux critères NINDS-AIREN ou VASCOG spécifiques à la démence vasculaire, ni aux échelles de quantification des lésions de la substance blanche (comme l'échelle de Fazekas), ce qui constitue une lacune significative pour un domaine centré sur les biomarqueurs IRM de la démence vasculaire.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★ **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders** — Encyclopedia of Social Work (2013) 109,972 [DOI](#)
2. ☆ **"Mini-mental state"** — Journal of Psychiatric Research (1975) 86,129 [DOI](#)
3. ☆ **Deep learning** — Nature (2015) 78,741 [DOI](#)
4. ★ **The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data** — Biometrics (1977) 76,958 [DOI](#)
5. ☆ **G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences** — Behavior Research Methods (2007) 61,624 [DOI](#)

6. ★  **Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test** — BMJ (1997) 354,999 [DOI](#)
7. ★  **The CES-D Scale** — Applied Psychological Measurement (1977) 2,812 [DOI](#)
8. ☆ **A Threshold Selection Method from Gray-Level Histograms** — IEEE Transactions on Systems Man and Cybernetics (1979) 9,42,509 [DOI](#)
9. ☆  **A RATING SCALE FOR DEPRESSION** — Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry (1960) 32,275 [DOI](#)
10. ★ **The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment** — Journal of the American Geriatrics Society (2005) 53,564 [DOI](#)
11. ★ **The “Golden Age” of Probiotics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Observational Studies in Preterm Infants** — Neonatology (2017) 102,466 [DOI](#)
12. ★  **Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews** — Systematic Reviews (2016) 5,22,868 [DOI](#)
13. ★  **lmerTest Package: Tests in Linear Mixed Effects Models** — Journal of Statistical Software (2017) 82,22,199 [DOI](#)
14. ☆ **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders** — SpringerReference (2012) 118,20,887 [DOI](#)
15. ★  **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) 3,20,643 [DOI](#)
16. ☆  **A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells** — Nucleic Acids Research (1988) 16,20,499 [DOI](#)
17. ★ **Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology** & **A Proposal for Reporting** — JAMA (2000) 283,20,446 [DOI](#)
18. ☆  **Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement** — Journal of Clinical Epidemiology (2009) 62,19,767 [DOI](#)
19. ★  **Older Adults' Reasons for Using Technology while Aging in Place** — Gerontology (2015) 51,19,715 [DOI](#)
20. ☆ **The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10** — The Journal of Clinical Psychiatry (1998) 59,19,367
21. ☆ **Studies of interference in serial verbal reactions.** — Journal of Experimental Psychology (1935) 18,18,142 [DOI](#)
22. ★  **Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package** — Journal of Statistical Software (2010) 42,17,463 [DOI](#)
23. ☆  **The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies** — The Lancet (2007) 370,17,341 [DOI](#)
24. ☆ **Neuropathological staging of Alzheimer-related changes** — Acta Neuropathologica (1991) 82,16,046 [DOI](#)
25. ☆  **Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report** — Journal of Psychiatric Research (1982) 12,14,888 [DOI](#)
26. ☆ **ggplot2** (2009) 178,14,699 [DOI](#)
27. ☆ **Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL** — NeuroImage (2004) 23,13,949 [DOI](#)
28. ☆ **Learning the parts of objects by non-negative matrix factorization** — Nature (1999) 396,13,844 [DOI](#)
29. ☆  **Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017** — The Lancet (2018) 392,13,766 [DOI](#)
30. ☆ **An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest** — NeuroImage (2006) 28,13,728 [DOI](#)

CLUSTER 2 29 articles dans le réseau**Maladie des petits vaisseaux cérébraux et hémorragie intracérébrale : biomarqueurs IRM, mécanismes hémodynamiques et implications cliniques.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Maladie des petits vaisseaux cérébraux et hémorragie intracérébrale : biomarqueurs IRM, mécanismes hémodynamiques et implications cliniques.

Ce cluster rassemble des travaux centrés sur la caractérisation par neuroimagerie de la maladie des petits vaisseaux cérébraux (SVD), principalement dans le contexte des hémorragies intracérébrales (ICH) et des vasculopathies génétiques comme le CADASIL. Le fil conducteur est l'identification de biomarqueurs IRM — microsaignements cérébraux (CMB), lésions de la substance blanche (WMH), lacunes, espaces périvasculaires dilatés (EPVS) — et leur valeur pronostique.

Les microsaignements cérébraux constituent un axe majeur. Leur charge lésionnelle prédit la récurrence hémorragique chez les survivants d'ICH lobaire, suggérant un rôle de marqueur de substitution [1]. Leur distribution (lobaire versus profonde) reflète des mécanismes physiopathologiques distincts : l'angiopathie amyloïde cérébrale pour les CMB lobaires et la vasculopathie hypertensive pour les CMB profonds [6,12]. Cette distinction a des implications directes pour le pronostic de récurrence [6] et pour les décisions relatives aux traitements antithrombotiques [20].

Les lésions de la substance blanche sont associées à une altération cognitive dans l'ICH lobaire, possiblement liée à l'angiopathie amyloïde [7], et à des perturbations de la réactivité vasomotrice cérébrale [8]. Leur progression longitudinale est liée au déclin du flux sanguin cérébral [13], et des facteurs génétiques régulant l'homéostasie de la barrière hémato-encéphalique pourraient contribuer à la leucoaraïose [23]. L'intégrité microstructurale de la substance blanche apparemment normale influence également la récupération fonctionnelle post-AVC [18].

Concernant le CADASIL, le diagnostic repose sur des signatures IRM caractéristiques incluant l'atteinte du pôle temporal antérieur [10] et des biopsies cutanées ciblant Notch3 [5,15]. Des biomarqueurs plasmatiques émergents comme le NfL et la GFAP montrent un potentiel prédictif pour les événements vasculaires dans cette population [21].

L'ensemble des marqueurs SVD (lacunes, WMH, EPVS, CMB) est altéré chez les patients ICH, y compris les jeunes [26], et les espaces périvasculaires sont associés à l'athérosclérose [14]. Les infarctus cérébraux silencieux, détectés dans la cohorte Framingham, partagent les mêmes facteurs de risque que l'AVC clinique [3].

- [1] Greenberg et al. (2004) — Étude pionnière démontrant que la charge en microsaignements à l'IRM prédit la récurrence d'ICH lobaire, établissant les CMB comme biomarqueur pronostique de référence (504 citations).
- [7] Smith et al. (2004) — Établit le lien entre lésions de la substance blanche, atteinte cognitive et vasculopathie sous-jacente (possiblement amyloïde) dans l'ICH lobaire, ouvrant la voie à la compréhension du déclin cognitif vasculaire post-hémorragique.
- [6] Charidimou et al. (2017) — Étude multicentrique de grande envergure confirmant que la distribution topographique des CMB identifie des sous-groupes à risque différentiel de récurrence hémorragique, avec une pertinence clinique directe pour les essais thérapeutiques.
- [3] Das et al. (2008) — Étude populationnelle majeure (Framingham Offspring) quantifiant la prévalence des infarctus cérébraux silencieux et confirmant leurs facteurs de risque communs avec l'AVC clinique, justifiant le dépistage précoce.
- [10] Singhal et al. (2006) — Décrit la signature IRM caractéristique du CADASIL incluant la distribution spatiale des anomalies, essentielle pour le diagnostic différentiel des leucoencéphalopathies vasculaires.
- [5] Joutel et al. (2001) — Valide l'immunomarquage cutané Notch3 comme outil diagnostique du CADASIL, constituant une avancée méthodologique majeure réduisant la nécessité de biopsies cérébrales.

- [8] Bakker et al. (1999) — Étude fondatrice établissant le lien entre réactivité vasomotrice altérée et lésions de la substance blanche, soutenant l'hypothèse d'une ischémie hémodynamique comme mécanisme pathogénique.

- [12] Graff-Radford et al. (2017) — Clarifie les corrélats de neuroimagerie distincts des CMB lobaires (angiopathie amyloïde) versus profonds (vasculopathie hypertensive), consolidant le cadre conceptuel dichotomique.

Phase initiale (1999-2006) : Les travaux fondateurs établissent les corrélats hémodynamiques des WMH [8], la valeur pronostique des CMB [1], le phénotypage cognitif de l'ICH lobaire [7], et la caractérisation IRM/diagnostique du CADASIL [5,10,15].

Phase intermédiaire (2008-2013) : L'épidémiologie populationnelle des lésions silencieuses se développe [3], les espaces périvasculaires émergent comme marqueur associé à l'athérosclérose [14], et les implications thérapeutiques des CMB/macrosaignements pour les traitements antithrombotiques sont soulevées [20].

Virage récent (2017-2023) : On observe une nette évolution vers (a) le phénotypage IRM multimodal intégrant l'ensemble des marqueurs SVD dans l'ICH [26,28], (b) les biomarqueurs plasmatiques complémentaires à l'imagerie (NfL, GFAP) pour le CADASIL [21], (c) la corrélation histopathologique des micro-infarctus et microsaaignements [24], (d) l'impact de l'intégrité microstructurale sur la récupération fonctionnelle [18], et (e) les essais thérapeutiques ciblant la fonction microvasculaire [22]. Ce virage reflète une transition d'une approche descriptive vers une médecine de précision intégrant imagerie avancée, biomarqueurs sanguins et interventions thérapeutiques ciblées.

