



Fibrose & Tissue Adipeux

Analyse bibliométrique multi-axes par intelligence artificielle

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

4	6,538	6 405	30
AXES DE RECHERCHE	ARTICLES-SOURCES	RÉFÉRENCES CO-CITÉES	CLUSTERS

AXE 1	Remodelage matriciel adipocytaire 2,000 articles-sources · 18 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 2000 articles · 7 clusters
AXE 2	Inflammation et dysfonction métabolique 2,085 articles-sources · 21 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 2085 articles · 7 clusters
AXE 3	Cibles anti-fibrotiques adipocytaires 764 articles-sources · 28 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 764 articles · 9 clusters
AXE 4	Biomarqueurs et phénotypage clinique 1,689 articles-sources · 18 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 1689 articles · 7 clusters

Sommaire

PRÉAMBULE

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

AXE 1 – REMODELAGE MATRICIEL ADIPOCYTAIRE

1.1	Analyse bibliométrique · 2,000 articles · 7 clusters	9
1.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster	?

AXE 2 – INFLAMMATION ET DYSFONCTION MÉTABOLIQUE

2.1	Analyse bibliométrique · 2,085 articles · 7 clusters	9
2.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster	?

AXE 3 – CIBLES ANTI-FIBROTIQUES ADIPOCYTAIRES

3.1	Analyse bibliométrique · 764 articles · 9 clusters	9
3.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster	?

AXE 4 – BIOMARQUEURS ET PHÉNOTYPAGE CLINIQUE

4.1	Analyse bibliométrique · 1,689 articles · 7 clusters	9
4.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster	?

HAL Biblio – UMAN[ia] 2026 · Fibrose & Tissu Adipeux

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

22 mars 2026

Synthèse des connaissances

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

La fibrose du tissu adipeux représente un enjeu physiopathologique majeur à l'intersection de l'obésité, du syndrome métabolique et des maladies cardiométaboliques chroniques. Ce corpus multidimensionnel, analysé selon quatre axes complémentaires (remodelage matriciel, inflammation métabolique, cibles thérapeutiques anti-fibrotiques et biomarqueurs cliniques), révèle une convergence remarquable autour du paradigme de l'adiposopathie — la dysfonction qualitative du tissu adipeux au-delà de sa simple expansion quantitative. L'accumulation de matrice extracellulaire collagénique dans le tissu adipeux, orchestrée par la voie TGF- β et amplifiée par l'inflammation macrophagique, constitue désormais un mécanisme reconnu de l'insulinorésistance et de ses complications systémiques, ouvrant des perspectives thérapeutiques ciblées mais confrontées à d'importants défis translationnels.

1. Remodelage matriciel et transition myofibroblastique dans le tissu adipeux

PREUVES SOLIDES

Preuves. La rigidité de la matrice extracellulaire adipocytaire oriente le destin des cellules souches mésenchymateuses vers des lignées non-adipogéniques, créant un cercle vicieux où la fibrose inhibe l'adipogenèse et favorise l'hypertrophie adipocytaire délétère [1]. La transition épithélio-mésenchymateuse (EMT), processus fondamental du remodelage tissulaire, participe activement à la génération de myofibroblastes producteurs de collagène dans le tissu adipeux obèse [2]. Les propriétés mécaniques de la matrice constituent un signal instructif majeur, démontrant que la mécanotransduction précède et conditionne les signaux biochimiques dans la fibrogenèse [3].

Contradictions. La distinction entre fibrose adaptative (limitant l'expansion adipocytaire excessive) et fibrose pathologique (compromettant la fonction métabolique) reste mal établie. Certains travaux suggèrent qu'un degré modéré de remodelage matriciel pourrait être protecteur dans certains dépôts adipeux, contredisant le paradigme uniformément délétère de la fibrose.

Limites. La majorité des études mécanistiques proviennent de modèles murins dont la transposition à l'humain reste incertaine. L'hétérogénéité des populations de fibroblastes/myofibroblastes adipeux et leurs origines cellulaires multiples compliquent l'identification de cibles thérapeutiques spécifiques.

2. Inflammation macrophagique et signalisation TGF- β comme moteurs fibrotiques

PREUVES SOLIDES

Preuves. L'infiltration macrophagique du tissu adipeux, démonstration princeps de la «méta-inflammation», est directement corrélée au degré de fibrose péricellulaire et à l'insulinorésistance systémique [4][5]. La voie TGF- β /Smad constitue le mécanisme effecteur central de la fibrogenèse adipocytaire, avec des cascades Smad-dépendantes et indépendantes convergeant vers l'activation transcriptionnelle des gènes du collagène [6]. L'hypoxie des adipocytes hypertrophiques amplifie ce processus en stabilisant HIF-1 α et en stimulant la production de facteurs profibrotiques [7].

Contradictions. Le phénotype exact des macrophages profibrotiques (M1 pro-inflammatoire versus M2 pro-résolutif/profibrotique) varie selon les études et les stades de l'obésité. La temporalité relative entre inflammation et

fibrose — l'une précédant ou suivant l'autre — reste débattue selon les modèles expérimentaux.

Limites. Les études interventionnelles ciblant spécifiquement la voie TGF- β dans le tissu adipeux humain sont quasi inexistantes, limitant la validation clinique des cibles identifiées précliniquement. La communication intercellulaire par vésicules extracellulaires/exosomes [8] ajoute une complexité mal maîtrisée.

3. Continuum fibrose adipocytaire – stéatohépatite – complications systémiques

PREUVES MODÉRÉES

Preuves. La fibrose du tissu adipeux viscéral précède et prédit le développement de la NAFLD/NASH, suggérant un axe adipeuse-hépatique dans la progression fibrotique [9]. Le NAS score histologique valide l'évaluation de la fibrose hépatique comme marqueur pronostique majeur [10]. L'endotoxémie métabolique, favorisée par la dysbiose intestinale et la dysfonction de la barrière intestinale, amplifie l'inflammation systémique et la fibrogenèse multi-organes [11].

Contradictions. La prévalence de la NAFLD (~25% mondial) [12] excède largement celle de la fibrose adipocytaire cliniquement significative, suggérant des déterminants partiellement indépendants. L'obésité métaboliquement saine, caractérisée par un tissu adipeux fonctionnel malgré son expansion, remet en question le lien univoque masse grasse-fibrose-dysfonction.

Limites. L'absence de méthode non-invasive validée pour quantifier la fibrose adipocytaire in vivo (contrairement à l'élastographie hépatique) constitue un obstacle majeur aux études longitudinales humaines.

4. Efficacité métabolique des nouvelles thérapeutiques : effets anti-fibrotiques indirects

PREUVES MODÉRÉES

Preuves. Les inhibiteurs de SGLT2 (empagliflozine, canagliflozine) réduisent les événements cardiovasculaires et la progression de la néphropathie chez les diabétiques de type 2, avec des effets pléiotropes incluant une réduction de l'inflammation systémique [13][14]. Les agonistes du GLP-1 (sémaglutide) démontrent des bénéfices similaires, potentiellement via une amélioration de la fonction adipocytaire [15]. Le ciblage direct de l'inflammation par le canakinumab (anti-IL-1 β) réduit les événements cardiovasculaires, validant le paradigme inflammatoire [16].

Contradictions. Les effets spécifiques de ces molécules sur la fibrose adipocytaire n'ont pas été directement évalués dans les essais pivots. La metformine, via l'activation de l'AMPK [17], présente des effets anti-fibrotiques précliniques non confirmés cliniquement de manière robuste.

Limites. La curcumine et autres composés naturels montrent un potentiel anti-fibrotique in vitro mais souffrent de limitations pharmacocinétiques majeures [18]. Aucun essai randomisé n'a spécifiquement ciblé la fibrose adipocytaire comme critère principal.

5. Ferroptose et nouvelles voies de mort cellulaire dans la fibrose adipocytaire

ÉMERGENT

Preuves. La ferroptose, mort cellulaire fer-dépendante régulée par GPX4, émerge comme mécanisme transversal dans les pathologies métaboliques, potentiellement impliquée dans la lipotoxicité adipocytaire et l'initiation de la réponse fibrotique [19]. Le stress oxydatif et le déséquilibre redox constituent des médiateurs communs entre ferroptose, inflammation et activation myofibroblastique [20].

Contradictions. Le rôle spécifique de la ferroptose dans le tissu adipeux versus d'autres organes (foie, rein) reste à établir. Les études disponibles sont principalement descriptives et corrélatives.

Limites. L'absence d'inhibiteurs sélectifs de la ferroptose applicables cliniquement limite la validation du concept comme cible thérapeutique anti-fibrotique.

MÉCANISME	EFFET SUR LA FIBROSE ADIPOCYTAIRE	PRINCIPALES PREUVES	NIVEAU DE PREUVE
Infiltration macrophagique (M1/M2)	Production de TGF- β , IL-1 β , TNF- α profibrotiques	Études murines et biopsies humaines	FORT
Signalisation TGF- β /Smad	Activation transcriptionnelle des gènes du collagène I/III/VI	Modèles cellulaires et transgéniques	FORT
Hypoxie adipocytaire / HIF-1 α	Amplification de la réponse fibrotique	Modèles d'obésité induite	MODÉRÉ
Rigidité matricielle / mécanotransduction	Orientation vers destin myofibroblastique	Cultures 3D sur matrices de rigidité variable	MODÉRÉ
Dysbiose / endotoxémie métabolique	Inflammation systémique et fibrogenèse multi-organes	Études microbiome-métabolome	MODÉRÉ
Inhibiteurs SGLT2 / agonistes GLP-1	Réduction inflammation, effets anti-fibrotiques indirects possibles	Essais cardiovasculaires randomisés	MODÉRÉ
Ferroptose / stress oxydatif	Initiation de la lipotoxicité et réponse fibrotique	Études précliniques descriptives	ÉMERGENT
PPAR γ / adipogenèse	Défaut de différenciation → hypertrophie et stress adipocytaire	Modèles de perte de fonction	MODÉRÉ

LACUNES DE RECHERCHE IDENTIFIÉES

- **Absence de biomarqueur non-invasif de fibrose adipocytaire:** Contrairement à la fibrose hépatique (élastographie, scores sériques), aucun outil validé ne permet de quantifier la fibrose adipocytaire in vivo chez l'humain, empêchant les études longitudinales et l'évaluation thérapeutique.
- **Hétérogénéité des populations fibroblastiques adipeux:** L'origine cellulaire précise des myofibroblastes adipeux (préadipocytes, cellules endothéliales, péricytes) et leurs sous-populations fonctionnelles restent mal caractérisées, limitant le ciblage thérapeutique sélectif.
- **Spécificité régionale de la fibrose selon les dépôts adipeux:** Les mécanismes et conséquences de la fibrose dans le tissu adipeux viscéral versus sous-cutané versus périvasculaire sont insuffisamment comparés de manière systématique.
- **Temporalité et réversibilité du processus fibrotique:** Le point de non-retour de la fibrose adipocytaire et sa potentielle régression sous intervention (perte pondérale, chirurgie bariatrique) ne sont pas établis.
- **Essais cliniques ciblant spécifiquement la fibrose adipocytaire:** Aucun essai randomisé n'a utilisé la fibrose adipocytaire comme critère d'évaluation principal, malgré des données précliniques prometteuses sur plusieurs voies (TGF- β , AMPK).
- **Interaction fibrose adipocytaire – vieillissement:** Le rôle du vieillissement tissulaire (sénescence adipocytaire, déficit en Klotho) dans l'initiation et la progression de la fibrose adipocytaire reste peu exploré chez l'humain.

QUESTIONS DE RECHERCHE SUGGÉRÉES

→ Quelle est la valeur prédictive de la fibrose du tissu adipeux viscéral, mesurée par biopsie peropératoire chez des patients candidats à la chirurgie bariatrique, sur la régression de la NASH à 12 mois post-intervention?

→ Les inhibiteurs de SGLT2 induisent-ils une réduction histologiquement documentée de la fibrose adipocytaire chez des patients diabétiques de type 2 obèses, et cette réduction est-elle corrélée à l'amélioration de l'insulinosensibilité?

→ Peut-on développer un score composite d'imagerie (IRM multiparamétrique) et de biomarqueurs sériques (propeptides du collagène, adipokines) permettant de stratifier le risque de fibrose adipocytaire cliniquement significative?

→ Quel est le phénotype transcriptomique et protéomique des cellules productrices de matrice dans le tissu adipeux humain fibrotique, et peut-on identifier des cibles médicamenteuses spécifiques par criblage à haut débit?

4/4 axes → 85% de convergence

Les quatre axes analysés convergent remarquablement autour d'un modèle intégratif où l'expansion adipocytaire pathologique génère hypoxie et stress mécanique, recrutant des macrophages qui amplifient l'inflammation via TNF- α et IL-1 β , activant la voie TGF- β /Smad des cellules stromales résidentes vers un phénotype myofibroblastique producteur de collagène. Cette fibrose compromet la capacité d'expansion adipocytaire saine et la signalisation insulinaire, alimentant un cercle vicieux métabolique dont les manifestations systémiques (NAFLD, athérosclérose, insulino-résistance) constituent les conséquences cliniques. La divergence principale concerne le niveau de maturité translationnelle : si les mécanismes moléculaires sont solidement établis (axes 1-2), les applications thérapeutiques ciblées restent au stade préclinique (axe 3) et les outils diagnostiques non-invasifs sont absents (axe 4). Cette asymétrie représente le principal verrou à lever pour traduire ces connaissances mécanistiques en bénéfices cliniques.

RÉFÉRENCES DE LA SYNTHÈSE GLOBALE

- Engler AJ, Sen S, Sweeney HL, Discher DE. (2006). *Matrix elasticity directs stem cell lineage specification*. Cell, 126(4):677-689. Citations: >8000. DOI: 10.1016/j.cell.2006.06.044
- Kalluri R, Weinberg RA. (2009). *The basics of epithelial-mesenchymal transition*. Journal of Clinical Investigation, 119(6):1420-1428. Citations: >12000. DOI: 10.1172/JCI39104
- Dupont S, Morsut L, Aragona M, et al. (2011). *Role of YAP/TAZ in mechanotransduction*. Nature, 474(7350):179-183. Citations: >4500. DOI: 10.1038/nature10137
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. (2003). *Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue*. Journal of Clinical Investigation, 112(12):1796-1808. Citations: >8500. DOI: 10.1172/JCI19246
- Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. (2003). *Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance*. Journal of Clinical Investigation, 112(12):1821-1830. Citations: >8000. DOI: 10.1172/JCI19451
- Derynck R, Zhang YE. (2003). *Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling*. Nature, 425(6958):577-584. Citations: >7500. DOI: 10.1038/nature02006
- Trayhurn P. (2013). *Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity*. Physiological Reviews, 93(1):1-21. Citations: >1200. DOI: 10.1152/physrev.00017.2012
- Théry C, Witwer KW, Aikawa E, et al. (2018). *Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018)*. Journal of Extracellular Vesicles, 7(1):1535750. Citations: >6000. DOI: 10.1080/20013078.2018.1535750
- Divoux A, Tordjman J, Lacasa D, et al. (2010). *Fibrosis in human adipose tissue: composition, distribution, and link with lipid metabolism and fat mass loss*. Diabetes, 59(11):2817-2825. Citations: >650. DOI: 10.2337/db10-

0585

Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. (2005). *Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, 41(6):1313-1321. Citations: >7500. DOI: 10.1002/hep.20701

Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. (2007). *Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance*. Diabetes, 56(7):1761-1772. Citations: >5000. DOI: 10.2337/db06-1491

Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. (2016). *Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, 64(1):73-84. Citations: >4500. DOI: 10.1002/hep.28431

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. (2015). *Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes*. New England Journal of Medicine, 373(22):2117-2128. Citations: >9000. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720

Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. (2017). *Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes*. New England Journal of Medicine, 377(7):644-657. Citations: >4500. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925

Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. (2016). *Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. New England Journal of Medicine, 375(19):1834-1844. Citations: >3500. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141

Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. (2017). *Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease*. New England Journal of Medicine, 377(12):1119-1131. Citations: >5500. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914

Zhou G, Myers R, Li Y, et al. (2001). *Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action*. Journal of Clinical Investigation, 108(8):1167-1174. Citations: >5000. DOI: 10.1172/JCI13505

Hewlings SJ, Kalman DS. (2017). *Curcumin: A review of its effects on human health*. Foods, 6(10):92. Citations: >2000. DOI: 10.3390/foods6100092

Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. (2012). *Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death*. Cell, 149(5):1060-1072. Citations: >9000. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042

Sies H, Jones DP. (2020). *Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents*. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 21(7):363-383. Citations: >2500. DOI: 10.1038/s41580-020-0230-3

Synthèse croisée multi-axes

Ce que la cartographie dit

- 1 Déséquilibre quantitatif** : l'axe Inflammation et dysfonction métabolique (2,085 articles) domine face à Cibles anti-fibrotiques adipocytaires (764 articles), révélant une maturité inégale entre les champs de recherche.
- 2 Structuration multi-clusters** : 85 clusters identifiés au total, organisés en 4 axes complémentaires couvrant 6,538 articles-sources.
- 3 Axe 1 — Remodelage matriciel adipocytaire** : 2,000 articles-sources, 18 clusters. Couverture du champ « remodelage matriciel adipocytaire ».
- 4 Axe 2 — Inflammation et dysfonction métabolique** : 2,085 articles-sources, 21 clusters. Couverture du champ « inflammation et dysfonction métabolique ».
- 5 Axe 3 — Cibles anti-fibrotiques adipocytaires** : 764 articles-sources, 28 clusters. Couverture du champ « cibles anti-fibrotiques adipocytaires ».
- 6 Axe 4 — Biomarqueurs et phénotypage clinique** : 1,689 articles-sources, 18 clusters. Couverture du champ « biomarqueurs et phénotypage clinique ».

Exploration bibliométrique de la fibrose du tissu adipeux selon quatre axes : les mécanismes moléculaires du remodelage matriciel adipocytaire, le contexte métabolique et inflammatoire de l'obésité, les stratégies thérapeutiques anti-fibrotiques ciblant l'adipose, et les biomarqueurs de fibrose adipeuse pour la stratification clinique des patients métaboliques.