Antithrombotiques et risque hémorragique : La gestion des traitements antithrombotiques chez les patients présentant des CMB reste controversée. La présence de microsaaignements et macrosaignements devrait-elle contre-indiquer ces thérapies ? Le bénéfice anti-ischémique versus le risque hémorragique reste insuffisamment quantifié [20,6,1].

Mécanismes pathogéniques des WMH : Le débat persiste entre l'hypothèse hémodynamique (ischémie par hypoperfusion) [8,13] et l'hypothèse de dysfonction de la barrière hémato-encéphalique (facteurs génétiques) [23]. La relation causale reste incertaine : les WMH causent-elles l'hypoperfusion ou en résultent-elles ? L'étude longitudinale de van de Ven et al. suggère que les WMH précèdent le déclin du flux cérébral plutôt que l'inverse [13], mais cette question reste ouverte.

Phénotypage des hémorragies mixtes : La classification dichotomique angiopathie amyloïde/vasculopathie hypertensive basée sur la topographie des CMB est remise en question par l'existence de patients présentant des hémorragies mixtes, dont le phénotypage SVD sous-jacent reste complexe [28,24].

Lacunes identifiées : Il manque des études longitudinales de grande envergure validant les biomarqueurs plasmatiques (NfL, GFAP) au-delà du CADASIL dans la SVD sporadique [21]. Les essais thérapeutiques ciblant spécifiquement la fonction microvasculaire restent rares et préliminaires [22]. L'impact des marqueurs SVD sur les jeunes patients ICH est documenté mais insuffisamment étudié en termes de trajectoire à long terme [26]. Enfin, la valeur ajoutée de l'IRM avancée (DTI, mesures de perfusion) par rapport aux marqueurs conventionnels pour la prédiction clinique nécessite une validation prospective [18,13,27].

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

- ★ **Hemorrhage Burden Predicts Recurrent Intracerebral Hemorrhage After Lobar Hemorrhage** — Stroke (2004) 504 [DOI](#)
- ★ **Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm** — British Journal of Anaesthesia (2012) 342 [DOI](#)
- ★ **Prevalence and Correlates of Silent Cerebral Infarcts in the Framingham Offspring Study** — Stroke (2008) 323 [DOI](#)
- ★ **Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomised, double-blind, pilot study** — The Lancet Neurology (2008) 262 [DOI](#)
- ★ **Skin biopsy immunostaining with a Notch3 monoclonal antibody for CADASIL diagnosis** — The Lancet (2001) 250 [DOI](#)
- ★ **Brain hemorrhage recurrence, small vessel disease type, and cerebral microbleeds** — Neurology (2017) 248 [DOI](#)
- ★ **White matter lesions, cognition, and recurrent hemorrhage in lobar intracerebral hemorrhage** — Neurology (2004) 247 [DOI](#)
- ★ **Cerebral vasomotor reactivity and cerebral white matter lesions in the elderly** — Neurology (1999) 209 [DOI](#)
- ★ **Perihematomal Edema After Spontaneous Intracerebral Hemorrhage** — Stroke (2019) 158 [DOI](#)
- ★ **The spatial distribution of MR imaging abnormalities in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy and their relationship to age and clinical features.** — PubMed (2006) 138

11. ☆ S-100B and NSE: markers of initial impact of subarachnoid haemorrhage and their relation to vasospasm and outcome — *Journal of Clinical Neuroscience* (2006) 102 [DOI](#)
12. ★ Neuroimaging Correlates of Cerebral Microbleeds — *Stroke* (2017) 85 [DOI](#)
13. ★ Longitudinal Relationship Between Cerebral Small-Vessel Disease and Cerebral Blood Flow — *Stroke* (2015) 84 [DOI](#)
14. ★ Perivascular Spaces Are Associated with Atherosclerosis: An Insight from the Northern Manhattan Study — *American Journal of Neuroradiology* (2013) 83 [DOI](#)
15. ☆ Evaluation of diagnostic NOTCH3 immunostaining in CADASIL — *Acta Neuropathologica* (2003) 70 [DOI](#)
16. ☆ Cerebral Hemodynamic and Metabolic Effects of Remote Ischemic Preconditioning in Patients with Subarachnoid Hemorrhage — *Acta neurochirurgica. Supplementum* (2012) 68 [DOI](#)
17. ☆ Management of intracerebral hemorrhage — *Handbook of clinical neurology* (2017) 67 [DOI](#)
18. ★ Integrity of normal-appearing white matter and functional outcomes after acute ischemic stroke — *Neurology* (2017) 56 [DOI](#)
19. ☆ Cerebral hemorrhages in CADASIL: Report of four cases and a brief review — *Journal of the Neurological Sciences* (2013) 45 [DOI](#)
20. ☆ Cerebral Microbleeds and Macrobleeds: Should They Influence Our Recommendations for Antithrombotic Therapies? — *Current Cardiology Reports* (2013) 38 [DOI](#)
21. ★ Plasma neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein predict stroke in CADASIL — *Journal of Neuroinflammation* (2020) 35 [DOI](#)
22. ☆ Effect of blood pressure-lowering agents on microvascular function in people with small vessel diseases (TREAT-SVDs): a multicentre, open-label, randomised, crossover trial — *The Lancet Neurology* (2023) 35 [DOI](#)
23. ★ Leukoaraiosis is associated with genes regulating blood-brain barrier homeostasis in ischaemic stroke patients — *European Journal of Neurology* (2010) 22 [DOI](#)
24. ☆ Histopathology of Cerebral Microinfarcts and Microbleeds in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage — *Translational Stroke Research* (2022) 22 [DOI](#)
25. ☆ Remote Ischemic Pre-conditioning in Subarachnoid Hemorrhage: A Prospective Pilot Trial — *Neurocritical Care* (2020) 18 [DOI](#)
26. ★ MRI Assessment of Cerebral Small Vessel Disease in Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage — *Yonsei Medical Journal* (2019) 14 [DOI](#)
27. ☆ Characteristics of Cerebral Hemodynamics in Patients with Ischemic Leukoaraiosis and New Ultrasound Indices of Ischemic Leukoaraiosis — *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* (2016) 11 [DOI](#)
28. ☆ MRI phenotyping of underlying cerebral small vessel disease in mixed hemorrhage patients — *Journal of the Neurological Sciences* (2020) 11 [DOI](#)
29. ☆ [Ref: W1965643593]

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 – MÉCANISMES NEUROVASCULAIRES

1366 articles · 16 fronts · 71253 connexions

Front 1 — 299 articles

>Barrière Hémato-Encéphalique et Neuroinflammation Vasculaire

Ce front de recherche adopte des approches méthodologiques intégratives combinant neuroimagerie avancée, biomarqueurs cérébrovasculaires, et modèles cellulaires pour étudier les interactions entre dysfonction endothéliale, neuroinflammation et dégénérescence. Les chercheurs utilisent des analyses multi-échelles allant des mécanismes moléculaires aux études épidémiologiques longitudinales.

Les résultats récents révèlent que la dysfonction de la barrière hémato-encéphalique constitue un mécanisme précoce et central dans les maladies neurodégénératives. L'accumulation d'amyloïde- β et la pathologie tau sont étroitement liées aux lésions microvasculaires cérébrales. Les astrocytes réactifs émergent comme acteurs clés dans la neuroinflammation, orchestrant les réponses inflammatoires et la progression pathologique. Les facteurs de risque vasculaires (diabète, traumatismes crâniens) accélèrent ces processus via des voies neuroinflammatoires communes.

Ce front se distingue par son approche holistique intégrant les dimensions vasculaire, inflammatoire et neurodégénérative, dépassant les modèles traditionnels centrés uniquement sur les protéines pathologiques. Cette perspective systémique ouvre de nouvelles pistes thérapeutiques ciblant simultanément la protection vasculaire et la modulation inflammatoire.

Front 2 — 281 articles

>Mécanismes vasculo-inflammatoires des leucoaraioses cérébrales

Ce front de recherche combine neuroimagerie avancée, modèles animaux et analyses post-mortem pour élucider les mécanismes pathophysiologiques des hypersignaux de la substance blanche. Les approches dominantes incluent l'IRM multimodale avec mesures de "free water", l'imagerie DTI, les biomarqueurs inflammatoires circulants (CRP, cytokines), et les modèles murins d'hypertension reproduisant les lésions de petits vaisseaux.

Les résultats récents révèlent que l'obésité viscérale contribue spécifiquement aux hypersignaux profonds via l'inflammation, indépendamment de l'hypertension. Les études établissent des liens mécanistiques entre neuroinflammation, dysfonction endothéliale et "inflammaging" dans la genèse des lésions. L'association entre fibrillation atriale et démence, indépendante des AVC cliniques, émerge comme mécanisme vasculaire distinct.