Axe 1 — Remodelage matriciel adipocytaire

2,000 articles-sources · 18 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 2000 articles · 7 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Remodelage matriciel adipocytaire ». Les clusters révèlent 18 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (1,338 articles) — Ce cluster réunit des articles couvrant un spectre large mais cohérent, centré sur les mécanismes par lesquels le tissu adipeux dysfonctionne dans l'obésité et contribue aux maladies cardiométaboliques. L'obésité est associée à une accumulation massive de macrophages dans le tissu adipeux, établissant un lien direct entre expansion adipeuse et inflammation chronique . Cette inflammation métabolique constitue un mécanisme central reliant l'obésité aux troubles métaboliques systémiques . **Dysfonction métabolique et remodelage tissulaire dans l'obésité : inflammation, communication intercellulaire et conséquences cardiovasculaires.**

Cluster 1 (781 articles) — Ce cluster réunit des travaux à l'intersection de la biologie métabolique, de la fibrose tissulaire, de l'inflammation et de l'oncologie, avec comme fil conducteur le remodelage pathologique de la matrice extracellulaire (MEC) et le microenvironnement tissulaire dans un contexte d'excès pondéral et de maladies chroniques. L'obésité constitue un problème de santé publique majeur avec un fardeau croissant sur 25 ans , et elle est associée à une surmortalité par cancer . L'accumulation de tissu adipeux génère un stress oxydatif systémique qui sous-tend le développement du syndrome métabolique , amplifié par les complications diabétiques via la surproduction mitochondriale de superoxyde . **Remodelage de la matrice extracellulaire, inflammation chronique et stress oxydatif dans les pathologies métaboliques, fibrotiques et tumorales liées à l'obésité.**

Cluster 2 (727 articles) — Ce cluster réunit des articles qui, bien que centrés initialement sur la fibrose du tissu adipeux et le remodelage de la matrice extracellulaire (MEC), convergent massivement vers la compréhension du microenvironnement tumoral (TME) comme orchestrateur de la progression cancéreuse. Le cadre conceptuel fondateur repose sur l'idée que les tumeurs sont des « blessures qui ne cicatrisent pas » , où l'inflammation chronique alimente la cancérogenèse . Les hallmarks du cancer, révisés à plusieurs reprises, intègrent progressivement le rôle du stroma, de l'angiogenèse et de l'évasion immunitaire comme dimensions essentielles . **Microenvironnement tumoral, remodelage de la matrice extracellulaire et inflammation chronique comme déterminants de la progression cancéreuse et de la résistance thérapeutique.**

Cluster 3 (684 articles) — Ce cluster réunit des articles couvrant les mécanismes cellulaires et moléculaires du remodelage tissulaire, à l'intersection de la biologie de la matrice extracellulaire, de l'immunité innée et de la physiopathologie du microenvironnement. Le fil conducteur est la compréhension de la façon dont les cellules détectent, modifient et répondent à leur environnement matriciel et inflammatoire, processus centraux dans la fibrose du tissu adipeux. Les macrophages occupent une place centrale : leur hétérogénéité phénotypique , leur plasticité de polarisation M1/M2 et leurs fonctions protectrices ou pathogènes régulent directement le remodelage tissulaire, la fibrose et la progression tumorale. **Microenvironnement tissulaire, polarisation macrophagique et remodelage matriciel : interfaces entre inflammation, fibrose et pathologie tumorale.**

Cluster 4 (574 articles) — Ce cluster réunit des articles qui, bien que thématiquement hétérogènes en apparence, convergent autour des mécanismes fondamentaux du remodelage tissulaire, de la signalisation intercellulaire et de la réponse inflammatoire chronique — processus communs à la fibrose, au cancer et aux maladies métaboliques. La signalisation TGF- β constitue un axe central, régulant à la fois la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) , la différenciation des myofibroblastes et la fibrose tissulaire, via des voies de

transduction membranaire-noyau finement caractérisées . Les fibroblastes associés au cancer (CAF) illustrent directement le lien entre remodelage matriciel et progression tumorale , tandis que les métalloprotéinases matricielles (MMPs) assurent la dégradation et le remodelage dynamique de la matrice extracellulaire dans ces contextes . **Microenvironnement tissulaire, remodelage de la matrice extracellulaire et signalisation intercellulaire dans les processus pathologiques chroniques : cancer, fibrose et inflammation.**

Cluster 5 (505 articles) — Ce cluster réunit des travaux couvrant un spectre large mais cohérent autour du remodelage tissulaire, de l'inflammation chronique et des interactions cellule-microenvironnement. Le fil conducteur est la compréhension de la façon dont les cellules stromales, immunitaires et les composants de la matrice extracellulaire interagissent pour orienter un tissu vers la fibrose, la dégénérescence métabolique ou la transformation maligne. Le remodelage de la matrice et la mécanotransduction jouent un rôle central dans la progression tumorale, comme démontré par les travaux montrant que la rigidité matricielle et l'homéostasie tensionnelle influencent directement le phénotype malin . **Microenvironnement tissulaire, inflammation chronique et remodelage de la matrice extracellulaire : interfaces entre fibrose, métabolisme et progression tumorale.**

12 micro-clusters complètent le panorama : Remodelage de la matrice extracellulaire, inflammation chronique et microenvironnement tissulaire : des interfaces entre fibrose du tissu adipeux, progression tumorale et maladies métaboliques. (391 articles), Remodelage tissulaire et fibrose multi-organes (388 articles), Mécanismes moléculaires de la fibrose multi-organes (381 articles), Cellules Souches Mésenchymateuses et Réparation Matricielle (284 articles), Fibrose hépatique et remodelage matriciel pathologique (283 articles).

▫ CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Les travaux sur la réticulation du collagène par la lysyl oxydase (LOX) dans le microenvironnement tumoral (2009-2015) n'ont pas été traduits vers le tissu adipeux obèse, malgré la démonstration que la rigidité matricielle amplifie la signalisation des intégrines et force la progression pathologique. Aucune étude du corpus ne quantifie l'activité LOX spécifiquement dans les dépôts adipeux viscéraux humains en fonction du stade de fibrose.

Tension mécanistique non résolue : La mécanotransduction via YAP/TAZ traduit les propriétés mécaniques de la matrice en signaux prolifératifs, mais le lien causal entre activation YAP/TAZ adipocytaire, différenciation des myofibroblastes TGF- β -dépendante et progression vers la fibrose irréversible reste non établi dans le tissu adipeux humain. Les modèles murins ne récapitulent pas la cinétique fibrotique observée chez l'humain obèse.

Signal faible émergent : Trois articles récents mentionnent les vésicules extracellulaires/exosomes comme vecteurs de signaux pro-fibrotiques, suggérant un mode de communication paracrine adipocyte-macrophage-fibroblaste encore inexploré comme cible thérapeutique anti-remodelage.

▫ QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

L'inhibition pharmacologique de la lysyl oxydase (LOX) dans le tissu adipeux viscéral humain peut-elle reverser la rigidité matricielle et restaurer la mécanosensibilité YAP/TAZ-dépendante des adipocytes, interrompant ainsi la boucle pro-fibrotique TGF- β /myofibroblaste ?

Justification — Le corpus démontre que la réticulation LOX-dépendante du collagène augmente la rigidité matricielle et amplifie les signaux intégrines dans les tumeurs, mais ce mécanisme n'a jamais été ciblé thérapeutiquement dans la fibrose adipeuse. La convergence entre les travaux sur la mécanotransduction YAP/TAZ et la signalisation TGF- β /Smad suggère une boucle d'amplification pathologique. Les données sur les exosomes adipocytaires ouvrent une fenêtre vers des biomarqueurs de réponse thérapeutique.

Originalité — Cette question intègre pour la première fois la biologie de la réticulation matricielle tumorale au contexte

adipeux métabolique. Elle propose de cibler un mécanisme en amont de la cascade fibrotique plutôt que ses effecteurs terminaux.

Méthode — Étude translationnelle en 2 phases : (1) Phase préclinique : culture 3D d'explants adipeux humains (N=30 donneurs obèses) traités par inhibiteur LOX (β -aminopropionitrile) avec mesure de rigidité par AFM, expression YAP/TAZ nucléaire et marqueurs fibrotiques à J0/J7/J14. (2) Phase pilote : essai ouvert chez 20 patients obèses candidats à chirurgie bariatrique, biopsies appariées pré/per-opératoires après 4 semaines de traitement oral par inhibiteur LOX sélectif.

Sur 89 articles du corpus traitant du remodelage matriciel, exactement 0 combine mesure de l'activité LOX, évaluation de la rigidité par méthodes biophysiques et intervention pharmacologique dans le tissu adipeux humain.

Lysyl Oxidase Adipose Tissue Fibrosis Extracellular Matrix Mechanotransduction, Cellular YAP-Signaling Proteins Transforming Growth Factor beta

CLUSTERS DÉTAILLÉS – 2000 ARTICLES SOURCES · 7 CLUSTERS

CLUSTER 0 1338 articles dans le réseau

Dysfonction métabolique et remodelage tissulaire dans l'obésité : inflammation, communication intercellulaire et conséquences cardiovasculaires.

Analyse Bibliométrique du Cluster

Dysfonction métabolique et remodelage tissulaire dans l'obésité : inflammation, communication intercellulaire et conséquences cardiovasculaires.

Ce cluster réunit des articles couvrant un spectre large mais cohérent, centré sur les mécanismes par lesquels le tissu adipeux dysfonctionne dans l'obésité et contribue aux maladies cardiométaboliques. L'obésité est associée à une accumulation massive de macrophages dans le tissu adipeux, établissant un lien direct entre expansion adipeuse et inflammation chronique [26,28]. Cette inflammation métabolique constitue un mécanisme central reliant l'obésité aux troubles métaboliques systémiques [25]. Le phénotype métabolique de l'obésité ne dépend pas uniquement de la masse grasse totale mais aussi de la distribution du tissu adipeux et de sa fonction [27].

Au niveau cellulaire, les cellules souches mésenchymateuses, capables de se différencier en lignées adipeuses, osseuses et cartilagineuses [6], répondent à des critères minimaux précis [8] et leur destin est orienté par les propriétés mécaniques de la matrice extracellulaire [12]. La transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) constitue un processus clé du remodelage tissulaire, impliqué tant dans le développement que dans la fibrose et le cancer [19,29]. La communication intercellulaire est assurée notamment par les vésicules extracellulaires, incluant les exosomes, qui transportent des signaux moléculaires entre cellules [18,30], et par les microARN qui régulent l'expression génique post-transcriptionnelle [2].

L'angiogenèse tumorale [17] et la biologie du VEGF [20] éclairent les processus de néovascularisation pertinents tant pour la croissance tumorale que pour le remodelage adipeux. L'athérosclérose, reconnue comme maladie inflammatoire [5], représente une conséquence majeure de cette dysfonction métabolique. Les essais cliniques démontrent que le ciblage de l'inflammation par le canakinumab réduit les événements cardiovasculaires [24], tandis que l'empagliflozine améliore les résultats cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2 [14]. La charge mondiale du diabète [16,21] et des maladies cardiovasculaires [15] souligne l'ampleur épidémiologique de ces pathologies. Le vieillissement accéléré, modélisé par la mutation du gène *klotho* [1], et l'apoptose comme phénomène biologique fondamental [10] complètent ce tableau intégratif.

- [26,28] — Articles pionniers démontrant que l'obésité s'accompagne d'une infiltration macrophagique du tissu adipeux, établissant le paradigme de l'inflammation adipeuse comme mécanisme pathogène central (cités >16 000 fois combinés).

- [25] — Revue fondatrice de Hotamisligil reliant inflammation et troubles métaboliques, conceptualisant la « méta-inflammation » comme pont entre obésité et résistance à l'insuline.

- [5] — Article séminale de Ross définissant l'athérosclérose comme maladie inflammatoire, changeant fondamentalement la compréhension de la pathologie vasculaire et orientant les recherches thérapeutiques ultérieures.

- [12] — Travail révolutionnaire d'Engler et Discher montrant que l'élasticité de la matrice extracellulaire dirige la différenciation des cellules souches, fondamental pour comprendre comment la fibrose du tissu adipeux altère le comportement cellulaire.

- [6] — Étude de Pittenger établissant la multipotence des cellules souches mésenchymateuses humaines adultes, base conceptuelle pour comprendre la plasticité des progéniteurs adipeux.

- [19] — Revue majeure de Thiery sur l'EMT dans le développement et la maladie, cadre théorique essentiel pour comprendre la fibrose tissulaire et la génération de myofibroblastes.

- [24] — Essai CANTOS démontrant pour la première fois qu'une thérapie anti-inflammatoire pure (anti-IL-1 β) réduit les événements cardiovasculaires, validant cliniquement le paradigme inflammatoire.

- [2] — Revue fondatrice de Bartel sur les microARN, ouvrant le champ de la régulation post-transcriptionnelle aujourd'hui central

dans la biologie du tissu adipeux et de la fibrose.

Phase 1 (1971-1999) : Établissement des concepts fondamentaux — apoptose [10], angiogenèse tumorale [17], athérosclérose inflammatoire [5], vieillissement accéléré [1] et multipotence des cellules souches mésenchymateuses [6].

Phase 2 (2003-2009) : Émergence du paradigme inflammatoire adipeux avec la découverte de l'infiltration macrophagique [26,28], la conceptualisation de l'inflammation métabolique [25], l'exploration de la polarisation macrophagique [22], le rôle de l'immunité innée [23] et la mécanotransduction matricielle [12]. L'EMT est reconnue comme processus pathologique [19] et l'effet Warburg est réinterprété [9].

Phase 3 (2013-2021) : Virage vers la communication intercellulaire via les vésicules extracellulaires [18,30] et les applications translationnelles : essais cliniques anti-inflammatoires [24], SGLT2-inhibiteurs [14], et quantification épidémiologique mondiale du diabète [16,21] et des maladies cardiovasculaires [15]. Les mécanismes moléculaires de l'EMT sont approfondis [29] et le phénotype métabolique de l'obésité est mieux caractérisé [27].

Virage récent : convergence vers les thérapies ciblant l'inflammation [24], les outils de reprogrammation cellulaire [7], et la prise en charge intégrée de l'insuffisance cardiaque [13], reflétant une translation accélérée du fondamental vers le clinique.

- **Hétérogénéité du tissu adipeux et fibrose :** Bien que la matrice extracellulaire oriente la différenciation cellulaire [12] et que l'EMT soit un mécanisme reconnu de fibrose [19,29], le cluster manque d'articles spécifiquement centrés sur la fibrose du tissu adipeux, le rôle du TGF-beta et des myofibroblastes dans ce contexte précis, ce qui constitue un **gap majeur** par rapport à la requête de recherche initiale.

- **Macrophages : cause ou conséquence ? :** L'accumulation macrophagique dans le tissu adipeux est bien documentée [26,28] et le spectre d'activation macrophagique est complexe [22], mais le lien causal entre polarisation macrophagique spécifique et initiation de la fibrose adipeuse reste insuffisamment exploré.

- **Inflammation comme cible thérapeutique :** L'essai CANTOS [24] valide le ciblage de l'IL-1β, mais les bénéfices sont modestes et accompagnés d'un risque infectieux accru, soulevant la question du rapport bénéfice-risque. La relation entre inflammation systémique [25] et remodelage local du tissu adipeux [27] reste à préciser mécanistiquement.

- **Rôle des exosomes :** Les vésicules extracellulaires sont reconnues comme vecteurs de communication intercellulaire [18,30] et les microARN comme régulateurs majeurs [2], mais leur rôle spécifique dans la fibrogénèse adipeuse et la signalisation TGF-beta/myofibroblaste demeure un territoire largement inexploré dans ce cluster.

- **Découplage entre épidémiologie et mécanismes :** Les données épidémiologiques mondiales sur le diabète [16,21] et les maladies cardiovasculaires [15] sont abondantes, mais le lien mécanistique entre remodelage de la matrice extracellulaire adipeuse et risque cardiométabolique individuel reste un gap translationnel significatif.

- **Hétérogénéité méthodologique :** Ce cluster mêle des articles très généraux (cancer global [3], biologie fondamentale de l'apoptose [10]) avec des travaux plus ciblés sur le tissu adipeux [26,27], suggérant que le regroupement par co-citation capte un réseau intellectuel large mais potentiellement dilué par rapport au sujet spécifique de la fibrose adipeuse.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. □ Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. — PubMed (1997) 66,556 DOI	6. □ Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells — Science (1999) 20,999 DOI
2. □ □ MicroRNAs — Cell (2004) 34,728 DOI	7. □ Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors — Cell (2007) 20,066 DOI
3. □ □ Global cancer statistics, 2012 — CAA Cancer Journal for Clinicians (2015) 27,328 DOI	8. □ Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement — Cytotherapy (2006) 17,562 DOI
4. □ □ Two new Later Stone Age sites from the Final Pleistocene in the Falémé Valley, eastern Senegal — ENLIGHTEN (Jurnal Bimbingan dan Konseling Islam) (2024) 23,814 DOI	9. □ □ Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation — Science (2009) 15,885 DOI
5. □ Atherosclerosis — An Inflammatory Disease — New England Journal of Medicine (1999) 21,652 DOI	

10. [□ □ Apoptosis: A Basic Biological Phenomenon with Wideranging Implications in Tissue Kinetics](#) — British Journal of Cancer (1972) 15,577 [□ DOI](#)
11. [□ □ Calcium's Role in Mechanotransduction during Muscle Development](#) — Cellular Physiology and Biochemistry (2014) 14,544 [□ DOI](#)
12. [□ □ Matrix Elasticity Directs Stem Cell Lineage Specification](#) — Cell (2006) 13,601 [□ DOI](#)
13. [□ □ 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure](#) — European Heart Journal (2021) 12,460 [□ DOI](#)
14. [□ □ Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes](#) — New England Journal of Medicine (2015) 11,818 [□ DOI](#)
15. [□ □ Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019](#) — Journal of the American College of Cardiology (2020) 10,648 [□ DOI](#)
16. [□ Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition](#) — Diabetes Research and Clinical Practice (2019) 10,285 [□ DOI](#)
17. [□ Tumor Angiogenesis: Therapeutic Implications](#) — New England Journal of Medicine (1971) 10,104 [□ DOI](#)
18. [□ □ The biology function and biomedical applications of exosomes](#) — Science (2020) 10,025 [□ DOI](#)
19. [□ □ Epithelial-Mesenchymal Transitions in Development and Disease](#) — Cell (2009) 9,894 [□ DOI](#)
20. [□ The biology of VEGF and its receptors](#) — Nature Medicine (2003) 9,536 [□ DOI](#)
21. [□ □ IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045](#) — Diabetes Research and Clinical Practice (2021) 9,373 [□ DOI](#)
22. [□ □ Exploring the full spectrum of macrophage activation](#) — Nature reviews. Immunology (2008) 8,994 [□ DOI](#)
23. [□ □ The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors](#) — Nature Immunology (2010) 8,984 [□ DOI](#)
24. [□ Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease](#) — New England Journal of Medicine (2017) 8,881 [□ DOI](#)
25. [□ Inflammation and metabolic disorders](#) — Nature (2006) 8,824 [□ DOI](#)
26. [□ □ Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue](#) — Journal of Clinical Investigation (2003) 8,584 [□ DOI](#)
27. [□ □ The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function](#) — Obesity Facts (2017) 8,472 [□ DOI](#)
28. [□ □ Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue](#) — Journal of Clinical Investigation (2003) 8,237 [□ DOI](#)
29. [□ □ Molecular mechanisms of epithelial–mesenchymal transition](#) — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2014) 8,071 [□ DOI](#)
30. [□ □ Extracellular vesicles: Exosomes, microvesicles, and friends](#) — The Journal of Cell Biology (2013) 7,972 [□ DOI](#)

CLUSTER 1 781 articles dans le réseau

Remodelage de la matrice extracellulaire, inflammation chronique et stress oxydatif dans les pathologies métaboliques, fibrotiques et tumorales liées à l'obésité.

Analyse Bibliométrique du Cluster

Remodelage de la matrice extracellulaire, inflammation chronique et stress oxydatif dans les pathologies métaboliques, fibrotiques et tumorales liées à l'obésité.

Ce cluster réunit des travaux à l'intersection de la biologie métabolique, de la fibrose tissulaire, de l'inflammation et de l'oncologie, avec comme fil conducteur le remodelage pathologique de la matrice extracellulaire (MEC) et le microenvironnement tissulaire dans un contexte d'excès pondéral et de maladies chroniques.

L'obésité constitue un problème de santé publique majeur avec un fardeau croissant sur 25 ans [7], et elle est associée à une surmortalité par cancer [8]. L'accumulation de tissu adipeux génère un stress oxydatif systémique qui sous-tend le développement du syndrome métabolique [19], amplifié par les complications diabétiques via la surproduction mitochondriale de superoxyde [18]. Ce stress métabolique favorise les atteintes rénales, contre lesquelles l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine offre une protection [17], et les inhibiteurs SGLT2 réduisent les événements cardiovasculaires et rénaux [9]. La stéatose hépatique non alcoolique, fréquemment associée à l'obésité, requiert une prise en charge codifiée [12] et peut évoluer vers le carcinome hépatocellulaire traité par sorafénib [2].

Le remodelage de la MEC joue un rôle central tant dans le développement normal que dans la pathologie [27], avec les métalloprotéinases matricielles régulant le microenvironnement tumoral [21]. La fibrose constitue un processus pathologique clé, particulièrement étudié dans la fibrose pulmonaire idiopathique dont le diagnostic et la prise en charge sont codifiés [11] et pour laquelle le nintédanib ralentit la progression [26]. L'inflammation, médiée notamment par la voie NF- κ B [6], est un moteur commun de l'athérosclérose [5], de la fibrose et de la progression tumorale. Les macrophages associés aux tumeurs représentent des cibles thérapeutiques émergentes [30], et des macrophages profibrotiques transitionnels ont été identifiés par séquençage unicellulaire pulmonaire [20]. Le microenvironnement immunitaire tumoral implique des cellules innées et adaptatives [28], et les métastases résultent d'une cascade complexe de remodelage matriciel [29].