Ce front se distingue par son approche intégrative reliant facteurs vasculaires systémiques (diabète, hypertension, obésité) aux processus neuro-inflammatoires locaux. Il dépasse la description morphologique des lésions pour identifier les cascades moléculaires impliquées, ouvrant vers des cibles thérapeutiques anti-inflammatoires spécifiques pour prévenir le déclin cognitif vasculaire.

Front 3 — 215 articles

>Neuroinflammation et Dysfonction Vasculaire dans le Déclin Cognitif

Ce front de recherche combine neuroimagerie avancée, modèles animaux de perfusion cérébrale chronique, et analyses multi-omiques pour caractériser les mécanismes inflammatoires dans les maladies des petits vaisseaux cérébraux. Les approches dominantes incluent l'imagerie DTI/fMRI pour quantifier l'intégrité de la substance blanche, les modèles murins d'hypoperfusion chronique, et l'analyse des biomarqueurs inflammatoires circulants.

Les résultats récents établissent l'hypoperfusion cérébrale chronique comme mécanisme central reliant hypertension, dysfonction de la barrière hémato-encéphalique et déclin cognitif. L'activation des inflammasomes et la neuroinflammation émergent comme médiateurs critiques entre lésions vasculaires et neurodégénérescence. Les études démontrent que la dysfonction endothéliale précède et prédit les troubles cognitifs vasculaires, révélant des cibles thérapeutiques précoces.

Ce front se distingue par son approche intégrative mécanistique, dépassant la description phénotypique pour identifier les voies inflammatoires spécifiques (NLRP3, métalloprotéinases matricielles) comme liens causaux entre pathologie vasculaire et cognitive. L'accent sur la translation clinique, particulièrement dans l'hypertension et le vieillissement, positionne cette recherche pour des interventions préventives ciblées.

Front 4 — 201 articles

>Barrière Hémato-Encéphalique et Neuroinflammation dans la Neurodégénérescence

Ce front de recherche mobilise des approches méthodologiques convergentes combinant neuroimagerie avancée (IRM de perfusion, échographie focalisée), biomarqueurs de perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE), et analyses moléculaires des protéines de jonctions serrées. Les études intègrent également des modèles de neuroinflammation via les NADPH oxydases et l'évaluation de la microcirculation cérébrale.

Les résultats récents établissent que la rupture de la BHE constitue un événement précoce dans le vieillissement normal et les maladies neurodégénératives, précédant l'accumulation des protéines pathologiques. L'hypoperfusion cérébrale émerge comme facteur de risque démentiels, tandis que la perte sélective des protéines de jonctions serrées caractérise la progression d'Alzheimer. Des approches thérapeutiques innovantes d'ouverture contrôlée de la BHE montrent une faisabilité clinique.

Ce front se distingue par sa vision intégrative repositionnant la dysfonction vasculaire comme mécanisme primaire plutôt que secondaire de la neurodégénérescence. L'accent sur la neuroinflammation et le stress oxydatif comme médiateurs entre dysfonction endothéliale et déclin cognitif ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques précoces, dépassant les approches traditionnelles ciblant uniquement les agrégats protéiques.

Front 5 — 137 articles

>Dysfonction de la barrière hémato-encéphalique dans l'angiopathie amyloïde cérébrale

Ce front de recherche combine neuroimagerie avancée (IRM haute résolution, imagerie des espaces périvasculaires), modèles murins transgéniques de l'angiopathie amyloïde cérébrale (CAA), et analyses génomiques pour élucider les mécanismes physiopathologiques. Les approches incluent l'étude des biomarqueurs inflammatoires, l'imagerie de la clairance du liquide interstitiel, et l'analyse des anomalies radiologiques liées à l'amyloïde (ARIA).

Les découvertes récentes révèlent que les macrophages dérivés de migrasomes activent la cascade du complément, compromettant l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique dans la CAA. L'identification de variants génomiques associés au fardeau des espaces périvasculaires dévoile des mécanismes précoces de la maladie des petits vaisseaux. L'altération du système glymphatique émerge comme mécanisme central dans l'accumulation d'amyloïde- β et le développement des hyperintensités de la substance blanche.

Ce qui distingue ce front est l'intégration de l'unité neurovasculaire comme carrefour anatomique entre les systèmes immunitaire, vasculaire et nerveux, déplaçant le paradigme vers une approche systémique de la neuroinflammation et ouvrant des perspectives thérapeutiques ciblant spécifiquement la dysfonction endothéliale.

Front 6 — 92 articles

>Neuroinflammation et dysfonctions cérébrales post-infectieuses

Ce front de recherche se concentre sur les mécanismes neuroinflammatoires communs aux dysfonctions cérébrales induites par diverses conditions infectieuses et inflammatoires systémiques. Les approches méthodologiques dominantes combinent études prospectives longitudinales, analyses de biomarqueurs neuroinflammatoires, imagerie cérébrale multimodale, et investigations neuropathologiques post-mortem.

Les résultats récents révèlent des voies pathophysiologiques partagées entre COVID-19, sepsis, et autres conditions neuro-inflammatoires, impliquant la disruption de la barrière hémato-encéphalique, l'activation microgliale, et la neuroinflammation persistante. Les études démontrent que ces processus conduisent à des altérations cognitives durables, particulièrement chez les populations vulnérables comme les personnes âgées. L'identification de signatures immunitaires périphériques et de biomarqueurs prédictifs des complications neurologiques constitue une avancée majeure.

Ce front se distingue par son approche transversale unifiant différentes pathologies sous un paradigme neuroinflammatoire commun, et par l'urgence clinique générée par la pandémie COVID-19. Il établit des ponts conceptuels entre conditions aiguës (encéphalopathie septique, neuro-COVID) et chroniques (fatigue post-infectieuse, troubles neurocognitifs), ouvrant des perspectives thérapeutiques anti-inflammatoires ciblées.

Front 7 — 29 articles

>Neuroinflammation et dysfonction vasculaire dans les troubles neuropsychiatriques

Ce front de recherche utilise principalement des approches translationnelles combinant neuroimagerie multimodale, analyses post-mortem, études de cohortes prospectives et modèles animaux. Les méthodes incluent l'imagerie des hyperintensités de substance blanche, l'analyse des biomarqueurs inflammatoires, et l'évaluation de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique via des marqueurs comme ICAM-1.

Les résultats récents révèlent que la neuroinflammation constitue un mécanisme central liant les maladies des petits vaisseaux cérébraux aux troubles psychiatriques tardifs, particulièrement la dépression vasculaire. Les études démontrent que les hyperintensités de substance blanche prédisent le développement de symptômes dépressifs, tandis que les marqueurs inflammatoires comme les pièges extracellulaires neutrophiles (NETs) jouent un rôle pathogène crucial dans la dysfonction endothéliale.

Ce front se distingue par son approche intégrative des mécanismes neuroinflammation-vasculaire, dépassant les classifications nosographiques traditionnelles pour identifier des voies pathophysiologiques communes. Il met l'accent sur les interactions bidirectionnelles entre inflammation systémique et cérébrale, ouvrant des perspectives thérapeutiques via le repositionnement de médicaments comme les statines pour leurs propriétés neuroprotectrices anti-inflammatoires.

Front 8 — 25 articles

>Neuroinflammation et Atteinte de la Barrière Hémato-Encéphalique

Ce front de recherche combine l'imagerie multimodale (IRM, OCT, angiographie OCT) avec l'analyse des biomarqueurs inflammatoires pour caractériser les mécanismes neuroinflammation-dépendants dans diverses pathologies. Les approches méthodologiques privilégient la randomisation mendélienne pour établir les liens causaux et l'imagerie avancée de la paroi vasculaire pour visualiser l'atteinte de la barrière hémato-encéphalique.

Les résultats récents révèlent que l'inflammation systémique dans le lupus, la prééclampsie et la migraine converge vers des mécanismes communs d'atteinte de la barrière hémato-encéphalique, générant des hypersignaux de substance blanche similaires. La rétine émerge comme biomarqueur précoce accessible de l'atteinte neurovasculaire. Les études établissent des liens causaux entre les désordres hypertensifs de la grossesse et la réduction ultérieure du volume cérébral.

Ce qui distingue ce front est son approche transnosologique : plutôt que d'étudier chaque pathologie isolément, il identifie les voies inflammatoires partagées conduisant à la dysfonction endothéliale cérébrale. Cette convergence conceptuelle ouvre la voie à des stratégies thérapeutiques communes ciblant la neuroinflammation, indépendamment de la pathologie initiale.

Front 9 — 16 articles

>Axe Réno-Cérébral et Déclin Cognitif

Ce front de recherche examine les mécanismes bidirectionnels reliant la maladie rénale chronique (MRC) au dysfonctionnement cognitif, révélant un axe réno-cérébral critique. Les approches méthodologiques combinent l'imagerie cérébrale structurelle et fonctionnelle, l'analyse multiomique des biomarqueurs, et les études épidémiologiques longitudinales pour caractériser les altérations neurocognitives à différents stades de la MRC.

Les résultats récents établissent que le déclin cognitif apparaît précocement (eGFR <75 mL/min/1.73m²) avec atrophie hippocampique, impliquant des toxines urémiques, l'inflammation systémique, et les perturbations phospho-calciques comme médiateurs pathophysiologiques. Les patients hémodialysés présentent des mécanismes âge-spécifiques de détérioration cognitive, tandis que l'hypertension intensive pourrait réduire le fardeau démentiel.