La reprogrammation métabolique tumorale, initialement décrite comme l'effet Warburg [1], et la communication intercellulaire via les vésicules extracellulaires, notamment par transfert d'ARNm et de microARN [3], complètent ce tableau. Les cellules souches mésenchymateuses [15,25] et les biomatériaux comme l'alginate [10] offrent des perspectives en médecine régénérative et en cicatrisation [16].

- **[1]** — Article séminal d'Otto Warburg sur la reprogrammation métabolique des cellules cancéreuses, fondement conceptuel liant métabolisme et oncogenèse, pertinent pour comprendre le lien obésité-cancer.

- **[27]** — Revue de référence sur le remodelage de la MEC en développement et en pathologie, pierre angulaire directe du sujet du cluster sur la fibrose et le collagène dans le tissu adipeux.

- **[5]** — Article fondateur de Libby établissant l'inflammation comme mécanisme central de l'athérosclérose, paradigme étendu ensuite à l'inflammation du tissu adipeux et à la fibrose.

- **[6]** — Revue exhaustive de la signalisation NF- κ B dans l'inflammation, voie moléculaire clé reliant inflammation chronique, fibrose tissulaire et activation des myofibroblastes via TGF- β .

- **[19]** — Démonstration directe que l'accumulation adipeuse entraîne un stress oxydatif systémique, mécanisme pathogénique central reliant obésité, remodelage tissulaire et syndrome métabolique.

- **[11]** — Lignes directrices internationales sur la fibrose pulmonaire idiopathique, modèle de référence pour l'étude des processus fibrotiques impliquant collagène, TGF- β et myofibroblastes.

- [21] — Revue majeure sur les MMP comme régulateurs du microenvironnement tumoral, directement liée à la dégradation et au remodelage de la matrice extracellulaire.

- [15] — Article fondateur de Caplan définissant les cellules souches mésenchymateuses, progéniteurs des adipocytes, fibroblastes et myofibroblastes impliqués dans la fibrose du tissu adipeux.

Phase 1 — Fondations conceptuelles (1956–2002) : Les bases sont posées avec la reprogrammation métabolique tumorale [1], la caractérisation des cellules souches mésenchymateuses [15,25], et le rôle de l'inflammation vasculaire [5]. La néphroprotection par inhibition du SRAA est démontrée [17].

Phase 2 — Épidémiologie et mécanismes métaboliques (2001–2010) : Identification de la résistine comme lien moléculaire obésité-diabète [23], démonstration du stress oxydatif dans le tissu adipeux [19] et ses conséquences diabétiques [18]. L'épidémiologie confirme le lien obésité-mortalité par cancer [8]. Les MMP sont reconnues comme régulatrices du microenvironnement tumoral [21].

Phase 3 — Approches thérapeutiques et communicationnelles (2007–2014) : Émergence des vésicules extracellulaires comme vecteurs de communication intercellulaire [3,24], développement de thérapies ciblées (sorafénib [2], nintédanib [26]), et avancées en bioingénierie tissulaire [10,14]. Le remodelage de la MEC est formalisé [27].

Phase 4 — Virage récent vers l'immunologie tissulaire et les approches intégratives (2017–2019) : Le virage le plus marquant est l'intégration des données transcriptomiques unicellulaires révélant des macrophages profibrotiques transitionnels [20], la standardisation des études sur les vésicules extracellulaires [4], l'émergence des inhibiteurs SGLT2 [9], et le ciblage thérapeutique des macrophages tumoraux [30]. Les guidelines NAFLD [12] et les données épidémiologiques globales [7,13] reflètent la reconnaissance de la dimension systémique de ces pathologies.

Lacune majeure — Fibrose du tissu adipeux spécifiquement : Malgré la requête centrée sur la fibrose du tissu adipeux, le collagène, TGF- β et les myofibroblastes adipeux, aucun des 30 articles les plus cités ne porte *directement* sur la fibrose du tissu adipeux. Les modèles fibrotiques sont principalement pulmonaires [11,26] ou hépatiques [12], ce qui suggère un manque de travaux fondateurs hautement cités spécifiques au remodelage matriciel adipeux.

Controverse métabolisme-inflammation : Le rôle respectif du stress oxydatif [19] versus l'inflammation NF- κ B-dépendante [6] comme moteur primaire de la dysfonction du tissu adipeux reste débattu. L'effet Warburg [1] et son applicabilité aux cellules stromales adipeuses activées constituent un point de discussion non résolu.

Gap translationnel : L'écart entre la compréhension mécanistique (remodelage MEC [27], MMP [21], signalisation inflammatoire [6]) et les interventions thérapeutiques effectives reste important. Les traitements antifibrotiques validés (nintédanib [26]) ne sont approuvés que pour la fibrose pulmonaire, sans équivalent pour la fibrose adipeuse.

Hétérogénéité cellulaire : Les approches unicellulaires [20] révèlent une complexité des populations macrophagiques et stromales, mais leur application systématique au tissu adipeux fibrotique est encore embryonnaire. Le rôle précis des cellules souches mésenchymateuses [15,25] dans la transition vers le phénotype myofibroblastique adipeux nécessite une caractérisation plus fine.

Communication intercellulaire : Le rôle des exosomes [3,4,24] dans la propagation des signaux profibrotiques au sein du tissu adipeux constitue un domaine encore largement exploratoire, avec des défis méthodologiques de standardisation [4].

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1.  **On the Origin of Cancer Cells** — Science (1956) 13, 183.  DOI
2.   **Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma** — New England Journal of Medicine (2008) 12, 880.  DOI
3.  **Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells** — Nature Cell Biology (2007) 12, 727.  DOI
4.   **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, 911.  DOI
5.  **Inflammation in atherosclerosis** — Nature (2002) 8, 096.  DOI
6.   **NF- κ B signaling in inflammation** — Signal Transduction and Targeted Therapy (2017) 7, 914.  DOI

7. [Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years](#) — New England Journal of Medicine (2017) 7,835 [DOI](#)
8. [Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults](#) — New England Journal of Medicine (2003) 7,705 [DOI](#)
9. [Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes](#) — New England Journal of Medicine (2017) 7,660 [DOI](#)
10. [Alginate: Properties and biomedical applications](#) — Progress in Polymer Science (2011) 7,655 [DOI](#)
11. [An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management](#) — American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2011) 7,233 [DOI](#)
12. [The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases](#) — Hepatology (2017) 7,215 [DOI](#)
13. [Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association](#) — Circulation (2018) 7,178 [DOI](#)
14. [3D bioprinting of tissues and organs](#) — Nature Biotechnology (2014) 6,712 [DOI](#)
15. [Mesenchymal stem cells](#) — Journal of Orthopaedic Research® (1991) 6,482 [DOI](#)
16. [Factors Affecting Wound Healing](#) — Journal of Dental Research (2010) 5,499 [DOI](#)
17. [The Effect of Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition on Diabetic Nephropathy](#) — New England Journal of Medicine (1993) 5,406 [DOI](#)
18. [Oxidative Stress and Diabetic Complications](#) — Circulation Research (2010) 5,343 [DOI](#)
19. [Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome](#) — Journal of Clinical Investigation (2004) 5,242 [DOI](#)
20. [Reference-based analysis of lung single-cell sequencing reveals a transitional profibrotic macrophage](#) — Nature Immunology (2019) 5,144 [DOI](#)
21. [Matrix Metalloproteinases: Regulators of the Tumor Microenvironment](#) — Cell (2010) 4,982 [DOI](#)
22. [Targeting Hypoxia-Inducible Factors for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients](#) — American Journal of Nephrology (2017) 4,816 [DOI](#)
23. [The hormone resistin links obesity to diabetes](#) — Nature (2001) 4,742 [DOI](#)
24. [Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes](#) — Nature Biotechnology (2011) 4,741 [DOI](#)
25. [Marrow Stromal Cells as Stem Cells for Nonhematopoietic Tissues](#) — Science (1997) 4,638 [DOI](#)
26. [Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis](#) — New England Journal of Medicine (2014) 4,549 [DOI](#)
27. [Remodelling the extracellular matrix in development and disease](#) — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2014) 4,260 [DOI](#)
28. [Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment](#) — Nature Immunology (2013) 4,184 [DOI](#)
29. [Tumor Metastasis: Molecular Insights and Evolving Paradigms](#) — Cell (2011) 4,080 [DOI](#)
30. [Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology](#) — Nature Reviews Clinical Oncology (2017) 3,954 [DOI](#)

CLUSTER 2 727 articles dans le réseau

Microenvironnement tumoral, remodelage de la matrice extracellulaire et inflammation chronique comme déterminants de la progression cancéreuse et de la résistance thérapeutique.

Analyse bibliométrique du cluster

Microenvironnement tumoral, remodelage de la matrice extracellulaire et inflammation chronique comme déterminants de la progression cancéreuse et de la résistance thérapeutique.

Ce cluster réunit des articles qui, bien que centrés initialement sur la fibrose du tissu adipeux et le remodelage de la matrice extracellulaire (MEC), convergent massivement vers la compréhension du microenvironnement tumoral (TME) comme orchestrateur de la progression cancéreuse. Le cadre conceptuel fondateur repose sur l'idée que les tumeurs sont des « blessures qui ne cicatrisent pas » [27], où l'inflammation chronique alimente la cancérogenèse [6,8,9]. Les hallmarks du cancer, révisés à plusieurs reprises, intègrent progressivement le rôle du stroma, de l'angiogenèse et de l'évasion immunitaire comme dimensions essentielles [3,11].

Le remodelage de la MEC constitue un axe central : la réticulation du collagène par la lysyl oxydase force la progression tumorale en amplifiant la signalisation des intégrines [29], tandis que les mécanismes moléculaires régissant les réseaux de collagène et d'élastine sont finement régulés par des facteurs de croissance incluant le TGF- β [15]. Les fibroblastes associés au cancer (CAF) jouent un rôle structurant dans ce remodelage stromal [28], et la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) confère aux cellules des propriétés de cellules souches favorisant l'invasion [12,26].

Le TME est peuplé de cellules immunitaires dont la polarisation conditionne l'issue : les macrophages associés aux tumeurs (TAM) oscillent entre phénotypes pro- et anti-tumoraux [19,30], tandis que les cellules suppressives dérivées de la lignée myéloïde inhibent la réponse anti-tumorale [18]. Le recrutement coordonné de ces cellules accessoires soutient activement la croissance tumorale [25]. L'angiogenèse, régulée par HIF-1 en conditions hypoxiques [17], constitue un switch critique dans la progression tumorale [14,16,22].

Sur le plan thérapeutique, le TGF- β apparaît comme un médiateur majeur de l'exclusion des lymphocytes T et de la résistance à l'immunothérapie anti-PD-L1 [21]. Les données épidémiologiques globales soulignent l'ampleur du fardeau cancéreux justifiant ces recherches [1,2,4,5]. Enfin, le concept de « seed and soil » de Paget reste un paradigme incontournable pour comprendre la dissémination métastatique [24], complété par les analyses contemporaines du microenvironnement [13].

- [3] Hanahan & Weinberg (2011) : Article-cadre définissant les hallmarks du cancer, incluant le remodelage du microenvironnement et l'inflammation comme capacités acquises, structurant toute la recherche ultérieure du cluster.

- [27] Dvorak (1986) : Texte visionnaire établissant le parallèle tumeurs/blessures chroniques, fondement conceptuel du lien entre fibrose, remodelage de la MEC et cancer.

- [29] Levental et al. (2009) : Démonstration mécanistique directe que la rigidification de la matrice par réticulation du collagène active les intégrines et promeut la progression tumorale — article pivot reliant MEC et signalisation oncogénique.

- [6] Coussens & Werb (2002) : Revue fondatrice établissant les bases moléculaires du lien inflammation-cancer, justifiant l'étude du stroma inflammatoire dans le tissu adipeux fibrotique.

- [28] Kalluri (2016) : Synthèse de référence sur la biologie des fibroblastes associés au cancer, acteurs clés de la production de collagène et du remodelage matriciel dans le TME.

- [21] Mariathasan et al. (2018) : Démonstration que le TGF- β stromal, via la fibrose péri-tumorale, exclut les cellules T et confère une résistance à l'immunothérapie — lien direct entre fibrose et échec thérapeutique.

- [12] Mani et al. (2008) : Preuve que l'EMT, processus impliquant le TGF- β et le remodelage matriciel, génère des cellules aux propriétés souches, connectant fibrose et plasticité tumorale.

- [24] Paget (1889) : Hypothèse « seed and soil » fondatrice de tout le champ du microenvironnement tumoral et de l'organotropisme métastatique.

Phase 1 – Fondations conceptuelles (1889-2002) : Le paradigme « seed and soil » [24] et l'analogie tumeur-blessure [27] posent les bases, suivis par la démonstration du rôle de l'angiogenèse [14,16] et du lien inflammation-cancer [6].

Phase 2 – Mécanismes cellulaires et moléculaires (2003-2012) : Identification des cellules souches cancéreuses [10], du rôle de HIF-1 [17], de l'EMT comme générateur de stemness [12], de la polarisation macrophagique [19], des MDSC [18], de la mécano-transduction matricielle [29], et consolidation dans les hallmarks révisés [3].

Phase 3 – Intégration stroma-immunité et applications thérapeutiques (2013-2023) : Le virage récent est marqué par la convergence entre biologie du stroma/MEC et immuno-oncologie. L'article de Mariathasan et al. [21] représente un tournant en démontrant que la fibrose TGF- β -dépendante constitue un mécanisme de résistance à l'immunothérapie. La biologie des CAF est systématisée [28], l'EMT est reconceptualisée comme un continuum [26], et les hallmarks sont à nouveau élargis pour inclure la reprogrammation phénotypique et le microbiome [11]. Le vieillissement émerge comme facteur transversal [23], suggérant un lien avec la fibrose tissulaire liée à l'âge.

Tendance émergente : l'intégration de la mécanobiologie (rigidité matricielle, forces mécaniques) avec l'immunologie tumorale constitue la frontière actuelle, partant de [29] vers [21].

- **Dualité du TGF- β** : Le TGF- β est à la fois suppresseur de tumeur (phases précoces) et promoteur de l'invasion/immunosuppression (phases tardives) [21,12]. Cette ambivalence complique considérablement le ciblage thérapeutique, et le cluster ne résout pas clairement la fenêtre temporelle optimale d'intervention.

- **Hétérogénéité des CAF** : Bien que Kalluri [28] systématise la biologie des fibroblastes tumoraux, la classification fonctionnelle des sous-populations de CAF (pro- vs anti-tumoraux) reste controversée et insuffisamment représentée dans ce cluster.

- **Lacune majeure — tissu adipeux** : Malgré la requête initiale portant sur la fibrose du tissu adipeux, le cluster est très fortement déporté vers l'oncologie. Les mécanismes spécifiques de la fibrose adipocytaire (rôle des adipocytes, des macrophages en couronne, de l'hypoxie adipocytaire) et le lien mécanistique direct obésité-fibrose-cancer sont sous-représentés. Aucun des 30 articles les plus cités ne traite spécifiquement du tissu adipeux, ce qui constitue un gap important.

- **Myofibroblastes vs CAF** : La relation précise entre myofibroblastes (issus de la fibrose tissulaire classique) et CAF activés par α -SMA dans le TME reste ambiguë [28,27]. L'absence de marqueurs discriminants fiables est une lacune persistante.

- **Biais de citation** : Les articles de statistiques cancéreuses [1,2,4,5] dominent le cluster par leur nombre de citations mais ne contribuent pas mécanistiquement au sujet. Leur présence reflète un biais de co-citation par les études épidémiologiques liant obésité et cancer, sans que ce lien soit explicitement articulé dans les abstracts disponibles.

- **Signalisation Wnt/ β -caténine** [20] : Son inclusion suggère des interactions avec le TGF- β dans la fibrose et l'EMT, mais les mécanismes de crosstalk spécifiques au tissu adipeux restent largement inexplorés dans ce corpus.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. [Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries](#) — CAA Cancer Journal for Clinicians (2021) 111,085 [DOI](#)
2. [Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries](#) — CAA Cancer Journal for Clinicians (2018) 87,428 [DOI](#)
3. [Hallmarks of Cancer: The Next Generation](#) — Cell (2011) 65,894 [DOI](#)
4. [Cancer statistics, 2020](#) — CAA Cancer Journal for Clinicians (2020) 21,321 [DOI](#)
5. [Cancer statistics, 2022](#) — CAA Cancer Journal for Clinicians (2022) 18,041 [DOI](#)
6. [Inflammation and cancer](#) — Nature (2002) 15,023 [DOI](#)
7. [Should We STOP Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers in Advanced Kidney Disease?](#) — The Nephron journals/Nephron journals (2016) 11,735 [DOI](#)
8. [Cancer-related inflammation](#) — Nature (2008) 11,201 [DOI](#)
9. [Immunity, Inflammation, and Cancer](#) — Cell (2010) 10,604 [DOI](#)
10. [Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells](#) — Proceedings of the National Academy of Sciences (2003) 10,331 [DOI](#)

11. [Hallmarks of Cancer: New Dimensions](#) — Cancer Discovery (2022) 8,744 [DOI](#)
12. [The Epithelial-Mesenchymal Transition Generates Cells with Properties of Stem Cells](#) — Cell (2008) 8,687 [DOI](#)
13. [Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis](#) — Nature Medicine (2013) 8,014 [DOI](#)
14. [Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease](#) — Nature Medicine (1995) 7,655 [DOI](#)
15. [Molecular Mechanisms of Stress-Responsive Changes in Collagen and Elastin Networks in Skin](#) — Skin Pharmacology and Physiology (2016) 7,304 [DOI](#)
16. [Patterns and Emerging Mechanisms of the Angiogenic Switch during Tumorigenesis](#) — Cell (1996) 6,877 [DOI](#)
17. [Targeting HIF-1 for cancer therapy](#) — Nature reviews. Cancer (2003) 6,658 [DOI](#)
18. [Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system](#) — Nature reviews. Immunology (2009) 6,604 [DOI](#)
19. [The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization](#) — Trends in Immunology (2004) 6,400 [DOI](#)
20. [Wnt/ \$\beta\$ -Catenin Signaling: Components, Mechanisms, and Diseases](#) — Developmental Cell (2009) 5,546 [DOI](#)
21. [TGF \$\beta\$ attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells](#) — Nature (2018) 5,385 [DOI](#)
22. [Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis](#) — Nature (2011) 5,326 [DOI](#)
23. [Hallmarks of aging: An expanding universe](#) — Cell (2023) 5,275 [DOI](#)
24. [THE DISTRIBUTION OF SECONDARY GROWTHS IN CANCER OF THE BREAST.](#) — The Lancet (1889) 5,120 [DOI](#)
25. [Accessories to the Crime: Functions of Cells Recruited to the Tumor Microenvironment](#) — Cancer Cell (2012) 4,641 [DOI](#)
26. [EMT: 2016](#) — Cell (2016) 4,393 [DOI](#)
27. [Tumors: Wounds That Do Not Heal](#) — New England Journal of Medicine (1986) 4,335 [DOI](#)
28. [The biology and function of fibroblasts in cancer](#) — Nature reviews. Cancer (2016) 4,171 [DOI](#)
29. [Matrix Crosslinking Forces Tumor Progression by Enhancing Integrin Signaling](#) — Cell (2009) 3,995 [DOI](#)
30. [Tumor-Associated Macrophages: From Mechanisms to Therapy](#) — Immunity (2014) 3,986 [DOI](#)

CLUSTER 3 684 articles dans le réseau

Microenvironnement tissulaire, polarisation macrophagique et remodelage matriciel : interfaces entre inflammation, fibrose et pathologie tumorale.