Ce front se distingue par son approche systémique intégrant néphrologie et neurosciences, révélant des vulnérabilités vasculaires partagées entre rein et cerveau. L'identification de biomarqueurs lipidiques et inflammatoires ouvre des perspectives thérapeutiques ciblées, incluant l'exercice physique et les interventions multimodales pour prévenir la fragilité cognitive chez les patients MRC.

Front 10 — 12 articles

>Neurotoxicité radio-induite et imagerie cognitive

Ce front de recherche se concentre sur les approches méthodologiques combinant neuroimagerie avancée (IRM, morphométrie basée sur la déformation, techniques de susceptibilité magnétique) et évaluations cognitives longitudinales pour caractériser les mécanismes de neurotoxicité liés aux traitements oncologiques. Les études intègrent des modèles animaux et des cohortes cliniques pour documenter l'évolution temporelle des lésions cérébrales.

Les résultats récents révèlent que les dommages à la substance blanche, l'inflammation cérébrale et la dysfonction de la barrière hémato-encéphalique constituent les mécanismes centraux du déclin cognitif radio-induit. L'imagerie permet désormais de distinguer la nécrose radique de la récurrence tumorale et d'identifier des biomarqueurs précoces du "brain fog". Les recherches montrent une vulnérabilité particulière des patients pédiatriques et développent des stratégies d'atténuation des dommages.

Ce front se distingue par son approche translationnelle intégrant oncologie et neurosciences cognitives, son focus sur les biomarqueurs d'imagerie pour le diagnostic différentiel, et l'extension des préoccupations aux expositions spatiales, reflétant l'urgence d'optimiser les protocoles thérapeutiques pour préserver la qualité de vie des survivants du cancer.

Front 11 — 7 articles

>Neuroinflammation Induite par la Pollution Atmosphérique Pédiatrique

Ce front de recherche émergeant utilise principalement des approches épidémiologiques transversales comparant des populations d'enfants urbains exposés à différents niveaux de pollution atmosphérique, combinées à des analyses neurobiologiques (imagerie cérébrale, biomarqueurs inflammatoires) et des évaluations cognitives standardisées.

Les résultats récents révèlent que l'exposition aux particules fines (PM) chez l'enfant provoque une rupture précoce de la barrière hémato-encéphalique, déclenchant une neuroinflammation systémique. Cette cascade inflammatoire s'accompagne d'anomalies structurelles cérébrales détectables par imagerie, de déficits cognitifs subtils mais mesurables, et de l'expression précoce de marqueurs pathologiques associés aux maladies d'Alzheimer et de Parkinson. L'élévation de l'endothéline-1 plasmatique émerge comme biomarqueur clé de dysfonction endothéliale.

Ce front se distingue par son focus spécifique sur les populations pédiatriques urbaines et sa démonstration que les processus neurodégénératifs commencent dès l'enfance lors d'expositions environnementales chroniques. L'approche interventionnelle prometteuse avec les flavonoïdes (cacao) suggère des stratégies neuroprotectrices préventives, ouvrant une perspective thérapeutique nutritionnelle pour contrer les effets délétères de la pollution sur le développement cérébral.

Front 12 — 3 articles

>Valorphin-NR4As Mitochondrial Protection Against White Matter

Ce front de recherche explore une approche moléculaire spécifique centrée sur le peptide valorphin et la voie NR4As pour protéger contre les hyperintensités de la substance blanche (WMH). L'approche méthodologique dominante combine l'analyse des déficiences en acides aminés essentiels (thréonine, tryptophane, glutamate, leucine) avec l'étude des dysfonctionnements mitochondriaux via OPA1 et la déficience en CoQ10.

Les résultats clés révèlent que la valorphin (VV-hemorphin-5) active les voies NR4As et OPA1, stimulant la synthèse d'oxytocine et Nrf2 pour protéger les fonctions mitochondriales. L'élévation de la protéine gliale fibrillaire acide (GFAP) plasmatique corrèle avec la sévérité de l'AVC selon l'échelle NIHSS, suggérant un biomarqueur potentiel des dommages cérébraux.

Ce qui distingue ce front est son focus sur un mécanisme moléculaire très spécifique (valorphin-DPP4-NR4As) plutôt que sur les approches traditionnelles d'étude de la barrière hémato-encéphalique. Cette recherche propose une intervention ciblée au niveau mitochondrial pour prévenir les WMH, représentant une approche thérapeutique émergente dans les maladies des petits vaisseaux cérébraux.

Front 13 — 3 articles

>Maladie de Fabry et Manifestations Neurologiques

Ce front de recherche combine approches cliniques observationnelles et revues narratives pour caractériser les manifestations neurologiques de la maladie de Fabry. Les méthodologies privilégient l'analyse descriptive des phénotypes cliniques, l'investigation épidémiologique dans des populations spécifiques, et la synthèse des connaissances expertes pour guider la pratique clinique.

Les résultats récents documentent l'étendue des atteintes du système nerveux central dans cette maladie lysosomale, depuis les altérations macroscopiques cérébrales jusqu'aux dysfonctionnements synaptiques. L'accumulation de globotriaosylceramide (Gb3) et de lyso-Gb3 est identifiée comme mécanisme central des manifestations neurologiques. Les études révèlent également des associations significatives entre la maladie et l'insuffisance rénale chronique, soulignant l'approche multisystémique nécessaire.

Ce front se distingue par son focus sur une maladie rare monogénique comme modèle d'étude des dysfonctionnements de la barrière hémato-encéphalique et de la neuroinflammation. Contrairement aux approches générales sur les maladies des petits vaisseaux cérébraux, cette recherche offre un cadre mécanistique précis via l'accumulation lysosomale, permettant de mieux comprendre les liens entre dysfonction endothéliale, hyperintensités de substance blanche et processus neurodégénératifs.

Front 14 — 2 articles

>Encéphalopathie hépatique et dysfonctions neurovasculaires multifactorielles

Ce front de recherche examine les mécanismes pathophysiologiques complexes de l'encéphalopathie hépatique, particulièrement les interactions entre hyperammoniémie, barrière hémato-encéphalique et neuroinflammation. Les approches méthodologiques dominantes combinent l'analyse des biomarqueurs neurologiques, l'imagerie cérébrale pour détecter les changements de substance blanche, et l'étude des cascades inflammatoires systémiques.

Les résultats récents révèlent que l'encéphalopathie hépatique implique des mécanismes multifactoriels dépassant la simple toxicité ammoniacque. Les chercheurs identifient des altérations de la barrière hémato-encéphalique, des modifications microvasculaires cérébrales similaires aux hyperintensités de substance blanche, et une neuroinflammation secondaire au dysfonctionnement endothélial.

Ce qui distingue ce front est l'approche intégrative reliant pathologie hépatique et complications neurovasculaires. Contrairement aux études focalisées sur un seul mécanisme, cette recherche explore les interconnexions entre métabolisme hépatique défaillant, intégrité vasculaire cérébrale et réponse inflammatoire. Cette perspective ouvre des pistes thérapeutiques ciblant simultanément la neuroprotection et la restauration de l'intégrité neurovasculaire, repositionnant l'encéphalopathie hépatique comme modèle d'étude des maladies des petits vaisseaux cérébraux.

Front 15 — 2 articles

>Neuroimagerie des Pathologies CNS Infiltratives

Ce front de recherche se concentre sur l'identification et la caractérisation des pathologies du système nerveux central qui perturbent la barrière hémato-encéphalique par des processus infiltratifs. Les approches méthodologiques dominantes combinent l'imagerie multimodale avancée (IRM conventionnelle et fonctionnelle, spectroscopie) avec l'analyse histopathologique pour distinguer les différentes étiologies inflammatoires et néoplasiques.

Les résultats récents soulignent l'importance cruciale des corrélations radio-pathologiques pour différencier les lymphomes primitifs du SNC des infections opportunistes comme la toxoplasmose. Les chercheurs ont identifié des patterns d'imagerie spécifiques liés au statut immunitaire du patient, particulièrement chez les immunodéprimés où ces pathologies se chevauchent cliniquement.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative reliant dysfonction endothéliale, neuroinflammation et altérations de la substance blanche dans un contexte diagnostique pratique. Contrairement aux études focalisées sur la pathophysiologie pure des small vessel disease, ce cluster privilégie l'application clinique immédiate, développant des critères d'imagerie différentielle pour optimiser la prise en charge thérapeutique précoce de ces pathologies CNS complexes.

Front 16 — 2 articles

>Prémuation FMR1 et Pathologies Neurovasculaires Associées

Ce front de recherche émerge des recommandations consensuelles de la 5e Conférence Internationale sur la Prémuation FMR1, révélant des liens inattendus entre les mécanismes moléculaires de cette condition génétique et les pathologies cérébrovasculaires.

L'approche méthodologique dominante repose sur l'analyse translationnelle des mécanismes moléculaires impliquant l'expansion des répétitions CGG (55-200) dans le gène FMR1 et l'augmentation des niveaux d'ARNm FMR1. Les chercheurs utilisent des approches multi-omiques pour comprendre comment ces altérations génétiques conduisent aux manifestations cliniques.

Les résultats récents établissent des connections entre la toxicité de l'ARN FMR1 et les dysfonctionnements endothéliaux caractéristiques des maladies des petits vaisseaux cérébraux. La surexpression d'ARNm FMR1 semble déclencher des cascades neuroinflammatoires affectant l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique.

Ce qui distingue ce front est sa capacité à relier une pathologie génétique rare (prémuation du X fragile) aux mécanismes généraux des hyperintensités de substance blanche et de la maladie cérébrovasculaire. Cette convergence ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques et diagnostiques pour comprendre les mécanismes communs de neuroinflammation et de dysfonction endothéliale dans diverses pathologies cérébrales.

AXE 2 — ÉPIDÉMIOLOGIE & FACTEURS DE RISQUE

1992 articles · 14 fronts · 68796 connexions

Front 1 — 472 articles

>Prévention de la démence vasculaire multifactorielle

Ce front de recherche s'appuie sur des approches méthodologiques convergentes : méta-analyses systématiques de cohortes longitudinales massives (comme UK Biobank avec 100 000 participants), analyses épidémiologiques globales (Global Burden of Disease), et commissions d'experts internationales synthétisant les preuves. Les études privilégient les mesures objectives des facteurs de risque et l'ajustement pour multiples confondants.

Les résultats récents confirment l'approche préventive multifactorielle de la démence vasculaire. Les rapports Lancet 2020 et 2024 identifient des facteurs de risque modifiables tout au long de la vie : hypertension, diabète, inactivité physique, perte auditive liée à l'âge, et facteurs psychosociaux. Les méta-analyses démontrent des associations dose-réponse entre activité physique et protection cognitive, ainsi qu'entre facteurs vasculaires et déclin cognitif.

Ce qui distingue ce front est son passage d'une recherche étiologique vers une science translationnelle de la prévention. L'intégration des déterminants sociaux de la santé, des différences de genre, et du stress chronique dans les modèles causaux marque une approche holistique. La focalisation sur les interventions préventives population-based reflète l'urgence face au vieillissement démographique global.

Front 2 — 342 articles

>Vascular-Cognitive Interface in Brain Aging

Ce front de recherche se caractérise par une approche transdisciplinaire intégrant neuroimagerie multimodale, études épidémiologiques longitudinales et analyses neuropathologiques. Les méthodologies dominantes incluent l'IRM pour quantifier les hyperintensités de substance blanche, les scores composites de maladie des petits vaisseaux cérébraux, et le suivi prospectif de cohortes sur plusieurs décennies.

Les résultats récents révèlent que l'exposition aux facteurs de risque vasculaires à la quarantaine (hypertension, diabète) accélère le vieillissement cérébral structurel et le déclin cognitif une décennie plus tard. Les hyperintensités de substance blanche émergent comme prédicteurs robustes d'AVC, démence et mortalité. Les mécanismes vasculo-neuronaux impliquent la dysfonction de l'autorégulation cérébrale, l'altération endothéliale et le découplage neurovasculaire.

Ce front se distingue par son approche "vie entière" du risque cognitif, dépassant la dichotomie traditionnelle démence vasculaire/Alzheimer pour conceptualiser un continuum vascul-cognitif. L'accent sur la maladie des petits vaisseaux comme entité dynamique globale et l'identification de fenêtres thérapeutiques précoces marquent une évolution vers la prévention personnalisée du déclin cognitif.

Front 3 — 246 articles

>Stress oxydatif et inflammation dans le vieillissement pathologique

Ce front de recherche privilégie les approches épidémiologiques longitudinales et les méta-analyses pour étudier les mécanismes sous-jacents du vieillissement cognitif. Les méthodes intègrent l'analyse des biomarqueurs inflammatoires, le stress oxydatif, et les évaluations multi-domaines incluant les comorbidités. L'accent est mis sur les grandes cohortes populationnelles et les revues systématiques Cochrane pour établir les preuves thérapeutiques.

Les résultats récents révèlent que le déséquilibre entre espèces réactives de l'oxygène (RONS) et défenses antioxydantes constitue un mécanisme central du déclin cognitif. La dérégulation des cytokines inflammatoires émerge comme marqueur du vieillissement pathologique, particulièrement dans la démence vasculaire. L'exercice physique montre des effets protecteurs significatifs contre la mortalité cardiovasculaire, bien que l'impact sur la mortalité totale reste débattu.

Ce qui distingue ce front est son approche mécanistique intégrée, combinant inflammation systémique, stress oxydatif et multimorbidité. Contrairement aux recherches antérieures focalisées sur des facteurs isolés, cette approche considère les interactions complexes entre vieillissement, inflammation et déclin cognitif, ouvrant vers des stratégies thérapeutiques multi-cibles.

Front 4 — 221 articles

>Prévention cardiovasculaire intégrée et démence vasculaire

Ce front de recherche se caractérise par une approche méthodologique basée sur des **guidelines multidisciplinaires** et des **méta-analyses d'essais cliniques randomisés**. Les études adoptent une perspective intégrative combinant recommandations cliniques standardisées, analyses épidémiologiques longitudinales et évaluations multifactorielles des risques cardiovasculaires et cognitifs.

Les **résultats récents clés** incluent l'établissement de liens directs entre contrôle tensionnel optimal et prévention du déclin cognitif, la reconnaissance officielle du concept "cardiovascular-kidney-metabolic health" comme paradigme unifié, et l'identification de la rigidité artérielle comme biomarqueur prédictif de démence vasculaire. Les nouvelles guidelines intègrent systématiquement les objectifs neuroprotecteurs dans la prise en charge de l'hypertension et du diabète.

Ce front se **distingue** par sa transition d'une approche cloisonnée vers une médecine préventive holistique. Contrairement aux recherches antérieures focalisées sur des facteurs isolés, cette approche reconnaît l'interdépendance des systèmes cardiovasculaire, rénal, métabolique et neurologique. L'innovation réside dans l'élaboration de stratégies préventives "lifecourse" ciblant simultanément la santé vasculaire et cognitive dès le diagnostic d'hypertension ou diabète.

Front 5 — 206 articles

>Intégration Neurovasculaire et Déclin Cognitif

Ce front de recherche emploie principalement des approches épidémiologiques longitudinales avec composantes clinico-pathologiques, comme illustré par le Rush Memory and Aging Project. Les méthodes combinent évaluations cognitives standardisées, neuroimagerie (microsaignements cérébraux), et analyses de trajectoires développementales sur de longues périodes de suivi.

Les résultats récents révèlent l'importance cruciale des facteurs vasculaires dans le déclin cognitif : les microsaignements cérébraux prédisent la démence, les symptômes dépressifs suivent des trajectoires spécifiques associées au risque démentiel, et la sédentarité émerge comme facteur de risque modifiable. L'étude révèle également des disparités importantes selon le sexe (MCI plus fréquent chez les hommes) et l'ethnicité (risque accru chez les Afro-Américains et Hispaniques).

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative liant santé cardiovasculaire et cérébrale, reconnaissant que les facteurs de risque vasculaires (hypertension, diabète) et les conditions post-AVC constituent un continuum avec les processus neurodégénératifs. Cette perspective "brain health" de l'American Heart Association marque un changement paradigmatique vers une compréhension unifiée du vieillissement cognitif, dépassant la dichotomie traditionnelle entre démences vasculaires et neurodégénératives.

Front 6 — 142 articles

>Prévention nutritionnelle du déclin cognitif vasculaire

Ce front de recherche se caractérise par des approches méthodologiques diversifiées combinant grandes études de cohorte prospectives (comme PREDIMED), analyses épidémiologiques globales, et recherches mécanistiques sur les voies métaboliques. Les chercheurs utilisent des biomarqueurs spécifiques (homocystéine, vitamine B12) et explorent les interactions microbiote-cerveau pour comprendre les liens entre nutrition et cognition.

Les résultats récents révèlent que les composés bioactifs alimentaires (polyphénols, acides gras oméga-3, pterostilbène) exercent des effets neuroprotecteurs principalement via la modulation de l'inflammation et du stress oxydatif plutôt que par des mécanismes antioxydants directs. Le régime méditerranéen montre des bénéfices prouvés, tandis que l'axe microbiote-intestin-cerveau émerge comme voie thérapeutique prometteuse.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative combinant prévention nutritionnelle et compréhension des mécanismes physiopathologiques du déclin cognitif vasculaire. L'accent mis sur les interventions préventives accessibles (alimentation, supplémentation vitaminique) plutôt que sur les traitements curatifs traduit une évolution paradigmatique vers la médecine préventive personnalisée en neurologie vasculaire.

Front 7 — 131 articles

>Mécanismes métaboliques de la démence vasculaire

Ce front de recherche privilégie des approches méthodologiques intégratives combinant études épidémiologiques longitudinales, méta-analyses et recherche translationnelle. Les chercheurs utilisent des modèles multisystémiques pour examiner les liens entre désordres métaboliques et déclin cognitif, s'appuyant sur des biomarqueurs inflammatoires et des analyses de neuroimagerie.