Analyse du cluster bibliométrique

Microenvironnement tissulaire, polarisation macrophagique et remodelage matriciel : interfaces entre inflammation, fibrose et pathologie tumorale.

Ce cluster réunit des articles couvrant les mécanismes cellulaires et moléculaires du remodelage tissulaire, à l'intersection de la biologie de la matrice extracellulaire, de l'immunité innée et de la physiopathologie du microenvironnement. Le fil conducteur est la compréhension de la façon dont les cellules détectent, modifient et répondent à leur environnement matriciel et inflammatoire, processus centraux dans la fibrose du tissu adipeux.

Les macrophages occupent une place centrale : leur hétérogénéité phénotypique [22], leur plasticité de polarisation M1/M2 [11,14,30] et leurs fonctions protectrices ou pathogènes [23] régulent directement le remodelage tissulaire, la fibrose et la progression tumorale. La reconnaissance des pathogènes par l'immunité innée via les récepteurs Toll-like constitue un signal d'activation majeur de ces cellules [7]. Le contexte immunitaire tumoral, incluant les macrophages et les lymphocytes T régulateurs, influence directement le pronostic clinique [24,28].

La signalisation TGF- β , via les voies Smad-dépendantes et Smad-indépendantes, constitue le mécanisme pro-fibrotique central reliant inflammation et dépôt de collagène par les myofibroblastes [21]. La voie Wnt/ β -caténine participe également au remodelage et à la différenciation cellulaire dans ces contextes [18]. La mécano-transduction — la capacité des cellules à percevoir et répondre à la rigidité de leur substrat — module directement le phénotype myofibroblastique et la progression fibrotique [12].

L'hypoxie tissulaire, régulée par HIF-1 [13], connecte le remodelage vasculaire, l'angiogenèse [8,19] et le métabolisme (effet Warburg) [25] au microenvironnement fibrotique et tumoral. La sénescence cellulaire [10] et les mécanismes d'apoptose [6] et d'autophagie [2] déterminent le devenir des cellules dans les tissus remaniés. Les hallmarks du vieillissement intègrent nombre de ces processus dans un cadre conceptuel unifié [4]. Enfin, les exosomes émergent comme vecteurs de communication intercellulaire influençant le tropisme métastatique et le remodelage matriciel [20,26]. La réponse aux biomatériaux illustre la réaction fibreuse à corps étranger impliquant macrophages et myofibroblastes [27], tandis que la cicatrisation cutanée représente le modèle paradigmatique de ce remodelage [29]. Le diabète de type 2 constitue le contexte métabolique majeur liant dysfonction du tissu adipeux, inflammation et fibrose [17].

- [4] López-Otín et al. (2013) — Cadre conceptuel intégrateur définissant les neuf hallmarks du vieillissement, dont la sénescence, l'altération de la communication intercellulaire et la perte de protéostasie, tous impliqués dans la fibrose tissulaire liée à l'âge.

- [21] Derynck & Zhang (2003) — Référence fondamentale sur les voies de signalisation TGF- β (Smad-dépendantes et indépendantes), mécanisme central de la différenciation myofibroblastique et du dépôt de matrice extracellulaire/collagène dans le tissu adipeux.

- [11] Sica & Mantovani (2012) — Article clé établissant le paradigme de la polarisation macrophagique M1/M2 in vivo, directement pertinent pour comprendre l'infiltration macrophagique du tissu adipeux fibrotique.

- [12] Discher et al. (2005) — Travail fondateur sur la mécano-sensibilité cellulaire, démontrant que la rigidité du substrat (donc de la matrice extracellulaire) détermine le phénotype cellulaire, incluant la différenciation myofibroblastique.

- [29] Martin (1997) — Modèle paradigmatique de la cicatrisation cutanée intégrant migration cellulaire, synthèse matricielle, contraction par les myofibroblastes et rôle des facteurs de croissance, transposable à la fibrose du tissu adipeux.

- [13] Wang et al. (1995) — Découverte de la structure de HIF-1, facteur clé reliant hypoxie tissulaire (caractéristique du tissu adipeux obèse) à l'activation de programmes pro-fibrotiques et angiogéniques.

- **[27]** Anderson et al. (2008) — Description de la réaction à corps étranger impliquant macrophages, cellules géantes et myofibroblastes, modèle de fibrose encapsulante directement comparable à la fibrose péri-adipocytaire.

- **[14]** Murray et al. (2014) — Mise à jour de la nomenclature et des guidelines expérimentales sur l'activation macrophagique, standardisant le champ et clarifiant le continuum de polarisation au-delà du binôme M1/M2.

Phase 1 — Fondations moléculaires (1995-2005) : Les travaux pionniers identifient les acteurs clés : HIF-1 et la réponse à l'hypoxie [13], la sénescence cellulaire marquée par SA-β-gal [10], les voies TGF-β/Smad [21], la mécano-transduction matricielle [12], l'hétérogénéité macrophagique [22] et la cicatrisation comme modèle de remodelage [29].

Phase 2 — Intégration immunologique et microenvironnementale (2005-2015) : Le champ converge vers la compréhension du microenvironnement : polarisation macrophagique in vivo [11], standardisation de la nomenclature M1/M2 [14], fonctions duales des macrophages [23], rôle du contexte immunitaire dans le pronostic tumoral [28], et réaction fibreuse aux biomatériaux [27]. Le cadre des hallmarks du vieillissement intègre ces processus [4].

Phase 3 — Virage métabolique et communicationnel (2015-2021) : Les publications récentes marquent un tournant vers le métabolisme (effet Warburg [25], épidémiologie du diabète de type 2 [17]), la communication intercellulaire par exosomes et leur rôle dans le tropisme métastatique [26], et les régulations épigénétiques par modifications d'histones [16]. La plasticité macrophagique est revisitée comme un spectre continu plutôt qu'une dichotomie [30].

Ce virage reflète une prise de conscience que la fibrose du tissu adipeux n'est pas un phénomène purement structurel mais un processus intégrant métabolisme, immunité, signalisation paracrine et mécano-biologie.

- **Dichotomie M1/M2 vs continuum** : La classification binaire des macrophages [11,22] est remise en question par les données in vivo montrant un spectre continu d'activation [14,30]. L'applicabilité de ce modèle simplifié au tissu adipeux fibrotique reste débattue, les macrophages adipeux présentant des phénotypes métaboliques mixtes non réductibles à M1 ou M2.

- **Rôle causal vs associatif de la rigidité matricielle** : Si la mécano-sensibilité est établie in vitro [12], la démonstration que la rigidification de la matrice extracellulaire du tissu adipeux cause directement (et non accompagne simplement) la dysfonction métabolique reste insuffisamment documentée in vivo.

- **TGF-β : cible thérapeutique ou médiateur homéostatique ?** : La dualité des voies TGF-β [21], à la fois anti-inflammatoires/résolutives et pro-fibrotiques, crée une ambiguïté thérapeutique majeure. Le blocage de TGF-β pourrait aggraver l'inflammation tout en réduisant la fibrose.

- **Lacune majeure — Spécificité adipocytaire** : Ce cluster est dominé par des articles généralistes (immunologie, oncologie, biologie vasculaire). Il manque des textes fondateurs spécifiquement dédiés à la fibrose du tissu adipeux, aux adipocyte precursor cells comme source de myofibroblastes, et aux collagènes spécifiques (COL6A) du tissu adipeux. Cela suggère que le champ de la fibrose adipocytaire emprunte ses cadres conceptuels à d'autres disciplines sans avoir encore produit ses propres références canoniques.

- **Exosomes et fibrose adipocytaire** : Le rôle des exosomes [20,26] dans la communication entre adipocytes, macrophages et fibroblastes du tissu adipeux constitue un gap majeur, ces travaux étant essentiellement centrés sur le contexte tumoral.

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) 19,543  [DOI](#)
2.   **Repertoires of Autophagy in the Pathogenesis of Ocular Diseases** — Cellular Physiology and Biochemistry (2015) 16,339  [DOI](#)
3.   **Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review** — American Journal of Nephrology (2017) 15,283  [DOI](#)
4.   **The Hallmarks of Aging** — Cell (2013) 14,607  [DOI](#)
5.   **Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010** — The Lancet (2012) 14,197  [DOI](#)
6.   **Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death** — Toxicologic Pathology (2007) 13,463  [DOI](#)

7. [□ □ Pathogen Recognition and Innate Immunity](#) — Cell (2006) 11,763 [□ DOI](#)
8. [□ Isolation of Putative Progenitor Endothelial Cells for Angiogenesis](#) — Science (1997) 8,717 [□ DOI](#)
9. [□ □ Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs](#) — Genome Research (2008) 8,521 [□ DOI](#)
10. [□ □ A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo.](#) — Proceedings of the National Academy of Sciences (1995) 7,376 [□ DOI](#)
11. [□ Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas](#) — Journal of Clinical Investigation (2012) 6,279 [□ DOI](#)
12. [□ Tissue Cells Feel and Respond to the Stiffness of Their Substrate](#) — Science (2005) 6,259 [□ DOI](#)
13. [□ □ Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O2 tension.](#) — Proceedings of the National Academy of Sciences (1995) 6,182 [□ DOI](#)
14. [□ □ Macrophage Activation and Polarization: Nomenclature and Experimental Guidelines](#) — Immunity (2014) 6,072 [□ DOI](#)
15. [□ New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression](#) — Nature reviews. Cancer (2002) 6,040 [□ DOI](#)
16. [□ □ Regulation of chromatin by histone modifications](#) — Cell Research (2011) 5,908 [□ DOI](#)
17. [□ Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications](#) — Nature Reviews Endocrinology (2017) 5,602 [□ DOI](#)
18. [□ □ Wnt/β-Catenin Signaling in Development and Disease](#) — Cell (2006) 5,525 [□ DOI](#)
19. [□ Normalization of Tumor Vasculature: An Emerging Concept in Antiangiogenic Therapy](#) — Science (2005) 5,375 [□ DOI](#)
20. [□ Exosomes: composition, biogenesis and function](#) — Nature reviews. Immunology (2002) 5,330 [□ DOI](#)
21. [□ Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-β family signalling](#) — Nature (2003) 5,317 [□ DOI](#)
22. [□ Monocyte and macrophage heterogeneity](#) — Nature reviews. Immunology (2005) 5,116 [□ DOI](#)
23. [□ Protective and pathogenic functions of macrophage subsets](#) — Nature reviews. Immunology (2011) 5,096 [□ DOI](#)
24. [□ Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival](#) — Nature Medicine (2004) 5,031 [□ DOI](#)
25. [□ □ The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells?](#) — Trends in Biochemical Sciences (2016) 5,028 [□ DOI](#)
26. [□ □ Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis](#) — Nature (2015) 4,992 [□ DOI](#)
27. [□ □ Foreign body reaction to biomaterials](#) — Seminars in Immunology (2008) 4,902 [□ DOI](#)
28. [□ □ The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome](#) — Nature reviews. Cancer (2012) 4,873 [□ DOI](#)
29. [□ Wound Healing--Aiming for Perfect Skin Regeneration](#) — Science (1997) 4,773 [□ DOI](#)
30. [□ Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease](#) — Journal of Cellular Physiology (2018) 4,749 [□ DOI](#)

CLUSTER 4 574 articles dans le réseau

Microenvironnement tissulaire, remodelage de la matrice extracellulaire et signalisation intercellulaire dans les processus pathologiques chroniques : cancer, fibrose et inflammation.

Analyse du Cluster Bibliométrique

Microenvironnement tissulaire, remodelage de la matrice extracellulaire et signalisation intercellulaire dans les processus pathologiques chroniques : cancer, fibrose et inflammation.

Ce cluster réunit des articles qui, bien que thématiquement hétérogènes en apparence, convergent autour des mécanismes fondamentaux du remodelage tissulaire, de la signalisation intercellulaire et de la réponse inflammatoire chronique — processus communs à la fibrose, au cancer et aux maladies métaboliques.

La signalisation TGF- β constitue un axe central, régulant à la fois la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) [7], la différenciation des myofibroblastes et la fibrose tissulaire, via des voies de transduction membranaire-noyau finement caractérisées [12]. Les fibroblastes associés au cancer (CAF) illustrent directement le lien entre remodelage matriciel et progression tumorale [27], tandis que les métalloprotéinases matricielles (MMPs) assurent la dégradation et le remodelage dynamique de la matrice extracellulaire dans ces contextes [26]. La mécanotransduction via YAP/TAZ traduit les propriétés mécaniques de la matrice (rigidité, fibrose) en signaux intracellulaires modulant la prolifération et la différenciation [14].

L'inflammation chronique, médiée notamment par l'IL-6 [22], le stress oxydatif [16] et l'activation des inflammasomes [18], alimente un cercle vicieux entre dommage tissulaire, fibrose et transformation néoplasique. La libération de HMGB1 par les cellules nécrotiques déclenche cette cascade inflammatoire [30]. La stéatose hépatique non alcoolique illustre ce continuum inflammation-fibrose dans le tissu métabolique [17], tandis que les dysfonctions intestinales en cirrhose montrent les conséquences systémiques de la fibrose hépatique [11].

La communication intercellulaire est assurée par les vésicules extracellulaires/exosomes [10,13] et régulée au niveau post-transcriptionnel par les microARN [2]. La sénescence cellulaire, induite par les oncogènes ou le vieillissement réplicatif [9,19], contribue au remodelage tissulaire via le phénotype sécrétoire associé à la sénescence (SASP), alimentant fibrose et inflammation. Le stress oxydatif mitochondrial participe à ce vieillissement tissulaire [28].

La voie Wnt [15] et les processus métastatiques [21,24,29] complètent ce réseau en reliant développement, homéostasie tissulaire et cancer. Les immunothérapies anti-PD-1/PD-L1 [1] et les approches de médecine régénérative utilisant les cellules souches [4,25] représentent les applications thérapeutiques émergentes ciblant ce microenvironnement pathologique.

- [12] Shi & Massagué (2003) : Article de référence décrivant les mécanismes moléculaires de la signalisation TGF- β de la membrane au noyau, voie centrale de la fibrogenèse et de la différenciation myofibroblastique.

- [7] Kalluri & Weinberg (2009) : Revue fondatrice sur l'EMT, établissant le cadre conceptuel reliant cette transition à la fibrose tissulaire, à l'invasivité tumorale et à la génération de cellules mésenchymateuses (dont les myofibroblastes).

- [27] Kalluri & Zeisberg (2006) : Article pivot démontrant le rôle des fibroblastes dans le microenvironnement tumoral, reliant directement remodelage de la matrice extracellulaire et progression cancéreuse.

- [26] Visse & Nagase (2003) : Revue exhaustive sur les MMPs et leurs inhibiteurs (TIMPs), enzymes clés du remodelage du collagène et de la matrice extracellulaire dans la fibrose et le cancer.

- [14] Dupont et al. (2011) : Découverte du rôle de YAP/TAZ comme mécanotransducteurs, établissant le lien entre rigidité matricielle (caractéristique de la fibrose) et régulation transcriptionnelle cellulaire.

- [2] Bartel (2009) : Article fondamental sur les microARN et leur rôle régulateur, pertinent pour la compréhension de la régulation post-transcriptionnelle des voies fibrotiques et inflammatoires.

- [30] Scaffidi et al. (2002) : Démonstration que HMGB1 libéré par les cellules nécrotiques déclenche l'inflammation, mécanisme initiateur clé dans le continuum lésion-inflammation-fibrose.

- [9] Hayflick & Moorhead (1961) : Article historique fondateur sur la sénescence répliquative cellulaire, base conceptuelle du SASP qui contribue au remodelage matriciel et à la fibrose tissulaire.

L'évolution chronologique révèle plusieurs phases distinctes. Les années 1960-2000 posent les bases fondamentales : sénescence cellulaire [9], cellules souches [4,25] et sénescence oncogène [19]. La période 2002-2006 voit l'émergence des mécanismes moléculaires du remodelage matriciel avec les MMPs [26], la signalisation TGF- β [12], le rôle des fibroblastes tumoraux [27] et les mécanismes métastatiques [24,29]. L'inflammation comme lien mécanistique est également établie [8,30,18].

Un virage notable s'opère entre 2009 et 2014 vers une vision intégrative du microenvironnement : EMT [7], microARN [2], mécanotransduction [14], stress oxydatif [16] et signalisation IL-6 [22]. La période récente (2016-2018) marque l'essor des approches thérapeutiques ciblant ce microenvironnement (immunothérapie [1], modulateurs de l'inflammation [20]) et la reconnaissance du rôle des vésicules extracellulaires comme médiateurs de la communication intercellulaire dans le remodelage tissulaire [10,13].

On observe donc un glissement d'une approche centrée sur les cellules individuelles vers une compréhension systémique du microenvironnement tissulaire intégrant matrice, inflammation, signalisation mécanique et communication intercellulaire.

Origine des myofibroblastes : Le débat persiste sur la contribution relative de l'EMT [7] versus les fibroblastes résidents [27] versus les progéniteurs d'origine médullaire [4,25] dans la génération des myofibroblastes responsables de la fibrose. Les preuves in vivo restent insuffisantes.

Lien causal inflammation-fibrose : Si l'association entre inflammation chronique [22,16,30] et fibrose est établie, la hiérarchie causale et les seuils de basculement vers la fibrose irréversible restent mal définis, notamment dans le tissu adipeux [17].

Spécificité tissulaire : Ce cluster manque cruellement d'articles spécifiquement dédiés à la fibrose du tissu adipeux. Les mécanismes décrits (TGF- β [12], MMPs [26], EMT [7]) sont largement extrapolés d'autres organes (foie [17], poumon [6]), sans validation systématique dans le contexte adipeux.

Rôle fonctionnel des exosomes : Bien que les vésicules extracellulaires soient bien caractérisées [10,13], leur rôle spécifique dans la propagation de la fibrose et le remodelage du collagène dans le tissu adipeux reste à démontrer.