Les résultats récents révèlent que le diabète de type 2 et l'obésité créent un état inflammatoire chronique via les adipokines, établissant des voies pathophysiologiques communes avec la maladie d'Alzheimer (concept de "diabète de type 3"). Les études documentent comment la résistance à l'insuline cérébrale et le syndrome métabolique accélèrent le vieillissement cognitif par des mécanismes vasculaires et neuroinflammatoires.

Ce qui distingue ce front est son approche holistique du vieillissement pathologique, considérant les comorbidités comme des facteurs interdépendants plutôt qu'isolés. L'accent sur les adipokines comme médiateurs inflammatoires représente une évolution conceptuelle majeure, passant d'une vision purement vasculaire à une compréhension métabolique-inflammatoire de la démence. Cette perspective ouvre des pistes thérapeutiques novatrices, notamment le repositionnement de médicaments antidiabétiques comme la metformine pour la neuroprotection.

Front 8 — 59 articles

>Arythmies Cardiaques et Complications Cérébrovasculaires Contemporaines

Ce front de recherche s'appuie principalement sur des **guidelines multicentriques** et des **études épidémiologiques longitudinales** de grande envergure. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'analyse de registres populationnels (comme l'étude d'Olmsted County), les consensus d'experts internationaux, et l'évaluation des tendances séculaires d'incidence.

Les **résultats récents clés** révèlent une augmentation significative de l'incidence de la fibrillation atriale, avec des projections dépassant 10 millions de cas aux États-Unis d'ici 2050. L'hémorragie intracérébrale émerge comme une complication majeure, particulièrement chez les populations asiatiques et âgées, avec un taux de mortalité de 40% à un mois. Les nouvelles directives 2023-2024 intègrent des stratégies préventives primaires et une approche personnalisée de l'anticoagulation.

Ce qui **distingue ce front** est son focus sur l'**interface cardio-neurologique** dans le contexte du vieillissement démographique. Contrairement aux approches traditionnellement séparées, ces recherches examinent les arythmies cardiaques comme facteurs de risque vasculaire cérébral, anticipant l'épidémie de démence vasculaire liée aux complications hémorragiques et thromboemboliques.

Front 9 — 36 articles

>Interaction Cerveau-Rein et Déclin Cognitif

Ce front de recherche examine les mécanismes bidirectionnels liant dysfonction rénale chronique et troubles cognitifs, particulièrement chez les personnes âgées. Les approches méthodologiques combinent études de cohortes longitudinales populationnelles, analyses de biomarqueurs sanguins liés à la démence, et investigations des complications neurologiques de l'insuffisance rénale chronique.

Les résultats récents établissent que la réduction du débit de filtration glomérulaire et l'albuminurie s'associent à un déclin cognitif accéléré et un risque accru de démence. Les recherches révèlent des mécanismes complexes impliquant dysfonction endothéliale, maladie microvasculaire, et facteurs métaboliques non-vasculaires. Paradoxalement, certaines études montrent que la fonction rénale influence les biomarqueurs sanguins de démence sans nécessairement augmenter le risque réel.

Ce front se distingue par son approche intégrative "cerveau-rein", dépassant les facteurs de risque vasculaires traditionnels pour explorer les connexions neurologiques directes de l'insuffisance rénale chronique. Cette perspective systémique ouvre de nouvelles voies thérapeutiques ciblant simultanément la santé rénale et cognitive, particulièrement pertinentes face au vieillissement démographique global.

Front 10 — 35 articles

>Pollution environnementale et déclin cognitif lié à l'âge

Ce front de recherche se distingue par son approche épidémiologique multifactorielle, utilisant principalement des études de cohorte longitudinales et des analyses case-crossover pour examiner les liens entre expositions environnementales (pollution atmosphérique, bruit) et déclin cognitif. Les méthodologies dominantes incluent l'analyse spatiale des expositions résidentielles, la modélisation des concentrations de polluants (PM2.5, NO2, CO), et l'évaluation génétique (APOE) pour identifier les populations vulnérables.

Les résultats récents révèlent des associations significatives entre l'exposition chronique aux particules fines et l'incidence de démence, avec des effets amplifiés chez les personnes présentant des maladies cardiovasculaires préexistantes. Les études démontrent que la pollution atmosphérique liée au trafic augmente particulièrement le risque de troubles cognitifs chez les adultes âgés, avec des mécanismes impliquant l'inflammation systémique et l'amyloïdogenèse.

Ce front se distingue par son intégration novatrice des facteurs environnementaux dans la recherche sur les démences vasculaires, dépassant les facteurs de risque traditionnels (hypertension, diabète, AVC) pour explorer les déterminants environnementaux modifiables. Cette approche ouvre de nouvelles perspectives préventives en santé publique pour réduire le fardeau des démences liées au vieillissement.

Front 11 — 30 articles

>Apnée du Sommeil et Déclin Cognitif Vasculaire

Ce front de recherche émergent examine les liens entre troubles du sommeil, particulièrement l'apnée obstructive du sommeil (AOS), et le déclin cognitif d'origine vasculaire chez les populations vieillissantes.

Les approches méthodologiques dominantes incluent les études de cohorte longitudinales à grande échelle (comme l'étude ARIC sur 15 ans), les méta-analyses populationnelles sur des millions de participants (cohorte de vétérans américains), et l'intégration de biomarqueurs inflammatoires avec l'imagerie cérébrale pour cartographier les mécanismes physiopathologiques.

Les résultats récents révèlent que l'AOS constitue un facteur de risque dépendant du genre, de l'âge et du temps pour la démence, avec des associations significatives avec l'accident vasculaire cérébral, les maladies cardiovasculaires et le déclin rénal. L'inflammation chronique induite par la privation de sommeil émerge comme mécanisme clé reliant les troubles respiratoires nocturnes aux dysfonctions neurocognitives.

Ce front se distingue par son approche intégrative combinant épidémiologie cardiovasculaire, neuroinflammation et médecine du sommeil. Contrairement aux recherches traditionnelles sur la démence vasculaire centrées sur l'hypertension et le diabète, ce domaine identifie les troubles du sommeil comme facteur de risque modifiable majeur, ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques préventives.

Front 12 — 19 articles

>Dépression Vasculaire et Comorbidités Physiques Tardives

Ce front de recherche examine les interconnexions bidirectionnelles entre dépression et maladies vasculaires chez les personnes âgées. Les approches méthodologiques dominantes incluent des méta-analyses parapluie, des études épidémiologiques longitudinales, et des analyses de cohortes communautaires coréennes et palestiniennes, avec un focus croissant sur l'imagerie rétinienne multimodale comme biomarqueur.

Les résultats récents révèlent que les troubles dépressifs majeurs et les maladies physiques s'influencent mutuellement, créant des cycles pathologiques complexes. L'identification du système rénine-angiotensine et de l'hydrolase époxyde soluble comme nouvelles cibles thérapeutiques ouvre des perspectives innovantes. L'aspirine montre des effets préventifs prometteurs sur la dépression tardive, tandis que l'apathie émerge comme facteur prédictif indépendant d'événements cardiovasculaires.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative combinant neurobiologie vasculaire, épidémiologie psychiatrique et innovation thérapeutique. La convergence entre biomarqueurs rétiens, mécanismes inflammatoires/métaboliques et interventions pharmacologiques préventives représente une évolution majeure vers une psychiatrie de précision pour les populations vieillissantes, dépassant les approches traditionnellement cloisonnées entre spécialités médicales.

Front 13 — 14 articles**>Évaluation économique et technologique en santé**

Ce front de recherche est dominé par les évaluations systématiques et la modélisation économique selon les standards CHEERS, appliquées à diverses interventions de santé. Les méthodologies privilégient les essais contrôlés randomisés, les méta-analyses avec évaluation de l'hétérogénéité, et les modèles décisionnels coût-efficacité utilisant le seuil QALY.

Les résultats récents montrent l'efficacité variable des interventions selon les contextes : l'auto-surveillance anticoagulante est efficace mais pas nécessairement plus coût-efficace que les cliniques spécialisées ; les interventions comportementales améliorent les connaissances sans réduire significativement les comportements à risque ; plusieurs dispositifs médicaux (attelles de cheville, pansements argentiques) offrent des alternatives coût-efficaces aux traitements standards.

Ce front se distingue par son approche méthodologique rigoureuse intégrant systématiquement l'évaluation économique aux preuves cliniques, plutôt que par un domaine pathologique spécifique. Il reflète la professionnalisation croissante de l'évaluation des technologies de santé, avec une emphase sur la standardisation des méthodes d'évaluation économique pour éclairer les décisions de politique de santé et de remboursement.

Front 14 — 12 articles**>Cohortes Longitudinales Multi-pathologies et Facteurs Vasculaires**

Ce front de recherche se caractérise par l'utilisation d'études de cohortes prospectives de grande envergure, principalement européennes (Rotterdam Study, UK Biobank, LASA Amsterdam), avec des suivis longitudinaux s'étendant sur plusieurs décennies. L'approche méthodologique dominante combine collecte multi-modale de données (cliniques, biologiques, imagerie) et analyses épidémiologiques sophistiquées pour identifier les facteurs de risque vasculaires prédictifs du déclin cognitif.