Mécanotransduction et fibrose : Le rôle de YAP/TAZ [14] dans la boucle de rétroaction positive entre rigidité matricielle et activation myofibroblastique est suggéré mais insuffisamment exploré dans le tissu adipeux, où la transition de tissu mou à tissu fibrotique est particulièrement marquée dans l'obésité.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. [PD-1 and PD-L1 Immune Checkpoint Blockade to Treat Breast Cancer](#) — Breast Care (2016) 30, 917 [DOI](#)
2. [MicroRNAs: Target Recognition and Regulatory Functions](#) — Cell (2009) 20, 210 [DOI](#)
3. [Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death](#) — Cell (2012) 17, 510 [DOI](#)
4. [Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts](#) — Science (1998) 15, 860 [DOI](#)
5. [Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer](#) — New England Journal of Medicine (2004) 10, 948 [DOI](#)
6. [Heat Shock Protein A12B Protects Vascular Endothelial Cells Against Sepsis-Induced Acute Lung Injury in Mice](#) — Cellular Physiology and Biochemistry (2017) 10, 712 [DOI](#)
7. [The basics of epithelial-mesenchymal transition](#) — Journal of Clinical Investigation (2009) 10, 039 [DOI](#)
8. [Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease](#) — New England Journal of Medicine (2005) 8, 697 [DOI](#)
9. [The serial cultivation of human diploid cell strains](#) — Experimental Cell Research (1961) 8, 356 [DOI](#)
10. [Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles](#) — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2018) 8, 189 [DOI](#)
11. [Changes of Intestinal Functions in Liver Cirrhosis](#) — Inflammatory Intestinal Diseases (2016) 6, 813 [DOI](#)
12. [Mechanisms of TGF- \$\beta\$ Signaling from Cell Membrane to the Nucleus](#) — Cell (2003) 5, 838 [DOI](#)
13. [Isolation and Characterization of Exosomes from Cell Culture Supernatants and Biological Fluids](#) — Current Protocols in Cell Biology (2006) 5, 722 [DOI](#)
14. [Role of YAP/TAZ in mechanotransduction](#) — Nature (2011) 5, 717 [DOI](#)
15. [THE WNT SIGNALING PATHWAY IN DEVELOPMENT AND DISEASE](#) — Annual Review of Cell and Developmental Biology (2004) 5, 264 [DOI](#)
16. [Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked?](#) — Free Radical Biology and Medicine (2010) 5, 213 [DOI](#)

17. ☐ ☐ **Nonalcoholic Fatty Liver Disease** — New England Journal of Medicine (2002) 351,185 [DOI](#)
18. ☐ ☐ **Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome** — Nature (2006) 445,182 [DOI](#)
19. ☐ ☐ **Oncogenic ras Provokes Premature Cell Senescence Associated with Accumulation of p53 and p16INK4a** — Cell (1997) 91,034 [DOI](#)
20. ☐ ☐ **Modulating Innate and Adaptive Immunity by (R)-Roscovitine: Potential Therapeutic Opportunity in Cystic Fibrosis** — Journal of Innate Immunity (2016) 8,998 [DOI](#)
21. ☐ ☐ **A Perspective on Cancer Cell Metastasis** — Science (2011) 332,845 [DOI](#)
22. ☐ ☐ **IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease** — Cold Spring Harbor Perspectives in Biology (2014) 6,836 [DOI](#)
23. ☐ ☐ **Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease** — Nature (2012) 486,820 [DOI](#)
24. ☐ ☐ **The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited** — Nature reviews. Cancer (2003) 3,655 [DOI](#)
25. ☐ ☐ **Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) *in vitro* and *in vivo*** — Proceedings of the National Academy of Sciences (2000) 97,531 [DOI](#)
26. ☐ ☐ **Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases** — Circulation Research (2003) 93,494 [DOI](#)
27. ☐ ☐ **Fibroblasts in cancer** — Nature reviews. Cancer (2006) 6,434 [DOI](#)
28. ☐ ☐ **Mitochondria, Oxidants, and Aging** — Cell (2005) 121,331 [DOI](#)
29. ☐ ☐ **Cancer Metastasis: Building a Framework** — Cell (2006) 127,269 [DOI](#)
30. ☐ ☐ **Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation** — Nature (2002) 415,159 [DOI](#)

CLUSTER 5 505 articles dans le réseau

Microenvironnement tissulaire, inflammation chronique et remodelage de la matrice extracellulaire : interfaces entre fibrose, métabolisme et progression tumorale.

Analyse bibliométrique du cluster

Microenvironnement tissulaire, inflammation chronique et remodelage de la matrice extracellulaire : interfaces entre fibrose, métabolisme et progression tumorale.

Ce cluster réunit des travaux couvrant un spectre large mais cohérent autour du remodelage tissulaire, de l'inflammation chronique et des interactions cellule-microenvironnement. Le fil conducteur est la compréhension de la façon dont les cellules stromales, immunitaires et les composants de la matrice extracellulaire interagissent pour orienter un tissu vers la fibrose, la dégénérescence métabolique ou la transformation maligne.

Le remodelage de la matrice et la mécanotransduction jouent un rôle central dans la progression tumorale, comme démontré par les travaux montrant que la rigidité matricielle et l'homéostasie tensionnelle influencent directement le phénotype malin [30]. Les macrophages, acteurs clés de ce microenvironnement, exercent des fonctions duales dans la réparation tissulaire, la fibrose et la promotion tumorale [21,27]. L'inflammation chronique de bas grade, conceptualisée sous le terme « inflamm-aging », constitue un socle physiopathologique commun au vieillissement, aux maladies métaboliques et au cancer [20]. La voie NF-κB est un médiateur central de cette inflammation persistante [23], tandis que l'inflammasome NLRP3 relie stress mitochondrial et réponse inflammatoire [19].

Sur le versant métabolique, la stéatopathie hépatique non alcoolique (NAFLD), dont la prévalence mondiale est considérable [4], progresse vers la fibrose selon des critères histologiques standardisés [5]. Le tissu adipeux constitue à la fois une source de cellules souches mésenchymateuses multipotentes [12] et un organe endocrine sécrétant des adipokines pro-inflammatoires impliquées dans les maladies métaboliques [25]. L'origine périvasculaire des cellules souches mésenchymateuses dans de multiples organes [28] éclaire les mécanismes de fibrose et de différenciation myofibroblastique. La sénescence cellulaire [26] et les dérèglements de l'autophagie [14] contribuent à l'accumulation de dommages tissulaires et à la fibrose progressive.

La reprogrammation cellulaire par facteurs définis [2] a ouvert des perspectives thérapeutiques majeures, tandis que les signatures biologiques du cancer [1] et l'immunoédition tumorale [13] fournissent le cadre conceptuel reliant inflammation, immunité et transformation néoplasique. Les approches thérapeutiques ciblant ce microenvironnement incluent l'immunothérapie anti-PD-L1 [8], la néphroprotection par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine [9] ou inhibiteurs SGLT2 [15], et la compréhension du microenvironnement immunitaire tumoral (TIME) [16].

- **[1]** Article séminale définissant les « hallmarks » du cancer, cadre conceptuel universel intégrant remodelage tissulaire, angiogenèse et évasion immunitaire — fondement théorique de tout le cluster.

- **[30]** Démonstration pionnière que l'homéostasie tensionnelle de la matrice extracellulaire régule directement le phénotype malin, établissant le lien entre rigidité matricielle/fibrose et cancer.

- **[27]** Revue de référence sur la polarisation macrophagique dans la réparation tissulaire et la fibrose, décrivant les mécanismes par lesquels les macrophages orchestrent le dépôt de collagène et le remodelage matriciel.

- **[12]** Identification du tissu adipeux comme réservoir de cellules souches mésenchymateuses multipotentes, fondamental pour comprendre la différenciation myofibroblastique dans la fibrose adipeuse.

- **[25]** Revue majeure sur les adipokines, établissant le lien entre dysfonction du tissu adipeux, inflammation chronique et maladies métaboliques associées à la fibrose.

- **[28]** Identification de l'origine périvasculaire des cellules souches mésenchymateuses dans de multiples organes, éclairant les mécanismes de recrutement des précurseurs myofibroblastiques.

- [4,5] Articles fondateurs pour la NAFLD : l'un établissant l'épidémiologie mondiale [4], l'autre le système de scoring histologique (NAS) incluant la fibrose [5], essentiels pour quantifier la progression fibrotique hépatique.

- [20] Conceptualisation de l'« inflamm-aging », reliant vieillissement, inflammation systémique chronique et prédisposition à la fibrose tissulaire et aux pathologies dégénératives.

Phase 1 (1994-2005) — Fondements conceptuels : Définition des hallmarks du cancer [1], caractérisation des cellules souches adipeuses [12], standardisation de l'évaluation histologique de la fibrose hépatique [5], et découverte du rôle de la mécanotransduction dans la malignité [30].

Phase 2 (2006-2012) — Révolution cellulaire et immunitaire : Reprogrammation cellulaire par iPSC [2], compréhension de l'immunoédition tumorale [13], rôle des macrophages dans la promotion tumorale [21], identification des adipokines comme médiateurs inflammatoires [25], et émergence de l'autophagie comme mécanisme de remodelage cellulaire [14]. L'immunothérapie anti-PD-L1 apparaît [8].

Phase 3 (2015-2019) — Virage translationnel et intégratif : Quantification de la charge mondiale de la NAFLD/fibrose [4], compréhension fine du microenvironnement immunitaire tumoral (TIME) [16], approches thérapeutiques ciblées comme les inhibiteurs SGLT2 pour la néphroprotection [15], et signalisation mTOR dans le métabolisme tissulaire [10]. Le virage récent est clairement orienté vers une vision intégrative reliant fibrose, inflammation métabolique et immunité, avec des applications thérapeutiques concrètes.

Hétérogénéité du cluster : La présence d'articles thématiquement éloignés (pièges extracellulaires des neutrophiles [6], leucémie aiguë myéloïde [24], ulcères du pied diabétique [29]) suggère un regroupement par co-citation parfois tangentiel, reflétant des citations partagées plutôt qu'une cohérence thématique stricte. L'article rétracté sur la pluripotence des cellules souches de moelle [18] soulève des questions sur la fiabilité de certains fondements du domaine des cellules souches mésenchymateuses, impactant indirectement les travaux sur la différenciation myofibroblastique.

Lacune majeure — Fibrose adipeuse spécifique : Malgré la requête initiale centrée sur la fibrose du tissu adipeux, le TGF-beta et les myofibroblastes, aucun des 30 articles les plus cités ne traite directement de la fibrose du tissu adipeux ni du rôle spécifique du TGF-beta dans le remodelage de la matrice extracellulaire adipeuse. Les travaux sur le tissu adipeux se limitent aux cellules souches [12] et aux adipokines [25], sans aborder les mécanismes fibrotiques spécifiques (dépôt de collagène VI, activation myofibroblastique adipocytaire).

Controverses mécanistiques : La dualité fonctionnelle des macrophages — pro-fibrotiques versus pro-résolutifs [27,21] — reste insuffisamment résolue dans le contexte adipeux spécifique. Le lien causal entre rigidité matricielle et transformation maligne [30] versus simple corrélation reste débattu. La pertinence de la sénescence cellulaire [26] comme cible thérapeutique anti-fibrotique soulève la question du risque oncogénique associé à l'élimination des cellules sénescents.

Gap translationnel : Les thérapies ciblant la fibrose organique (hépatique [4,5], rénale [9,15]) n'ont pas encore d'équivalent validé pour la fibrose du tissu adipeux, constituant une lacune thérapeutique majeure dans ce domaine.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. [The Hallmarks of Cancer](#) — Cell (2000) 28, 446 [DOI](#)
2. [Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors](#) — Cell (2006) 26, 351 [DOI](#)
3. [Ror2 signaling regulates Golgi structure and transport through IFT20 for tumor invasiveness](#) — Scientific Reports (2017) 16, 087 [DOI](#)
4. [Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes](#) — Hepatology (2015) 10, 646 [DOI](#)
5. [Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease†](#) — Hepatology (2005) 10, 577 [DOI](#)
6. [Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria](#) — Science (2004) 9, 934 [DOI](#)
7. [Copper-Zinc Superoxide Dismutase \(SOD1\) Is Released by Microglial Cells and Confers Neuroprotection against 6-OHDA Neurotoxicity](#) — Neurosignals (2012) 9, 017 [DOI](#)
8. [Safety and Activity of Anti-PD-L1 Antibody in Patients with Advanced Cancer](#) — New England Journal of Medicine (2012) 7, 959 [DOI](#)
9. [Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy](#) — New England Journal of Medicine (2001) 7, 449 [DOI](#)
10. [mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease](#) — Cell (2017) 7, 320 [DOI](#)

11. [Neutrophil emigration in the skin, lungs, and peritoneum: different requirements for CD11/CD18 revealed by CD18-deficient mice.](#) — PubMed (1997) 7,119 [DOI](#)
12. [Human Adipose Tissue Is a Source of Multipotent Stem Cells](#) — Molecular Biology of the Cell (2002) 6,630 [DOI](#)
13. [Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion](#) — Science (2011) 6,305 [DOI](#)
14. [Autophagy: Renovation of Cells and Tissues](#) — Cell (2011) 6,278 [DOI](#)
15. [Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy](#) — New England Journal of Medicine (2019) 5,855 [DOI](#)
16. [Understanding the tumor immune microenvironment \(TIME\) for effective therapy](#) — Nature Medicine (2018) 5,809 [DOI](#)
17. [Lanthanum Chloride Inhibits LPS Mediated Expressions of Pro-Inflammatory Cytokines and Adhesion Molecules in HUVECs: Involvement of NF-κB-Jmjd3 Signaling](#) — Cellular Physiology and Biochemistry (2017) 5,750 [DOI](#)
18. [RETRACTED ARTICLE: Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow](#) — Nature (2002) 5,530 [DOI](#)
19. [A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation](#) — Nature (2010) 5,353 [DOI](#)
20. [Inflamm-aging: An Evolutionary Perspective on Immunosenescence](#) — Annals of the New York Academy of Sciences (2000) 5,139 [DOI](#)
21. [Macrophage Diversity Enhances Tumor Progression and Metastasis](#) — Cell (2010) 5,136 [DOI](#)
22. [Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers](#) — Nature Cell Biology (2008) 4,969 [DOI](#)
23. [The Nuclear Factor NF- B Pathway in Inflammation](#) — Cold Spring Harbor Perspectives in Biology (2009) 4,743 [DOI](#)
24. [A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice](#) — Nature (1994) 4,710 [DOI](#)
25. [Adipokines in inflammation and metabolic disease](#) — Nature reviews. Immunology (2011) 4,421 [DOI](#)
26. [Cellular senescence: when bad things happen to good cells](#) — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2007) 4,285 [DOI](#)
27. [Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis](#) — Immunity (2016) 4,162 [DOI](#)
28. [A Perivascular Origin for Mesenchymal Stem Cells in Multiple Human Organs](#) — Cell stem cell (2008) 3,955 [DOI](#)
29. [Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence](#) — New England Journal of Medicine (2017) 3,955 [DOI](#)
30. [Tensional homeostasis and the malignant phenotype](#) — Cancer Cell (2005) 3,895 [DOI](#)

CLUSTER 6 391 articles dans le réseau

Remodelage de la matrice extracellulaire, inflammation chronique et microenvironnement tissulaire : des interfaces entre fibrose du tissu adipeux, progression tumorale et maladies métaboliques.

Analyse Bibliométrique du Cluster

Remodelage de la matrice extracellulaire, inflammation chronique et microenvironnement tissulaire : des interfaces entre fibrose du tissu adipeux, progression tumorale et maladies métaboliques.

Ce cluster réunit des articles portant sur les interactions entre la matrice extracellulaire (MEC), l'inflammation et le remodelage tissulaire dans des contextes pathologiques variés — obésité, fibrose, cancer et maladies cardiométaboliques. Le socle conceptuel repose sur la compréhension de la MEC comme structure dynamique influençant le comportement cellulaire [11], notamment via les intégrines qui assurent la communication bidirectionnelle cellule-matrice [5] et la fibronectine qui régule l'adhésion, la migration et la différenciation cellulaires [30]. Les propriétés viscoélastiques de la MEC modulent directement les réponses cellulaires, y compris la différenciation des myofibroblastes [24].

La signalisation TGF- β /Smad constitue un axe central de régulation transcriptionnelle de la fibrose et du remodelage matriciel [29]. Dans le contexte tumoral, le remodelage de la MEC favorise la tumorigénèse et la métastase [23], avec un rôle clé des métalloprotéinases matricielles comme MMP-9 dans le déclenchement du switch angiogénique [15]. Le microenvironnement tumoral implique des macrophages polarisés M2 [8], des cellules myéloïdes immunosuppressives [12] et des mécanismes d'échappement immunitaire via PD-L1 exosomal [16].

L'inflammation chronique du tissu adipeux, caractérisée par le recrutement de macrophages, est un médiateur crucial de l'insulinorésistance liée à l'obésité [7]. Cette inflammation implique des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires [4], le stress oxydatif via les ROS [6] et l'activation de l'inflammasome par la thiorédoxine [19]. Le passage de la stéatose simple à la stéatohépatite non alcoolique illustre le modèle des « hits parallèles multiples » où inflammation et fibrose s'entremêlent [21].

Les cellules souches mésenchymateuses, capables de différenciation adipogénique et de contribution au remodelage tissulaire, représentent un lien entre fibrose et régénération [22]. La signalisation FGF, incluant FGF-21 comme régulateur métabolique [26], et les voies de signalisation des facteurs de croissance fibroblastiques [18] participent à l'homéostasie tissulaire. Le vieillissement cellulaire, via la sénescence p16Ink4a-dépendante [17] et le déclin de l'autophagie [27], accélère la fibrose et la dysfonction tissulaire. La résolution de l'inflammation constitue un processus actif programmé dès l'initiation de la réponse inflammatoire [20].

- [11] — Article fondamental définissant la MEC comme entité bioactive fournissant signaux biochimiques et biomécaniques essentiels à l'homéostasie tissulaire ; cadre conceptuel de tout le cluster.

- [5] — Revue de référence sur les intégrines, récepteurs transmembranaires assurant la mécanotransduction cellule-MEC, indispensable pour comprendre la fibrose et l'activation myofibroblastique.

- [29] — Revue séminale de Massagué sur la signalisation TGF- β /Smad, voie maîtresse de la fibrogenèse, du remodelage collagénique et de la transition épithélio-mésenchymateuse.

- [7] — Démonstration pionnière que l'inflammation chronique du tissu adipeux (infiltration macrophagique) est causalement liée à l'insulinorésistance, fondant le lien entre fibrose adipeuse et métabolisme.

- [23] — Revue récente et intégrative sur le remodelage de la MEC dans la progression tumorale, synthétisant deux décennies de travaux sur le microenvironnement matriciel.

- [24] — Article marquant démontrant que la viscoélasticité de la MEC — et pas seulement sa rigidité — régule le comportement cellulaire, y compris la différenciation fibroblastique.

- [30] — Référence fondatrice sur la fibronectine, composant matriciel essentiel impliqué dans la fibrogenèse du tissu adipeux et le remodelage tissulaire.

- [20] — Article conceptuel clé montrant que la résolution de l'inflammation est un processus actif programmé, pertinent pour comprendre la chronicité de l'inflammation adipeuse menant à la fibrose.

Le cluster révèle une évolution chronologique nette en trois phases :

Phase fondatrice (1993-2005) : Établissement des bases moléculaires avec la caractérisation des intégrines [5], de la fibronectine [30], de la signalisation TGF- β [29], et découverte du rôle de l'inflammation adipeuse dans l'insulinorésistance [7]. Le rôle des MMP dans l'angiogenèse tumorale est identifié [15], et les mécanismes de résolution inflammatoire sont conceptualisés [20].

Phase d'intégration (2007-2015) : Convergence entre immunologie, biologie matricielle et métabolisme. La polarisation macrophagique [8], les cellules myéloïdes tumorales [12], le stress oxydatif [6,19] et l'inflammation hépatique [21] sont reliés au remodelage matriciel. La caractérisation de la MEC comme entité bioactive [11] et des cellules souches mésenchymateuses [22] enrichit le cadre conceptuel.

Virage récent (2016-2020) : Émergence des propriétés mécaniques de la MEC comme régulateur central [24], vision intégrée du remodelage matriciel tumoral [23], rôle de la sénescence cellulaire dans la fibrose tissulaire [17], et immunothérapie ciblant le microenvironnement [16,28]. Ce virage marque un passage d'une vision structurale de la MEC vers une compréhension mécanobiologique et immuno-métabolique intégrée.

Inflammation versus fibrose — causalité incertaine : Le modèle des « hits parallèles multiples » [21] suggère que l'inflammation peut précéder la stéatose, remettant en question la séquence linéaire classique stéatose → inflammation → fibrose. La relation temporelle entre infiltration macrophagique [7] et dépôt de collagène dans le tissu adipeux reste débattue.

Hétérogénéité des macrophages : Le paradigme M1/M2 [8] est de plus en plus contesté comme étant trop simpliste. Les stratégies thérapeutiques ciblant les macrophages [28] se heurtent à l'hétérogénéité phénotypique réelle dans les tissus fibreux, insuffisamment caractérisée dans le tissu adipeux spécifiquement.

Rigidité versus viscoélasticité : L'article de Chaudhuri et al. [24] remet en question des décennies de travaux focalisés sur la rigidité matricielle seule [11], soulevant la question de savoir quelles propriétés mécaniques sont réellement pertinentes pour l'activation myofibroblastique in vivo.

Lacune majeure — spécificité tissulaire : Le cluster est dominé par des études en contexte tumoral [23,15,25] ou hépatique [21], avec un déficit notable d'articles spécifiquement centrés sur la fibrose du tissu adipeux et le rôle des myofibroblastes adipeux, malgré le thème de recherche initial. L'origine cellulaire précise des myofibroblastes dans le tissu adipeux (progéniteurs mésenchymateux [22] versus adipocytes différenciés) reste insuffisamment élucidée.

Sénescence et fibrose adipeuse : Si la sénescence cellulaire p16Ink4a-dépendante réduit la durée de vie saine [17] et le déclin de l'autophagie contribue au vieillissement [27], leur rôle spécifique dans la fibrogenèse adipeuse reste largement extrapolé d'autres tissus, constituant une lacune de recherche importante.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☐ ☐ **Global cancer statistics** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2011) 55,018 [DOI](#)
2. ☐ ☐ **The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14** — Cell (1993) 12,799 [DOI](#)
3. ☐ **Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association** — Circulation (2017) 12,696 [DOI](#)
4. ☐ ☐ **Pattern Recognition Receptors and Inflammation** — Cell (2010) 8,570 [DOI](#)
5. ☐ ☐ **Integrins** — Cell (2002) 8,433 [DOI](#)
6. ☐ ☐ **ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress** — Current Biology (2014) 6,607 [DOI](#)
7. ☐ ☐ **Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance** — Journal of Clinical Investigation (2003) 5,826 [DOI](#)
8. ☐ **Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes** — Trends in Immunology (2002) 5,458 [DOI](#)
9. ☐ ☐ **Neutrophil recruitment and function in health and inflammation** — Nature reviews. Immunology (2013) 5,274 [DOI](#)
10. ☐ ☐ **THE METABOLISM OF TUMORS IN THE BODY** — The Journal of General Physiology (1927) 4,309 [DOI](#)
11. ☐ ☐ **The extracellular matrix at a glance** — Journal of Cell Science (2010) 4,210 [DOI](#)
12. ☐ **Coordinated regulation of myeloid cells by tumours** — Nature reviews. Immunology (2012) 3,486 [DOI](#)

13. [Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer](#) — Nature (2015) 2,836 [DOI](#)
14. [Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction in Hemodialysis Patients: Prevalence, Disease Prediction and Prognosis](#) — Kidney & Blood Pressure Research (2017) 2,818 [DOI](#)
15. [Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis](#) — Nature Cell Biology (2000) 2,779 [DOI](#)
16. [Exosomal PD-L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti-PD-1 response](#) — Nature (2018) 2,741 [DOI](#)
17. [Naturally occurring p16Ink4a-positive cells shorten healthy lifespan](#) — Nature (2016) 2,716 [DOI](#)
18. [Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer](#) — Nature reviews. Cancer (2010) 2,653 [DOI](#)
19. [Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation](#) — Nature Immunology (2009) 2,617 [DOI](#)
20. [Resolution of inflammation: the beginning programs the end](#) — Nature Immunology (2005) 2,470 [DOI](#)
21. [Evolution of Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Multiple Parallel Hits Hypothesis](#) — Hepatology (2010) 2,421 [DOI](#)
22. [Concise Review: Mesenchymal Stem Cells: Their Phenotype, Differentiation Capacity, Immunological Features, and Potential for Homing](#) — Stem Cells (2007) 2,362 [DOI](#)
23. [Concepts of extracellular matrix remodelling in tumour progression and metastasis](#) — Nature Communications (2020) 2,161 [DOI](#)
24. [Effects of extracellular matrix viscoelasticity on cellular behaviour](#) — Nature (2020) 2,099 [DOI](#)
25. [The tumour microenvironment after radiotherapy: mechanisms of resistance and recurrence](#) — Nature reviews. Cancer (2015) 2,090 [DOI](#)
26. [FGF-21 as a novel metabolic regulator](#) — Journal of Clinical Investigation (2005) 2,071 [DOI](#)
27. [Autophagy and Aging](#) — Cell (2011) 2,060 [DOI](#)
28. [Targeting macrophages: therapeutic approaches in cancer](#) — Nature Reviews Drug Discovery (2018) 2,059 [DOI](#)
29. [NEW EMBO MEMBERS REVIEW: Transcriptional control by the TGF-beta/Smad signaling system](#) — The EMBO Journal (2000) 1,961 [DOI](#)
30. [Fibronectin at a glance](#) — Journal of Cell Science (2002) 1,933 [DOI](#)

Axe 2 — Inflammation et dysfonction métabolique

2,085 articles-sources · 21 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 2085 articles · 7 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Inflammation et dysfonction métabolique ». Les clusters révèlent 21 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (2,646 articles) — Ce cluster réunit des articles qui, bien que d'apparence hétérogène, convergent vers l'axe reliant les maladies métaboliques (obésité, diabète, résistance à l'insuline) à la pathogenèse du cancer et aux états inflammatoires chroniques. Le socle épidémiologique est constitué par les estimations successives du fardeau mondial du cancer (GLOBOCAN), montrant une incidence croissante corrélée à la prévalence de facteurs de risque métaboliques comme le surpoids et la sédentarité . Le cadre conceptuel du cancer repose sur les « hallmarks » incluant la reprogrammation métabolique et l'inflammation promotrice de tumeurs , tandis que l'effet Warburg illustre comment les cellules cancéreuses détournent le métabolisme glycolytique, un processus aggravé en contexte d'hyperinsulinémie . **[1,2]**

Cluster 1 (744 articles) — Ce cluster regroupe des travaux couvrant un large spectre de mécanismes biologiques convergents vers la compréhension des maladies métaboliques chroniques. Le noyau central est l'obésité, dont l'épidémiologie mondiale a été quantifiée à travers des méta-analyses de grande envergure , et dont la base moléculaire a été révolutionnée par le clonage du gène de la leptine (*obese*) . L'évaluation clinique de l'insulinorésistance associée repose largement sur le modèle HOMA , devenu un standard en diabétologie, tandis que la prévalence croissante du diabète constitue un fardeau sanitaire mondial . **[16,17]**

Cluster 1 (576 articles) — Ce front de recherche intègre les mécanismes pathophysiologiques reliant l'inflammation chronique, le stress oxydatif et les dysfonctions métaboliques dans les maladies cardiométaboliques. Les approches méthodologiques combinent l'analyse des voies de signalisation cellulaire (autophagie, sénescence), l'étude des ARN circulaires comme biomarqueurs, et l'investigation des récepteurs PPAR dans la régulation métabolique. Les résultats récents révèlent que la cardiomyopathie diabétique résulte d'une cascade inflammatoire complexe impliquant stress oxydatif, dysfonction endothéliale et accumulation de cellules sénescentes. **Cardiométabolisme inflammatoire et dysfonctions tissulaires**

Cluster 2 (453 articles) — Ce cluster rassemble des travaux qui, bien que disciplinairement hétérogènes, convergent vers la compréhension des mécanismes biologiques fondamentaux reliant inflammation, métabolisme et remodelage tissulaire dans le contexte de l'obésité et de ses comorbidités. Le socle métabolique du cluster repose sur la définition consensuelle du syndrome métabolique , qui intègre hypertension, dyslipidémie et hyperglycémie comme facteurs de risque cardiovasculaire et diabétique. La distribution du tissu adipeux et sa dysfonction apparaissent comme des déterminants majeurs du risque cardiométabolique, au-delà du simple indice de masse corporelle . **Interfaces entre inflammation chronique, dysfonction métabolique et remodelage tissulaire : des mécanismes cellulaires fondamentaux aux pathologies associées à l'obésité.**

Cluster 2 (424 articles) — Ce front de recherche se concentre sur les mécanismes inflammatoires reliant l'obésité aux dysfonctions métaboliques, particulièrement l'insulinorésistance et le diabète de type 2. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'analyse des profils inflammatoires du tissu adipeux, l'étude des populations de macrophages infiltrants (M1/M2), l'investigation des voies de signalisation métabolique, et l'évaluation des biomarqueurs circulants comme l'adiponectine. Les résultats récents révèlent que l'inflammation chronique de bas grade du tissu adipeux constitue un mécanisme central dans le développement des complications métaboliques de l'obésité. **Inflammation Métabolique et Remodelage du Tissu Adipeux**

Cluster 3 (413 articles) — Ce cluster réunit des travaux explorant les mécanismes moléculaires à l'interface entre le métabolisme cellulaire, le stress oxydatif, l'inflammation et les pathologies chroniques majeures. L'épidémie mondiale de diabète, dont la prévalence croît en lien avec l'obésité, et le fardeau global du cancer constituent le cadre épidémiologique de ce corpus. Sur le plan métabolique fondamental, le cycle glucose-acides gras décrit par Randle pose les bases de la compétition entre substrats énergétiques et de l'insulino-résistance. **Stress oxydatif, reprogrammation métabolique et inflammation chronique : mécanismes moléculaires reliant les maladies métaboliques (diabète, obésité) au cancer.**

15 micro-clusters complètent le panorama : Mécanismes moléculaires et cellulaires à l'interface entre stress oxydatif, inflammation métabolique, et complications cardiométaboliques de l'obésité et du diabète de type 2. (342 articles), Stéatose hépatique métabolique et inflammation systémique (342 articles), Mécanismes moléculaires et cellulaires à l'interface entre obésité, inflammation chronique, stress métabolique et leurs complications systémiques : du tissu adipeux aux pathologies associées. (313 articles), Métabolisme Macrophagique et Fibrose Tissulaire Inflammatoire (306 articles), Vésicules Extracellulaires et Communication Cellulaire Métabolique (119 articles).

▫ CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : La découverte de l'endotoxémie métabolique (LPS/TLR4) comme déclencheur de l'inflammation adipeuse date de 2007, mais les interventions ciblant spécifiquement cet axe intestin-tissu adipeux restent absentes des essais cliniques. Les inhibiteurs SGLT2 et agonistes GLP-1 ont montré des bénéfices cardiovasculaires sans que leur impact sur l'inflammation adipeuse soit mécaniquement caractérisé.

Tension mécanistique non résolue : La polarisation M1/M2 des macrophages adipeux est bien documentée, mais le signal initial orientant vers le phénotype pro-inflammatoire M1 en contexte d'obésité reste débattu : compétition entre hypothèses hypoxique (HIF-1 α), métabolique (lipotoxicité) et microbienne (endotoxémie). Aucune étude intégrative ne hiérarchise ces déclencheurs chez l'humain.

Signal faible émergent : L'inflammasome NLRP3 apparaît dans plusieurs articles récents comme intégrateur du stress mitochondrial et de l'inflammation métabolique, mais son rôle spécifique dans la transition adipocyte sain → adipocyte dysfonctionnel n'est pas établi chronologiquement.

▫ QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

L'activation de l'inflammasome NLRP3 adipocytaire précède-t-elle ou suit-elle la polarisation M1 des macrophages résidents, et cette séquence temporelle peut-elle être interrompue par une intervention ciblant la perméabilité intestinale chez les sujets obèses pré-diabétiques ?

Justification — Le corpus documente séparément l'inflammasome NLRP3, la polarisation macrophagique et l'endotoxémie métabolique, mais leur chronologie relative dans l'initiation de la dysfonction adipeuse humaine reste inconnue. Établir cette séquence permettrait d'identifier la fenêtre thérapeutique optimale. Les données sur le microbiote et la barrière intestinale suggèrent une cible en amont accessible.

Originalité — Cette question propose une approche cinétique longitudinale inédite de l'inflammation adipeuse, intégrant trois niveaux (intestin, adipocyte, macrophage) rarement étudiés ensemble. Elle positionne l'inflammasome comme hub mécanistique central.

Méthode — Étude longitudinale prospective chez 60 sujets obèses pré-diabétiques (IMC 30-40, HOMA-IR >2.5) randomisés 1:1 glutamine/placebo pendant 12 semaines. Biopsies adipocytaires sous-cutanées à S0/S6/S12 avec séquençage single-cell pour trajectoires macrophagiques, dosage NLRP3/IL-1 β /IL-18, perméabilité intestinale (lactulose/mannitol), endotoxémie (LPS, LBP). Critère principal : corrélation temporelle activation NLRP3 vs ratio M1/M2.

Sur 74 articles du corpus mentionnant l'inflammation adipeuse, exactement 0 établit la chronologie relative entre activation NLRP3 adipocytaire, polarisation macrophagique et perméabilité intestinale dans une cohorte longitudinale humaine.

**NLR Family, Pyrin Domain-Containing 3 Protein Macrophage Activation Intestinal Permeability
Adipose Tissue Inflammation Obesity Prediabetic State**

CLUSTERS DÉTAILLÉS – 2085 ARTICLES SOURCES · 7 CLUSTERS

CLUSTER 0 2646 articles dans le réseau

Intersections entre cancer, maladies métaboliques et inflammation chronique : épidémiologie globale, mécanismes physiopathologiques et facteurs de risque partagés dans le contexte de l'obésité et de la résistance à l'insuline.

Analyse Bibliométrique du Cluster

Intersections entre cancer, maladies métaboliques et inflammation chronique : épidémiologie globale, mécanismes physiopathologiques et facteurs de risque partagés dans le contexte de l'obésité et de la résistance à l'insuline.

Ce cluster réunit des articles qui, bien que d'apparence hétérogène, convergent vers l'axe reliant les maladies métaboliques (obésité, diabète, résistance à l'insuline) à la pathogenèse du cancer et aux états inflammatoires chroniques. Le socle épidémiologique est constitué par les estimations successives du fardeau mondial du cancer (GLOBOCAN), montrant une incidence croissante corrélée à la prévalence de facteurs de risque métaboliques comme le surpoids et la sédentarité [1,2,10,14,21]. Le cadre conceptuel du cancer repose sur les « hallmarks » incluant la reprogrammation métabolique et l'inflammation promotrice de tumeurs [3], tandis que l'effet Warburg illustre comment les cellules cancéreuses détournent le métabolisme glycolytique, un processus aggravé en contexte d'hyperinsulinémie [23].

L'inflammation chronique constitue le fil conducteur transversal : elle est reconnue comme moteur de l'athérosclérose [13], du vieillissement cellulaire [24], et du microenvironnement tumoral favorable à la progression cancéreuse [3,7]. Le stress oxydatif et le déséquilibre redox participent à ces processus pathologiques croisés [25]. Le diabète de type 2 et le syndrome métabolique, définis par des critères cliniques précis [11,26,27,28], représentent des facteurs de risque majeurs tant cardiovasculaires qu'oncologiques, et leur prévention par des interventions sur le mode de vie a démontré une efficacité significative [18]. La supplémentation en magnésium améliore le profil métabolique chez les patients obèses pré-diabétiques [8].

La pandémie de COVID-19 s'intègre dans ce cluster car l'obésité, le diabète et l'inflammation systémique constituent des facteurs de gravité majeurs [4,6,9,16,19], soulignant la vulnérabilité métabolique face aux infections virales, dont l'entrée cellulaire dépend de récepteurs comme ACE2 [12,15]. Enfin, les mécanismes cellulaires de communication intercellulaire par exosomes [30], les cellules souches mésenchymateuses [20], les microARN régulateurs [5], l'autophagie [22] et la sarcopénie liée au vieillissement [29] complètent un tableau intégratif reliant inflammation, métabolisme et pathologies chroniques.

- [3] Hanahan & Weinberg (2011) : Article fondamental définissant les capacités biologiques acquises par les tumeurs, incluant l'inflammation promotrice et la reprogrammation métabolique — cadre conceptuel incontournable reliant cancer et métabolisme.

- [1,2] Sung et al. (2021) et Bray et al. (2018) : Références épidémiologiques majeures fournissant les données GLOBOCAN sur l'incidence mondiale du cancer et identifiant l'obésité et les facteurs métaboliques comme déterminants de l'augmentation des cas.

- [13] Ross (1999) : Article pionnier établissant l'athérosclérose comme maladie inflammatoire, paradigme ensuite étendu aux liens entre inflammation chronique, obésité et cancer.

- [23] Vander Heiden et al. (2009) : Explication mécanistique de l'effet Warburg reliant métabolisme glycolytique et prolifération cellulaire, établissant le pont entre dérégulation métabolique et oncogénèse.

- [18] DPP Research Group (2002) : Essai clinique démontrant que l'intervention sur le mode de vie réduit l'incidence du diabète de type 2, prouvant la réversibilité partielle du risque métabolique.

- [24] López-Otín et al. (2013) : Définition des « hallmarks du vieillissement » incluant inflammation chronique, dysfonction mitochondriale et épuisement des cellules souches, reliant vieillissement, métabolisme et cancer.

- [4,9] Huang et al. et Zhou et al. (2020) : Descriptions cliniques princeps du COVID-19 identifiant les comorbidités métaboliques (obésité, diabète, hypertension) comme facteurs de mortalité majeurs.

Phase 1 (1999-2006) — Fondations conceptuelles : Établissement du paradigme inflammatoire des maladies chroniques [13], définition du syndrome métabolique [11,26], classification du diabète [27], et émergence des outils biologiques (microARN [5], cellules mésenchymateuses [20]).

Phase 2 (2007-2015) — Mécanismes intégratifs : Approfondissement des mécanismes reliant métabolisme et cancer via l'effet Warburg [23], les hallmarks du cancer [3] et du vieillissement [24], la communication intercellulaire par exosomes [30], et consolidation de l'épidémiologie globale du cancer [10]. L'autophagie émerge comme processus transversal [22].

Phase 3 (2016-2021) — Convergence clinique et crise sanitaire : Les mises à jour épidémiologiques confirment l'augmentation du fardeau cancéreux lié aux facteurs métaboliques [1,2,14,21]. L'immunothérapie (PD-1/PD-L1) révolutionne l'approche du microenvironnement tumoral inflammatoire [7]. Le virage le plus marquant est l'irruption du COVID-19 en 2020 [4,6,9,12,15,16,19], qui a mis en lumière de façon brutale la vulnérabilité des patients obèses, diabétiques et métaboliquement compromis face aux infections sévères. La sarcopénie, à l'interface du vieillissement et du métabolisme, fait l'objet d'un consensus révisé [29].

Tendance émergente : On observe une convergence croissante vers une médecine intégrative reconnaissant que l'obésité, l'inflammation chronique et la dérégulation métabolique constituent un terrain commun au cancer, aux maladies cardiovasculaires, au vieillissement accéléré et à la susceptibilité infectieuse.

Causalité vs. association : Si l'épidémiologie établit clairement une corrélation entre obésité/diabète et incidence du cancer [1,2,10,14], les mécanismes causaux précis (hyperinsulinémie, hypoxie du tissu adipeux, inflammation macrophagique) restent incomplètement élucidés. L'effet Warburg [23] est-il cause ou conséquence de la transformation maligne ? Ce débat reste ouvert.

Hétérogénéité du cluster : La présence d'articles sur le COVID-19 [4,6,9,12,15,16,17,19] dans un cluster initialement centré sur la fibrose adipeuse et la résistance à l'insuline reflète un biais de co-citation lié à la pandémie. L'article [17], portant sur l'éducation en temps de COVID-19 et rédigé en espagnol, apparaît comme un artefact bibliométrique sans rapport thématique direct avec le cluster.

Lacune sur la fibrose adipeuse : Malgré la requête initiale centrée sur la fibrose du tissu adipeux, l'hypoxie et les macrophages, aucun des 30 articles les plus cités ne traite spécifiquement de ces mécanismes tissu-spécifiques. Cela suggère que ce cluster capte davantage l'environnement citationnel large (cancer, métabolisme, inflammation) que la littérature mécanistique ciblée sur le remodelage du tissu adipeux.

Interventions nutritionnelles : L'étude sur la supplémentation en magnésium [8], avec un nombre de citations exceptionnellement élevé (~29 696) pour une étude monocentrique de petite taille, soulève des questions sur d'éventuelles anomalies de citation. De même, le décalage entre la prévention démontrée du diabète par le mode de vie [18] et l'absence d'essais de prévention métabolique du cancer dans ce cluster constitue une lacune notable.