Les résultats récents révèlent des associations complexes entre marqueurs vasculaires et démence : les dysfonctions thyroïdiennes montrent des effets paradoxaux (hypothyroïdie subclinique protectrice vs hyperthyroïdie délétère), tandis que les diamètres des vaisseaux rétiens émergent comme biomarqueurs précoces du risque cardiovasculaire et de mortalité. Ces cohortes documentent également l'interconnexion entre pathologies apparemment distinctes.

Ce front se distingue par son approche holistique "life-course", examinant simultanément multiples systèmes organiques plutôt que des pathologies isolées. L'accent sur la standardisation méthodologique et les mises à jour régulières de protocoles permet une comparabilité internationale et l'identification de facteurs de risque émergents dans le continuum cardiovasculaire-cognitif.

AXE 3 — PRÉVENTION & INTERVENTIONS

115 articles · 8 fronts · 497 connexions

Front 1 — 23 articles

>Prévention Pharmacologique du Déclin Cognitif Vasculaire

Ce front de recherche se distingue par ses approches méthodologiques intégratives combinant essais cliniques randomisés, méta-analyses et études épidémiologiques longitudinales pour évaluer l'efficacité préventive des interventions pharmacologiques sur le déclin cognitif d'origine vasculaire. Les recherches adoptent des perspectives multi-domaines analysant simultanément facteurs de risque modifiables, biomarqueurs vasculaires et outcomes cognitifs.

Les résultats récents révèlent des effets neuroprotecteurs prometteurs des statines, particulièrement après traumatismes crâniens, et documentent le rôle complexe du métabolisme lipidique dans les contributions vasculaires au déclin cognitif (VCID). Les études identifient des signatures pharmacologiques spécifiques associées à une réduction de l'incidence du déclin cognitif, suggérant des bénéfices de "polypharmacies bénéfiques" ciblées.

Ce qui distingue ce front est son focus spécifique sur la prévention primaire par interventions pharmacologiques plutôt que sur les traitements curatifs traditionnels de la démence. L'approche privilégie la modulation des facteurs de risque vasculaires en amont, intégrant les mécanismes inflammatoires et métaboliques dans une perspective de médecine préventive personnalisée pour les populations à risque.

Front 2 — 20 articles

>Front de Recherche en Neuroprotection Vasculaire Intégrée

Ce front de recherche se caractérise par une approche méthodologique intégrant les essais cliniques randomisés, les méta-analyses systématiques, et les études translationnelles multi-omiques. Les chercheurs adoptent une perspective holistique combinant biomarqueurs inflammatoires, analyses du microbiome, et modélisation de la barrière hémato-encéphalique.

Les résultats récents révèlent des mécanismes interconnectés entre dysrégulation métabolique, inflammation systémique et altérations du microbiome intestinal dans la pathogenèse des accidents vasculaires cérébraux. Le conditionnement ischémique à distance émerge comme stratégie neuroprotectrice prometteuse, tandis que les thérapies redox montrent un potentiel pour contrer le stress oxydatif cardiovasculaire. L'axe rénine-angiotensine révèle des cibles thérapeutiques inattendues au niveau oculaire.

Ce front se distingue par son passage d'une approche mono-cible vers une médecine de précision intégrative. Il transcende les frontières traditionnelles entre cardiologie, neurologie et endocrinologie, proposant des interventions personnalisées basées sur les profils métaboliques et inflammatoires individuels. Cette convergence disciplinaire redéfinit la prévention des troubles cognitifs vasculaires comme un défi systémique nécessitant des stratégies thérapeutiques combinées.

Front 3 — 15 articles

>Prévention Vasculaire du Déclin Cognitif Multimodale

Ce front de recherche privilégie des approches méthodologiques intégratives combinant études épidémiologiques longitudinales, essais cliniques randomisés multicentriques, et analyses translationnelles reliant biomarqueurs, neuroimagerie et pathophysiologie. Les chercheurs adoptent des stratégies transdisciplinaires pour évaluer l'efficacité d'interventions préventives ciblant les mécanismes vasculaires du déclin cognitif.

Les résultats récents révèlent que l'hypoperfusion cérébrale chronique constitue un mécanisme clé du déclin cognitif vasculaire, distinct des lésions ischémiques aiguës. Les approches thérapeutiques "disease-modifying" émergent, combinant interventions pharmacologiques pléiotropiques et modifications du mode de vie. L'angiopathie amyloïde cérébrale sporadique est reconnue comme contributeur majeur au continuum cognitif vasculaire-dégénératif.

Ce front se distingue par son passage d'une approche purement réactive (post-AVC) vers une stratégie préventive intégrée, ciblant les facteurs de risque métaboliques et cardiovasculaires avant l'apparition des symptômes cognitifs. L'accent sur les biomarqueurs précoces et les interventions multimodales représente un changement paradigmatique vers la prévention personnalisée du déclin cognitif d'origine vasculaire.

Front 4 — 14 articles

>Prévention Cognitive Vasculaire par Interventions Lifestyle Multimodales

Ce front de recherche se caractérise par une approche méthodologique diversifiée combinant études épidémiologiques longitudinales, méta-analyses systématiques, et recherche translationnelle. Les chercheurs utilisent des modèles multifactoriels intégrant facteurs vasculaires, métaboliques et lifestyle, avec un focus croissant sur les interventions préventives en milieu de vie.

Les résultats récents soulignent l'interconnexion entre santé cardiovasculaire et cognitive, particulièrement via le syndrome métabolique comme facteur de risque modifiable. L'émergence de cibles thérapeutiques innovantes comme TLR4 et PPAR-gamma révèle de nouveaux mécanismes neuroprotecteurs. Les interventions lifestyle multimodales (activité physique, régime alimentaire, engagement cognitif) montrent des effets synergiques prometteurs, tandis que les approches phytothérapeutiques gagnent en légitimité scientifique.

Ce qui distingue ce front est l'évolution d'une approche curative vers une stratégie préventive intégrée, ciblant spécifiquement la période critique du milieu de vie. L'originalité réside dans la convergence entre recherche fondamentale sur l'inflammation/neuroprotection et applications cliniques préventives, avec une reconnaissance croissante que la démence vasculaire nécessite des stratégies distinctes de la maladie d'Alzheimer.

Front 5 — 12 articles

>Neuroprotection Nutritionnelle et Vieillessement Vasculaire Cérébral

Ce front de recherche intègre les approches nutritionnelles et les interventions ciblées pour prévenir le déclin cognitif vasculaire. Les approches méthodologiques dominantes combinent les études lipidomiques avancées, l'analyse des biomarqueurs de sénescence cellulaire, et l'évaluation clinique des agents neuroprotecteurs naturels (oméga-3, mélatonine, fisétine, ginsénosides).

Les résultats récents révèlent que les acides gras polyinsaturés à longue chaîne et la mélatonine exercent des effets synergiques antioxydants et anti-inflammatoires cruciaux pour l'homéostasie cérébrovasculaire. Les stratégies sénotherapeutiques émergent comme approche prometteuse, particulièrement la fisétine qui cible spécifiquement les cellules sénescences. L'exercice physique apparaît comme modulateur clé du vieillissement cérébrovasculaire selon une perspective géroscentifique.

Ce front se distingue par son approche intégrative combinant nutrition préventive, supplémentation ciblée et interventions lifestyle, plutôt que les thérapies pharmacologiques classiques antihypertensives ou statines. L'accent sur les mécanismes moléculaires du vieillissement cellulaire et les nutraceutiques mitochondriaux représente un paradigme émergent de médecine préventive personnalisée pour la santé cognitive vasculaire.

Front 6 — 5 articles

>Prévention Primaire et Prodromale de la Neurodégénérescence

Ce front de recherche adopte des approches méthodologiques centrées sur l'identification prospective des facteurs de risque modifiables et le développement de frameworks de dépistage multi-modaux. Les études privilégient les analyses longitudinales de cohortes pour caractériser la période prodromale et l'impact des interventions thérapeutiques chroniques sur la progression neurodégénérative.

Les résultats récents révèlent l'importance cruciale de la période prodromale dans les synucléinopathies, avec l'identification de biomarqueurs physiologiques précoces et de déficits moteurs subtils précédant le diagnostic clinique. Les recherches démontrent également le rôle protecteur potentiel de certaines thérapies chroniques chez les personnes âgées contre le risque de maladie d'Alzheimer, tout en soulignant l'intégration neurovasculaire comme mécanisme pathophysiologique sous-jacent aux troubles de la marche parkinsoniens.

Ce qui distingue ce front est son approche préventive et personnalisée, déplaçant le paradigme thérapeutique de la prise en charge symptomatique vers l'intervention précoce ciblée. L'accent sur les facteurs vasculaires et l'hétérogénéité clinique redéfinit la compréhension des syndromes parkinsoniens, ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques basées sur la modulation des risques individuels.

Front 7 — 5 articles

>Polyphénols Méditerranéens et Protection Vasculaire Cognitive

Ce front de recherche adopte une approche nutritionnelle-moléculaire combinant analyses phytochimiques, études épidémiologiques sur le régime méditerranéen, et investigations des mécanismes cellulaires. Les méthodologies dominantes incluent la caractérisation des composés bioactifs (hydroxytyrosol, oleuropéine, acide oléique), les études cliniques nutritionnelles, et l'analyse des voies de signalisation anti-inflammatoires.

Les résultats récents révèlent que les polyphénols de l'huile d'olive extra-vierge exercent des effets neuroprotecteurs multiples : inhibition de l'athérosclérose, réduction de l'inflammation vasculaire, et modulation du facteur d'activation plaquettaire (PAF). L'accent est mis sur les mécanismes antioxydants et anti-inflammatoires comme bases de la prévention du déclin cognitif vasculaire.

Ce qui distingue ce front est son approche "alicament", explorant comment des composants alimentaires spécifiques du régime méditerranéen peuvent constituer des interventions préventives naturelles contre les troubles cognitifs vasculaires. Cette perspective nutritionnelle-thérapeutique offre une alternative aux approches pharmacologiques traditionnelles, positionnant l'alimentation comme médecine préventive dans le maintien de la santé cognitive via la protection vasculaire.

Front 8 — 2 articles

>Prévention pharmacologique ciblée du déclin cognitif vasculaire

Ce front de recherche privilégie les études prospectives longitudinales pour évaluer l'efficacité préventive de thérapies spécifiques contre les récurrences vasculaires cérébrales. L'approche méthodologique dominante combine des essais cliniques contrôlés à long terme (12+ mois) avec une stratification démographique précise, particulièrement selon le sexe et l'âge.

Les résultats récents révèlent que le N-butylphthalide (NBP) réduit significativement les récurrences d'AVC ischémique et les événements vasculaires globaux, avec une efficacité optimale chez les hommes et patients jeunes. Paradoxalement, cette protection vasculaire ne se traduit pas par une amélioration des outcomes fonctionnels ou de la mortalité, suggérant une dissociation entre prévention événementielle et récupération clinique.

Ce front se distingue par son focus sur la **prévention sélective personnalisée** plutôt que sur les approches thérapeutiques généralisées. L'accent mis sur l'identification de sous-populations répondeuses spécifiques (hommes, jeunes) marque un tournant vers une médecine de précision en neurologie vasculaire, abandonnant progressivement les stratégies "one-size-fits-all" au profit d'interventions démographiquement stratifiées pour optimiser la neuroprotection préventive.

AXE 4 — BIOMARQUEURS & DIAGNOSTIC

557 articles · 5 fronts · 29048 connexions

Front 1 — 184 articles

>Biomarqueurs IRM Démence Vasculaire Maladie Petits Vaisseaux

Ce front de recherche se concentre sur l'intégration de biomarqueurs multimodaux pour comprendre la maladie cérébrovasculaire des petits vaisseaux (CSVD) et ses liens avec le déclin cognitif. Les approches méthodologiques dominantes combinent l'IRM multiparamétrique (incluant la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, les marqueurs de microstructure), les biomarqueurs sanguins (neurofilaments légers), et l'évaluation cognitive standardisée.

Les résultats récents révèlent que les taux sériques de neurofilaments légers corréleront significativement avec la charge lésionnelle CSVD visible en IRM, offrant un biomarqueur sanguin non-invasif. La standardisation des critères neuroimagerie depuis 2013 permet une meilleure caractérisation des infarctus lacunaires et microsaignements. L'importance de la dysfonction de la barrière hémato-encéphalique émerge comme mécanisme clé, particulièrement dans la transformation hémorragique post-AVC.

Ce front se distingue par son approche translationnelle intégrant modèles animaux et données cliniques humaines, sa focalisation sur les mécanismes vasculaires sous-jacents plutôt que sur les seuls critères diagnostiques, et l'identification de cibles thérapeutiques potentielles pour la prévention du déclin cognitif vasculaire.

Front 2 — 142 articles

>Démence Vasculaire et Neuroimagerie Multimodale Avancée

Ce front de recherche exploite la neuroimagerie multimodale pour caractériser les biomarqueurs de la démence vasculaire et des pathologies mixtes. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'IRM structurelle et fonctionnelle pour analyser l'efficacité des réseaux cérébraux, la tomographie par cohérence optique pour évaluer la microvascularisation rétinienne comme miroir des petits vaisseaux cérébraux, et l'analyse protéomique du LCR pour identifier les sous-types physiopathologiques.

Les résultats récents révèlent que l'efficacité des réseaux structurels prédit la conversion vers la démence dans les maladies des petits vaisseaux, et que la réserve vasculaire hippocampique corrèle avec les performances cognitives. L'imagerie rétinienne émerge comme outil de dépistage prometteur, tandis que l'analyse de classe latente identifie des sous-types cognitifs distincts avec des caractéristiques neurobiologiques spécifiques.

Ce front se distingue par sa reconnaissance de l'hétérogénéité biologique des démences et l'importance des comorbidités neuropathologiques multiples. L'intégration d'approches vasculaires non-invasives (imagerie rétinienne) avec des biomarqueurs moléculaires ouvre des perspectives pour un diagnostic précoce et personnalisé des démences mixtes, dépassant les classifications traditionnelles mono-pathologiques.

Front 3 — 136 articles

>Biomarqueurs IRM dans la démence vasculaire

Ce front de recherche se concentre sur l'identification et la validation de biomarqueurs d'imagerie par résonance magnétique pour le diagnostic et le suivi de la démence vasculaire. Les approches méthodologiques dominantes combinent des études de neuroimaging multimodale avec des analyses de cohortes longitudinales, intégrant l'imagerie structurale et fonctionnelle à l'évaluation cognitive standardisée. Les méta-analyses poolées de données individuelles de patients permettent d'identifier des patterns spécifiques de lésions cérébrovasculaires.

Les résultats récents révèlent que les infarctus lacunaires stratégiques et les microsaignements constituent des biomarqueurs prédictifs fiables du déclin cognitif post-AVC. L'imagerie de la barrière hémato-encéphalique émerge comme un marqueur précoce, tandis que les mesures de vieillissement cérébral structurel permettent une stratification pronostique. Les critères diagnostiques évoluent vers une approche dimensionnelle intégrant biomarqueurs vasculaires et neurodégénératifs.

Ce qui distingue ce front est l'accent mis sur la caractérisation précise des contributions vasculaires spécifiques au déclin cognitif, dépassant les approches purement cliniques. L'intégration de biomarqueurs systémiques (fibrillation auriculaire, diabète, troubles du sommeil) avec l'imagerie cérébrale ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques ciblées sur les mécanismes vasculaires de la démence.

Front 4 — 86 articles

>IRM multimodale dans l'angiopathie amyloïde cérébrale

Ce front de recherche se concentre sur l'utilisation de biomarqueurs IRM avancés pour caractériser les maladies des petits vaisseaux cérébraux, particulièrement l'angiopathie amyloïde cérébrale (CAA). Les approches méthodologiques dominantes incluent l'IRM multiséquence (T2*, SWI, FLAIR) pour détecter les microsaignements, lacunes, espaces périvasculaires élargis et leucoaraïose, ainsi que le développement de scores IRM composites quantifiant la charge totale de maladie des petits vaisseaux.

Les résultats clés montrent que les microsaignements cérébraux sont des marqueurs robustes du déclin cognitif et du risque démence dans la population générale. Les scores IRM intégrant multiples biomarqueurs (microsaignements, infarctus lacunaires, leucoaraïose) démontrent une validité conceptuelle prometteuse pour évaluer la sévérité globale de l'atteinte vasculaire cérébrale.

Ce front se distingue par son approche quantitative multimodale, dépassant l'analyse isolée de chaque biomarqueur pour développer des outils diagnostiques composites. L'accent sur l'angiopathie amyloïde sporadique comme modèle de maladie des petits vaisseaux représente une évolution vers des phénotypes vasculaires plus spécifiques, facilitant le développement d'interventions thérapeutiques ciblées.

Front 5 — 3 articles**>Neuroprotection par Conditionnement Ischémique à Distance**

Ce front de recherche se concentre sur l'application du conditionnement ischémique à distance (RIC) comme intervention neuroprotectrice dans les troubles neurologiques vasculaires. L'approche méthodologique dominante combine des revues systématiques évaluant l'efficacité du RIC avec des études observationnelles documentant les dommages subcliniques du système nerveux central dans l'hypertension essentielle.

Les résultats récents montrent que le RIC, utilisant des cycles contrôlés d'ischémie-reperfusion des membres, présente un potentiel neuroprotecteur prometteur démontré dans les études précliniques. Parallèlement, les recherches confirment que l'hypertension essentielle, affectant 25% de la population adulte mondiale, cause des dommages subcliniques précoces au système nerveux central détectables par neuroimagerie.

Ce qui distingue ce front est son approche préventive et thérapeutique non-invasive. Contrairement aux biomarqueurs IRM traditionnels utilisés pour le diagnostic de démence vasculaire, ce domaine explore une intervention physique simple (cycles d'ischémie contrôlée) pour prévenir ou atténuer les dommages vasculaires cérébraux. Cette approche représente un changement paradigmatique vers des stratégies neuroprotectrices accessibles, particulièrement pertinentes pour les populations à haut risque vasculaire comme les patients hypertendus.

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*