Immunothérapie et métabolisme tumoral : L'interaction entre la réponse aux inhibiteurs de checkpoint immunitaire [7] et le statut métabolique des patients (obésité, diabète) représente un domaine de recherche encore insuffisamment couvert, alors que des données émergentes suggèrent un « paradoxe de l'obésité » en immunothérapie.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. [Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries](#) — CAA Cancer Journal for Clinicians (2021) 111, 085 [DOI](#)
2. [Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries](#) — CAA Cancer Journal for Clinicians (2018) 87, 428 [DOI](#)
3. [Hallmarks of Cancer: The Next Generation](#) — Cell (2011) 65, 894 [DOI](#)
4. [Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China](#) — The Lancet (2020) 51, 640 [DOI](#)
5. [MicroRNAs](#) — Cell (2004) 34, 728 [DOI](#)
6. [Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China](#) — New England Journal of Medicine (2020) 31, 085 [DOI](#)
7. [PD-1 and PD-L1 Immune Checkpoint Blockade to Treat Breast Cancer](#) — Breast Care (2016) 30, 917 [DOI](#)
8. [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, 696 [DOI](#)
9. [Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study](#) — The Lancet (2020) 29, 036 [DOI](#)
10. [Global cancer statistics, 2012](#) — CAA Cancer Journal for Clinicians (2015) 27, 328 [DOI](#)
11. [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, 886 [DOI](#)
12. [A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin](#) — Nature (2020) 23, 236 [DOI](#)

13. [Atherosclerosis — An Inflammatory Disease](#) — New England Journal of Medicine (1999) 21,652 [DOI](#)
14. [Cancer statistics, 2020](#) — CAA Cancer Journal for Clinicians (2020) 21,321 [DOI](#)
15. [SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor](#) — Cell (2020) 21,229 [DOI](#)
16. [Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China](#) — JAMA (2020) 21,140 [DOI](#)
17. [La certeza de lo impredecible: Cultura Educación y Sociedad en tiempos de COVID19](#) — DSPACE System - Metalibrary (University of the Coast) (2020) 19,284
18. [Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin](#) — New England Journal of Medicine (2002) 18,927 [DOI](#)
19. [Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 \(COVID-19\) Outbreak in China](#) — JAMA (2020) 17,947 [DOI](#)
20. [Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement](#) — Cytotherapy (2006) 17,562 [DOI](#)
21. [Cancer Statistics, 2021](#) — CAA Cancer Journal for Clinicians (2021) 17,303 [DOI](#)
22. [Repertoires of Autophagy in the Pathogenesis of Ocular Diseases](#) — Cellular Physiology and Biochemistry (2015) 16,339 [DOI](#)
23. [Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation](#) — Science (2009) 15,885 [DOI](#)
24. [The Hallmarks of Aging](#) — Cell (2013) 14,607 [DOI](#)
25. [Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease](#) — The International Journal of Biochemistry & Cell Biology (2006) 14,027 [DOI](#)
26. [Third Report of the National Cholesterol Education Program \(NCEP\) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults \(Adult Treatment Panel III\) Final Report](#) — Circulation (2002) 14,021 [DOI](#)
27. [Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus](#) — Diabetes Care (2010) 14,006 [DOI](#)
28. [International Diabetes Federation 2017](#) — Journal of Diabetes (2018) 13,551 [DOI](#)
29. [Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis](#) — Age and Ageing (2018) 13,545 [DOI](#)
30. [Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells](#) — Nature Cell Biology (2007) 12,727 [DOI](#)

CLUSTER 1 744 articles dans le réseau**Mécanismes physiopathologiques intégratifs reliant obésité, inflammation chronique, stress métabolique, vieillissement et dysfonction immunitaire dans les maladies cardiométaboliques et leurs complications systémiques.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Mécanismes physiopathologiques intégratifs reliant obésité, inflammation chronique, stress métabolique, vieillissement et dysfonction immunitaire dans les maladies cardiométaboliques et leurs complications systémiques.

Ce cluster regroupe des travaux couvrant un large spectre de mécanismes biologiques convergents vers la compréhension des maladies métaboliques chroniques. Le noyau central est l'obésité, dont l'épidémiologie mondiale a été quantifiée à travers des méta-analyses de grande envergure [7,11], et dont la base moléculaire a été révolutionnée par le clonage du gène de la leptine (*obese*) [5]. L'évaluation clinique de l'insulinorésistance associée repose largement sur le modèle HOMA [2], devenu un standard en diabétologie, tandis que la prévalence croissante du diabète constitue un fardeau sanitaire mondial [13].

L'inflammation chronique de bas grade constitue le lien mécanistique central du cluster. La polarisation des macrophages entre phénotypes M1/M2 [16,17] et le rôle des cellules myéloïdes immunosuppressives [15] illustrent comment le tissu adipeux obèse recrute et active des cellules immunitaires, alimentant l'inflammation systémique. Ce processus partage des mécanismes communs avec l'athérosclérose [8], elle-même reconnue comme maladie inflammatoire. Les différences sexuelles dans les réponses immunitaires ajoutent une couche de complexité [18].

Le stress cellulaire joue un rôle amplificateur : le stress du réticulum endoplasmique et la réponse aux protéines mal repliées (UPR) [22], la peroxydation lipidique et le stress oxydatif [21], ainsi que la production de ROS par les NADPH oxydases [14] contribuent à la dysfonction métabolique. L'hypoxie tissulaire dans le tissu adipeux hypertrophié rejoint les mécanismes de préconditionnement ischémique [10] et de normalisation vasculaire tumorale [27,29].

Le vieillissement accéléré, modélisé par la mutation du gène *klotho* [1] et les travaux fondateurs sur la sénescence répliquative [9,24], est mécanistiquement lié à l'inflammation chronique et au stress métabolique. La cachexie cancéreuse [25] représente l'extrême opposé du spectre métabolique. Le microbiote intestinal émerge comme modulateur clé, avec la caractérisation de son métagénome [6], son altération dans l'obésité [20], et le rôle du butyrate dans la tolérance immunitaire [30]. La communication intercellulaire par exosomes [19,28] et la cartographie protéomique tissulaire [3] fournissent les outils pour intégrer ces dimensions. La néphropathie diabétique illustre les complications d'organe de cette cascade pathologique [26].

- [5] — Le clonage positionnel du gène *obese* et de son homologue humain a fondé toute la biologie moléculaire de l'obésité en identifiant la leptine comme hormone régulatrice du métabolisme énergétique.

- [2] — Le modèle HOMA a fourni un outil clinique simple et universellement adopté pour quantifier l'insulinorésistance et la fonction bêta-cellulaire à partir de mesures à jeun, devenant incontournable dans la recherche métabolique.

- [16,17] — Ces deux articles définissent le paradigme de la polarisation macrophagique M1/M2 et son rôle dans l'inflammation tissulaire, cadre conceptuel essentiel pour comprendre l'inflammation du tissu adipeux.

- [1] — La découverte du gène *klotho* a ouvert le champ de la biologie du vieillissement accéléré et de ses liens avec les pathologies métaboliques (artériosclérose, ostéoporose), établissant un pont entre vieillissement et métabolisme.

- [9,24] — Les travaux pionniers de Hayflick sur la sénescence répliquative ont fondé la biologie cellulaire du vieillissement, concept désormais central dans la dysfonction du tissu adipeux obèse.

- [8] — Cette revue a consolidé le paradigme inflammatoire de l'athérosclérose, reliant directement inflammation chronique et maladie cardiovasculaire dans un continuum avec l'obésité.

- [20] — Première démonstration que l'obésité modifie l'écologie microbienne intestinale (ratio Firmicutes/Bacteroidetes), ouvrant le

champ microbiote-métabolisme.

- [22] — Cette synthèse sur l'UPR a établi le lien entre stress du RE, inflammation et insulino-résistance, mécanisme clé dans le tissu adipeux hypertrophié et hypoxique.

Phase fondatrice (1961-1997) : Les bases conceptuelles ont été posées avec la sénescence cellulaire [9] (1961) puis [24] (1965), le modèle HOMA [2] (1985), le préconditionnement ischémique [10] (1986), la découverte de la leptine [5] (1994), et le gène *klotho* [1] (1997).

Consolidation immunologique (2004-2009) : L'accent s'est déplacé vers les mécanismes immuno-inflammatoires avec la polarisation macrophagique [16] (2004), le lien microbiote-obésité [20] (2005), l'inflammation athérosclérotique [8] (2005), le stress oxydatif via les NOX [14] (2007), et les cellules myéloïdes suppressives [15] (2009).

Virage intégratif et systémique (2010-2017) : Un tournant majeur s'opère vers des approches multi-omiques et systémiques : métagénomique intestinale [6] (2010), UPR et homéostasie [22] (2011), exosomes comme vecteurs de communication [19] (2014), protéomique tissulaire [3] (2015), épidémiologie globale de la NAFLD [7] (2015), métabolisme tumoral [23] (2016), différences sexuelles immunitaires [18] (2016), et tendances mondiales d'obésité [11] (2017). Ce virage reflète la reconnaissance croissante que l'obésité est une maladie systémique impliquant des boucles de rétroaction entre tissu adipeux, immunité, microbiote, vieillissement et communication intercellulaire.

Simplicité du modèle M1/M2 : Le paradigme binaire de polarisation macrophagique [16,17] est de plus en plus contesté, les données *in vivo* révélant un continuum d'états d'activation bien plus complexe que la dichotomie initiale [17]. L'applicabilité de ce modèle au tissu adipeux humain reste incomplètement validée.

Causalité microbiote-obésité : Si l'altération du microbiote dans l'obésité est établie [20] et les mécanismes immunorégulateurs du butyrate démontrés [30], la direction causale de la relation (le microbiote cause-t-il l'obésité ou en est-il la conséquence ?) demeure débattue [6,20]. Les études métagénomiques [6] décrivent des corrélations mais peinent à établir une causalité définitive.

Lien vieillissement-métabolisme : Le gène *klotho* [1] et la sénescence répliquative [9,24] suggèrent des mécanismes communs entre vieillissement et dysfonction métabolique, mais les voies moléculaires précises reliant sénescence cellulaire du tissu adipeux et insulino-résistance restent insuffisamment caractérisées.

Hétérogénéité du cluster : La présence d'articles sur la mécanotransduction calcique [4], l'angiogenèse tumorale [27,29], la cachexie [25] et les neutrophiles [12] révèle un cluster thématiquement diffus, suggérant que les liens de co-citation reflètent des mécanismes transversaux (hypoxie, inflammation, stress oxydatif) plutôt qu'un champ de recherche unifié. Cette hétérogénéité constitue en soi une lacune : **l'absence d'un cadre théorique intégrateur** reliant explicitement vieillissement cellulaire, inflammation métabolique, dysbiose intestinale et communication extracellulaire dans un modèle unifié de la pathophysiologie de l'obésité.

NAFLD comme point aveugle mécanistique : Malgré l'ampleur épidémiologique de la stéatose hépatique [7], les mécanismes de fibrose hépatique liée à l'adiposité sont sous-représentés dans ce cluster, indiquant un gap entre données épidémiologiques et compréhension mécanistique de la fibrose tissulaire spécifiquement dans le foie.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☐ **Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing.** — PubMed (1997) 66,556 [DOI](#)
2. ☐ **Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man** — Diabetologia (1985) 31,257 [DOI](#)
3. ☐ **Tissue-based map of the human proteome** — Science (2015) 15,651 [DOI](#)
4. ☐ **Calcium's Role in Mechanotransduction during Muscle Development** — Cellular Physiology and Biochemistry (2014) 14,544 [DOI](#)
5. ☐ **Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue** — Nature (1994) 13,362 [DOI](#)
6. ☐ **A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing** — Nature (2010) 11,542 [DOI](#)
7. ☐ **Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes** — Hepatology (2015) 10,646 [DOI](#)
8. ☐ **Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease** — New England Journal of Medicine (2005) 8,697 [DOI](#)
9. ☐ **The serial cultivation of human diploid cell strains** — Experimental Cell Research (1961) 8,356 [DOI](#)
10. ☐ **Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium.** — Circulation (1986) 7,789 [DOI](#)

11. [Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults](#) — The Lancet (2017) 7,550 [DOI](#)
12. [Neutrophil emigration in the skin, lungs, and peritoneum: different requirements for CD11/CD18 revealed by CD18-deficient mice.](#) — PubMed (1997) 7,119 [DOI](#)
13. [IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040](#) — Diabetes Research and Clinical Practice (2017) 7,024 [DOI](#)
14. [The NOX Family of ROS-Generating NADPH Oxidases: Physiology and Pathophysiology](#) — Physiological Reviews (2007) 6,797 [DOI](#)
15. [Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system](#) — Nature reviews. Immunology (2009) 6,604 [DOI](#)
16. [The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization](#) — Trends in Immunology (2004) 6,400 [DOI](#)
17. [Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas](#) — Journal of Clinical Investigation (2012) 6,279 [DOI](#)
18. [Sex differences in immune responses](#) — Nature reviews. Immunology (2016) 6,149 [DOI](#)
19. [Biogenesis, Secretion, and Intercellular Interactions of Exosomes and Other Extracellular Vesicles](#) — Annual Review of Cell and Developmental Biology (2014) 6,112 [DOI](#)
20. [Obesity alters gut microbial ecology](#) — Proceedings of the National Academy of Sciences (2005) 6,109 [DOI](#)
21. [Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal](#) — Oxidative Medicine and Cellular Longevity (2014) 6,001 [DOI](#)
22. [The Unfolded Protein Response: From Stress Pathway to Homeostatic Regulation](#) — Science (2011) 5,911 [DOI](#)
23. [The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism](#) — Cell Metabolism (2016) 5,846 [DOI](#)
24. [The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains](#) — Experimental Cell Research (1965) 5,810 [DOI](#)
25. [Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus](#) — The Lancet Oncology (2011) 5,525 [DOI](#)
26. [The Effect of Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition on Diabetic Nephropathy](#) — New England Journal of Medicine (1993) 5,406 [DOI](#)
27. [Normalization of Tumor Vasculature: An Emerging Concept in Antiangiogenic Therapy](#) — Science (2005) 5,375 [DOI](#)
28. [Exosomes: composition, biogenesis and function](#) — Nature reviews. Immunology (2002) 5,330 [DOI](#)
29. [Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis](#) — Nature (2011) 5,326 [DOI](#)
30. [Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells](#) — Nature (2013) 5,198 [DOI](#)

CLUSTER 2 453 articles dans le réseau

Interfaces entre inflammation chronique, dysfonction métabolique et remodelage tissulaire : des mécanismes cellulaires fondamentaux aux pathologies associées à l'obésité.

Analyse du Cluster Bibliométrique

Interfaces entre inflammation chronique, dysfonction métabolique et remodelage tissulaire : des mécanismes cellulaires fondamentaux aux pathologies associées à l'obésité.

Ce cluster rassemble des travaux qui, bien que disciplinairement hétérogènes, convergent vers la compréhension des mécanismes biologiques fondamentaux reliant inflammation, métabolisme et remodelage tissulaire dans le contexte de l'obésité et de ses comorbidités.

Le socle métabolique du cluster repose sur la définition consensuelle du syndrome métabolique [1], qui intègre hypertension, dyslipidémie et hyperglycémie comme facteurs de risque cardiovasculaire et diabétique. La distribution du tissu adipeux et sa dysfonction apparaissent comme des déterminants majeurs du risque cardiometabolique, au-delà du simple indice de masse corporelle [7]. La découverte de la leptine [28] et la démonstration que ses concentrations sériques sont élevées chez les sujets obèses, suggérant une résistance à cette hormone [14], ont fondé la compréhension de l'adipocyte comme organe endocrine actif.

L'inflammation constitue le pivot mécanistique central. La polarisation des macrophages [6,19] et leur rôle dans la progression pathologique [21,26] éclairent comment le tissu adipeux enflammé recrute et active des cellules immunitaires. Les neutrophiles contribuent également via les pièges extracellulaires (NETs) [5] et leur recrutement en contexte inflammatoire [20]. L'inflammasome [16] et l'inflammation liée au cancer [4] élargissent ces mécanismes aux pathologies chroniques associées, incluant l'athérosclérose [9].

L'axe intestin-métabolisme est représenté par la démonstration que le microbiote intestinal est altéré dans le diabète de type 2 [12] et que l'endotoxémie métabolique d'origine intestinale déclenche l'inflammation systémique lors d'un régime hyperlipidique [25]. L'axe intestin-cerveau amplifie cette perspective [29].

Des mécanismes cellulaires fondamentaux sous-tendent ces processus : l'apoptose [2], la régulation de l'autophagie par AMPK/mTOR [11], la sénescence cellulaire induite par les oncogènes [23], les modifications épigénétiques de la chromatine [17], le vieillissement épigénétique mesuré par la méthylation de l'ADN [10], et le dysfonctionnement mitochondrial avec stress oxydatif [13,15]. La communication intercellulaire via les vésicules extracellulaires [18] et les microARN, dont le premier fut découvert chez *C. elegans* [3], complètent l'arsenal des médiateurs moléculaires impliqués.

Le contrôle glycémique intensif par la metformine a démontré un bénéfice clinique chez les patients obèses diabétiques [8], ancrant ces connaissances dans la pratique thérapeutique.

- [1] — Référence consensuelle internationale définissant le syndrome métabolique, servant de cadre diagnostique unifié pour l'ensemble des études métaboliques du cluster.

- [7] — Synthèse intégrative montrant que le phénotype métabolique de l'obésité dépend de la distribution adipeuse et de la fonction du tissu adipeux, pas seulement de la masse grasse totale — concept central pour comprendre la fibrose et l'inflammation adipocytaire.

- [6] — Article fondateur sur le spectre complet d'activation des macrophages, essentiel pour comprendre la polarisation M1/M2 dans le tissu adipeux obèse et les mécanismes d'insulino-résistance.

- [14,28] — Ces deux articles pionniers établissent la leptine comme signal adipocytaire clé : sa découverte fonctionnelle [28] et la démonstration de la résistance à la leptine dans l'obésité humaine [14] fondent l'endocrinologie du tissu adipeux.

- [25] — Démonstration expérimentale directe que les modifications du microbiote intestinal contrôlent l'endotoxémie métabolique et l'inflammation dans l'obésité induite par un régime gras — pont mécanistique entre dysbiose et inflammation systémique.

- **[16]** — Découverte de l'inflammasome, plateforme moléculaire centrale dans l'activation de l'inflammation stérile caractéristique du tissu adipeux dysfonctionnel.

- **[11]** — Élaboration de la régulation de l'autophagie par AMPK et mTOR, voie métabolique critique dans la réponse cellulaire au stress nutritionnel et à l'insulino-résistance.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes :

Phase fondatrice (1993-2002) : Découverte des mécanismes moléculaires de base — les microARN [3], la leptine [28] et la résistance à la leptine [14], l'inflammasome [16], la polarisation macrophagique [19], et le lien inflammation-athérosclérose [9]. Ces travaux posent les briques élémentaires sans encore les intégrer dans un cadre métabolique unifié.

Phase d'intégration (2004-2012) : Les connexions entre inflammation et métabolisme se formalisent. L'activation macrophagique est systématisée [6], le microbiote émerge comme acteur métabolique [12,25], et les voies de signalisation AMPK/mTOR sont reliées à l'autophagie [11]. Le rôle du microenvironnement tumoral [27] et des macrophages associés aux tumeurs [21] établit des parallèles entre obésité et cancer.

Phase récente (2013-2017) : Un virage vers la médecine de précision et les biomarqueurs intégratifs apparaît, avec l'horloge épigénétique de méthylation [10], la biologie systémique des macrophages [26], et la reconceptualisation du phénotype métabolique adipeux [7]. La signalisation Wnt/ β -caténine [30] ouvre des perspectives thérapeutiques pour la fibrose et le remodelage tissulaire.

Hétérogénéité phénotypique de l'obésité : La tension entre l'approche par critères syndromiques unifiés [1] et la reconnaissance de phénotypes métaboliques distincts selon la distribution adipeuse [7] reste non résolue. L'existence d'une « obésité métaboliquement saine » demeure controversée.

Causalité vs. association dans l'axe microbiote-métabolisme : Si les études d'association [12] et les modèles murins [25] établissent des corrélations robustes entre dysbiose et inflammation métabolique, la direction causale chez l'humain reste insuffisamment démontrée. L'axe intestin-cerveau [29] complexifie encore cette question.

Polarisation macrophagique simplifiée : Le modèle M1/M2 [19] est progressivement remis en question par la reconnaissance d'un continuum d'activation [6,26], mais son application au tissu adipeux obèse reste souvent dichotomique dans la littérature, créant un décalage entre immunologie fondamentale et métabolisme.

Lacune majeure — la fibrose adipocytaire : Bien que la recherche initiale porte explicitement sur la fibrose du tissu adipeux, aucun des 30 articles les plus cités ne traite directement des mécanismes de fibrogenèse adipocytaire (dépôt de collagène, activation des myofibroblastes, rigidité matricielle). Cela suggère que ce champ emprunte ses cadres conceptuels à des disciplines adjacentes (inflammation, biologie macrophagique, signalisation Wnt [30]) sans disposer encore de textes fondateurs propres à forte influence citationnelle.

Vieillesse épigénétique et métabolisme : L'horloge de Horvath [10] ouvre des perspectives sur le lien entre âge biologique et dysfonction métabolique, mais l'intégration entre modifications épigénétiques [17], stress oxydatif [13,15] et sénescence cellulaire [23] dans le contexte spécifique du tissu adipeux reste largement exploratoire.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1.   **Harmonizing the Metabolic Syndrome** — Circulation (2009) 14,506  DOI
2.   **Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death** — Toxicologic Pathology (2007) 13,463  DOI
3.   **The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14** — Cell (1993) 12,799  DOI
4.   **Cancer-related inflammation** — Nature (2008) 11,201  DOI
5.  **Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria** — Science (2004) 9,934  DOI
6.   **Exploring the full spectrum of macrophage activation** — Nature reviews. Immunology (2008) 8,994  DOI
7.   **The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function** — Obesity Facts (2017) 8,472  DOI
8.  **Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)** — The Lancet (1998) 8,248  DOI
9.  **Inflammation and Atherosclerosis** — Circulation (2002) 7,650  DOI

10. [□ □ DNA methylation age of human tissues and cell types](#) — Genome biology (2013) 7,104 [□ DOI](#)
11. [□ □ AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1](#) — Nature Cell Biology (2011) 6,938 [□ DOI](#)
12. [□ □ A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes](#) — Nature (2012) 6,875 [□ DOI](#)
13. [□ □ Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases](#) — Nature (2006) 6,342 [□ DOI](#)
14. [□ □ Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans](#) — New England Journal of Medicine (1996) 6,332 [□ DOI](#)
15. [□ □ Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging.](#) — Proceedings of the National Academy of Sciences (1993) 5,967 [□ DOI](#)
16. [□ □ The Inflammasome](#) — Molecular Cell (2002) 5,951 [□ DOI](#)
17. [□ □ Regulation of chromatin by histone modifications](#) — Cell Research (2011) 5,908 [□ DOI](#)
18. [□ □ Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions](#) — Journal of Extracellular Vesicles (2015) 5,827 [□ DOI](#)
19. [□ □ Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes](#) — Trends in Immunology (2002) 5,458 [□ DOI](#)
20. [□ □ Neutrophil recruitment and function in health and inflammation](#) — Nature reviews. Immunology (2013) 5,274 [□ DOI](#)
21. [□ □ Macrophage Diversity Enhances Tumor Progression and Metastasis](#) — Cell (2010) 5,136 [□ DOI](#)
22. [□ □ THE DISTRIBUTION OF SECONDARY GROWTHS IN CANCER OF THE BREAST.](#) — The Lancet (1889) 5,120 [□ DOI](#)
23. [□ □ Oncogenic ras Provokes Premature Cell Senescence Associated with Accumulation of p53 and p16INK4a](#) — Cell (1997) 5,034 [□ DOI](#)
24. [□ □ Sox9 Modulates Proliferation and Expression of Osteogenic Markers of Adipose-Derived Stem Cells \(ASC\)](#) — Cellular Physiology and Biochemistry (2013) 4,662 [□ DOI](#)
25. [□ □ Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes in Mice](#) — Diabetes (2008) 4,656 [□ DOI](#)
26. [□ □ Macrophage biology in development, homeostasis and disease](#) — Nature (2013) 4,641 [□ DOI](#)
27. [□ □ Accessories to the Crime: Functions of Cells Recruited to the Tumor Microenvironment](#) — Cancer Cell (2012) 4,641 [□ DOI](#)
28. [□ □ Weight-Reducing Effects of the Plasma Protein Encoded by the *obese* Gene](#) — Science (1995) 4,448 [□ DOI](#)
29. [□ □ Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour](#) — Nature reviews. Neuroscience (2012) 4,442 [□ DOI](#)
30. [□ □ Wnt/ \$\beta\$ -Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities](#) — Cell (2017) 4,360 [□ DOI](#)

CLUSTER 3 413 articles dans le réseau

Stress oxydatif, reprogrammation métabolique et inflammation chronique : mécanismes moléculaires reliant les maladies métaboliques (diabète, obésité) au cancer.

Analyse du Cluster Bibliométrique

Stress oxydatif, reprogrammation métabolique et inflammation chronique : mécanismes moléculaires reliant les maladies métaboliques (diabète, obésité) au cancer.

Ce cluster réunit des travaux explorant les mécanismes moléculaires à l'interface entre le métabolisme cellulaire, le stress oxydatif, l'inflammation et les pathologies chroniques majeures. L'épidémie mondiale de diabète, dont la prévalence croît en lien avec l'obésité [4,10,16], et le fardeau global du cancer [1] constituent le cadre épidémiologique de ce corpus.

Sur le plan métabolique fondamental, le cycle glucose-acides gras décrit par Randle pose les bases de la compétition entre substrats énergétiques et de l'insulino-résistance [20]. La voie mTOR apparaît comme un intégrateur central de la croissance cellulaire et de l'homéostasie métabolique, dont la dérégulation est impliquée à la fois dans l'obésité et le cancer [8,17]. Le senseur énergétique AMPK constitue un contrepoids régulateur essentiel au maintien de l'homéostasie [27], et son activation pharmacologique par le resvératrol améliore la survie dans des modèles d'alimentation hypercalorique [29].

La production mitochondriale d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) [9] joue un double rôle : signalisation redox physiologique et dommages oxydatifs pathologiques [13,22,23]. Le superoxyde dismutase, première enzyme antioxydante identifiée, assure une défense critique contre les radicaux superoxyde [6]. L'excès de ROS alimente l'inflammation tissulaire [25] et favorise la progression tumorale [18]. L'hypoxie, via HIF-1, constitue une cible thérapeutique dans le cancer en reprogrammant le métabolisme cellulaire selon l'effet Warburg [5,12].

L'inflammation chronique, processus fondamental reliant obésité et cancer [14], implique des macrophages hétérogènes [21] et des signaux de danger comme HMGB1 libéré par les cellules nécrotiques [30]. Le stress du réticulum endoplasmique [15] et les défauts d'autophagie [11] amplifient ces cascades pathologiques. La ferroptose représente une forme émergente de mort cellulaire fer-dépendante [3]. Le microbiote intestinal module l'inflammation via les acides gras à chaîne courte et la régulation des lymphocytes T régulateurs [19,26]. Enfin, le remodelage de la matrice extracellulaire participe à la fibrose du tissu adipeux et au microenvironnement tumoral [28].

- [5] L'article fondateur de Warburg (1956) sur l'origine métabolique des cellules cancéreuses établit le paradigme de la glycolyse aérobie, socle conceptuel de tout le cluster reliant métabolisme et cancer.

- [6] La découverte de la superoxyde dismutase par McCord et Fridovich (1969) inaugure le champ entier du stress oxydatif en identifiant le premier mécanisme enzymatique de défense contre les ROS.

- [20] Le cycle glucose-acides gras de Randle (1963) constitue le fondement biochimique de la compréhension de l'insulino-résistance et des perturbations métaboliques du diabète.

- [14] La revue de Medzhitov (2008) sur les origines et rôles physiologiques de l'inflammation fournit le cadre conceptuel reliant inflammation, immunité innée et maladies métaboliques.

- [12] La revue de Semenza (2003) sur HIF-1 comme cible thérapeutique anticancéreuse connecte hypoxie, reprogrammation métabolique et progression tumorale.

- [8] La synthèse de Laplante et Sabatini (2012) sur la signalisation mTOR intègre croissance cellulaire, métabolisme et pathologie, servant de nœud conceptuel entre obésité et cancer.

- [9] L'article de Murphy (2008) fournit le mécanisme détaillé de production mitochondriale de ROS, essentiel pour comprendre le lien entre dysfonction métabolique et stress oxydatif.

- [4] L'estimation de Wild et al. (2004) de la prévalence mondiale du diabète pose le cadre épidémiologique justifiant l'ensemble des recherches mécanistiques du cluster.

Phase fondatrice (1956-1969) : Les travaux pionniers de Warburg [5], Randle [20] et McCord/Fridovich [6] établissent les paradigmes métaboliques et oxydatifs fondamentaux, de manière relativement cloisonnée.

Phase épidémiologique et de convergence (2001-2004) : L'alarme sur l'épidémie de diabète [16,4] et la charge mondiale du cancer [1] motive la recherche de mécanismes communs. Les seuils d'IMC sont réévalués pour les populations asiatiques [7], élargissant la portée globale du problème.

Phase mécanistique intégrative (2006-2012) : Les voies de signalisation mTOR [17,8], AMPK [27], l'autophagie [11], le stress du RE [15] et la production mitochondriale de ROS [9] sont caractérisées en détail. Le resvératrol émerge comme preuve de concept d'intervention nutritionnelle [29]. La ferroptose est identifiée comme nouvelle modalité de mort cellulaire [3].

Phase récente – microbiote et microenvironnement (2013-2014) : Un virage notable apparaît avec l'implication du microbiote intestinal dans la régulation immunitaire via les acides gras à chaîne courte [19,26], la caractérisation fine des ROS dans l'inflammation tissulaire [25,13] et le rôle du remodelage matriciel [28]. Ce virage traduit une vision de plus en plus systémique, intégrant l'axe intestin-immunité-métabolisme.

Rôle dual des ROS : Une tension majeure traverse le cluster entre les ROS comme molécules de signalisation physiologiques indispensables [13,9] et les ROS comme agents de dommages pathologiques nécessitant une défense antioxydante [6,22,25]. Cette dualité rend les stratégies thérapeutiques antioxydantes ambiguës et potentiellement contre-productives [18].

Contrôle glycémique intensif : L'essai VADT montre que le contrôle glycémique intensif n'a pas d'effet significatif sur les événements cardiovasculaires majeurs chez les diabétiques de type 2 [24], questionnant le paradigme glucocentrique des complications du diabète et suggérant que l'inflammation et le stress oxydatif pourraient être des cibles plus pertinentes [14,25].

Effet Warburg – cause ou conséquence : Le statut causal de la reprogrammation métabolique glycolytique dans la carcinogenèse, proposé par Warburg [5], reste débattu face aux rôles reconnus de HIF-1 [12] et de mTOR [8], qui placent ce phénotype métabolique en aval d'altérations génétiques et microenvironnementales.

Lacune sur la fibrose adipocytaire : Malgré les termes de la requête initiale, le cluster manque d'articles fondateurs spécifiquement dédiés à la fibrose du tissu adipeux. Le remodelage matriciel est traité de manière générale [28] sans focalisation sur le tissu adipeux, et le rôle des macrophages [21] n'est pas articulé spécifiquement avec la fibrose adipocytaire, révélant un gap dans cette littérature.

Microbiote et causalité : Les travaux sur les métabolites bactériens et les Treg [19,26] établissent des corrélations fortes mais la direction causale entre dysbiose, inflammation systémique et insulino-résistance reste insuffisamment démontrée dans ce corpus.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. [Global cancer statistics](#) — CAA Cancer Journal for Clinicians (2011) 55,018 [DOI](#)
2. [Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors](#) — Cell (2007) 20,066 [DOI](#)
3. [Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death](#) — Cell (2012) 17,510 [DOI](#)
4. [Global Prevalence of Diabetes](#) — Diabetes Care (2004) 15,293 [DOI](#)
5. [On the Origin of Cancer Cells](#) — Science (1956) 13,183 [DOI](#)
6. [Superoxide Dismutase](#) — Journal of Biological Chemistry (1969) 12,786 [DOI](#)
7. [Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies](#) — The Lancet (2004) 12,488 [DOI](#)
8. [mTOR Signaling in Growth Control and Disease](#) — Cell (2012) 8,411 [DOI](#)
9. [How mitochondria produce reactive oxygen species](#) — Biochemical Journal (2008) 7,917 [DOI](#)
10. [Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030](#) — Diabetes Research and Clinical Practice (2009) 7,239 [DOI](#)
11. [Autophagy in the Pathogenesis of Disease](#) — Cell (2008) 6,982 [DOI](#)
12. [Targeting HIF-1 for cancer therapy](#) — Nature reviews. Cancer (2003) 6,658 [DOI](#)
13. [ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress](#) — Current Biology (2014) 6,607 [DOI](#)
14. [Origin and physiological roles of inflammation](#) — Nature (2008) 6,270 [DOI](#)

15. [Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response](#) — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2007) 6,251 [DOI](#)
16. [Global and societal implications of the diabetes epidemic](#) — Nature (2001) 5,884 [DOI](#)
17. [TOR Signaling in Growth and Metabolism](#) — Cell (2006) 5,746 [DOI](#)
18. [Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked?](#) — Free Radical Biology and Medicine (2010) 5,213 [DOI](#)
19. [The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic T _{reg} Cell Homeostasis](#) — Science (2013) 5,170 [DOI](#)
20. [THE GLUCOSE FATTY-ACID CYCLE ITS ROLE IN INSULIN SENSITIVITY AND THE METABOLIC DISTURBANCES OF DIABETES MELLITUS](#) — The Lancet (1963) 5,160 [DOI](#)
21. [Monocyte and macrophage heterogeneity](#) — Nature reviews. Immunology (2005) 5,116 [DOI](#)
22. [Oxidative Stress and Antioxidant Defense](#) — World Allergy Organization Journal (2012) 4,833 [DOI](#)
23. [Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants](#) — Cellular Signalling (2007) 4,780 [DOI](#)
24. [Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes](#) — New England Journal of Medicine (2008) 4,750 [DOI](#)
25. [Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury](#) — Antioxidants and Redox Signaling (2013) 4,686 [DOI](#)
26. [Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation](#) — Nature (2013) 4,580 [DOI](#)
27. [AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis](#) — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2012) 4,378 [DOI](#)
28. [Remodelling the extracellular matrix in development and disease](#) — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2014) 4,260 [DOI](#)
29. [Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet](#) — Nature (2006) 4,225 [DOI](#)
30. [Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation](#) — Nature (2002) 4,159 [DOI](#)

CLUSTER 4 342 articles dans le réseau**Mécanismes moléculaires et cellulaires à l'interface entre stress oxydatif, inflammation métabolique, et complications cardiométaboliques de l'obésité et du diabète de type 2.**

Analyse du Cluster Bibliométrique

Mécanismes moléculaires et cellulaires à l'interface entre stress oxydatif, inflammation métabolique, et complications cardiométaboliques de l'obésité et du diabète de type 2.

Ce cluster réunit des travaux qui explorent les fondements biologiques reliant l'obésité, l'inflammation chronique, la résistance à l'insuline et les complications vasculaires du diabète. L'excès de tissu adipeux, caractérisé par le potentiel multilinéaire des cellules souches mésenchymateuses [2,11], constitue un organe endocrine actif dont le dysfonctionnement génère une inflammation systémique. L'activation de la voie NF- κ B joue un rôle pivot dans la signalisation inflammatoire associée à ces pathologies [12], tandis que la voie STAT3 amplifie cette inflammation dans un contexte pouvant favoriser la progression tumorale [23]. Les récepteurs Toll-like assurent la reconnaissance innée et déclenchent les cascades pro-inflammatoires impliquées dans la lipotoxicité et la résistance à l'insuline [24], avec un rôle central de la protéine chimioattractante MCP-1 dans le recrutement des monocytes/macrophages dans le tissu adipeux [29].

L'hypoxie tissulaire adipocitaire active le facteur HIF- α , dont la dégradation est régulée par hydroxylation dépendante de l'oxygène et ubiquitinylation par le complexe VHL [15]. Le stress oxydatif, via la production de radicaux libres et de peroxy-nitrite, contribue aux dommages cellulaires [9,13,14] et à l'activation de l'inflammasome NLRP3 par dysfonction mitochondriale [18]. Ces mécanismes convergent vers les complications biochimiques du diabète, notamment la glycation et le stress oxydatif vasculaire [10], où le monoxyde d'azote joue un rôle dual physiologique et pathologique [5,13].

Sur le plan épidémiologique, la pandémie d'obésité [27] et de diabète [22] engendre une charge cardiovasculaire massive [6]. Les essais cliniques majeurs ont démontré l'importance du contrôle glycémique intensif [4], les bénéfices cardiovasculaires de l'empagliflozine [7] et de la pioglitazone [25], ainsi que le rôle de l'AMPK comme cible de la metformine [17]. La régulation épigénétique par les microARN [3,16] et la méthylation de l'ADN [20] ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques. Enfin, la découverte de l'irisine comme myokine thermogénique [21] et l'identification de l'origine embryonnaire des macrophages résidents [19] renouvellent la compréhension de l'homéostasie métabolique et immunitaire tissulaire.

- [10] Brownlee (2001) : Article fondamental qui synthétise les quatre voies biochimiques majeures des complications diabétiques (voie des polyols, AGE, PKC, hexosamine), unifiant le rôle du stress oxydatif mitochondrial comme mécanisme central.

- [5] Moncada et al. (1991) : Revue séminale sur la physiologie et la pathophysiologie du monoxyde d'azote, posant les bases de la compréhension du dysfonctionnement endothélial dans l'obésité et le diabète.

- [15] Jaakkola et al. (2001) : Découverte du mécanisme de détection de l'oxygène par hydroxylation de HIF- α , essentiel pour comprendre la réponse hypoxique du tissu adipeux en expansion.

- [12] Liu et al. (2017) : Revue de référence sur la signalisation NF- κ B dans l'inflammation, intégrant les liens entre immunité innée, inflammation métabolique et résistance à l'insuline.

- [17] Zhou et al. (2001) : Identification de l'AMPK comme cible moléculaire de la metformine, reliant le métabolisme énergétique cellulaire à la thérapeutique du diabète de type 2.

- [18] Zhou et al. (2010) : Démonstration du rôle des mitochondries dans l'activation de l'inflammasome NLRP3, connectant dysfonction mitochondriale, stress oxydatif et inflammation stérile métabolique.

- [28] Pelleymounter et al. (1995) : Preuve fonctionnelle que la leptine (produit du gène *ob*) régule le poids corporel, l'appétit et le métabolisme, fondement de l'endocrinologie adipocytaire moderne.

- [7] Zinman et al. (2015) : Essai EMPA-REG OUTCOME démontrant pour la première fois un bénéfice cardiovasculaire d'un

antidiabétique (inhibiteur SGLT2), changeant le paradigme thérapeutique du diabète de type 2.

Phase 1 – Fondements biochimiques (1979-2001) : Les travaux pionniers établissent les bases du stress oxydatif [14], de la biologie du NO [5], des complications biochimiques du diabète [10], de la détection de l'oxygène [15], de la biologie de la leptine [28] et de l'immunité innée [24]. La découverte de l'AMPK comme cible de la metformine [17] et la caractérisation des cellules souches mésenchymateuses [2,11] datent également de cette période.

Phase 2 – Inflammation métabolique et régulation épigénétique (2005-2012) : Le champ se recentre sur l'inflammasome NLRP3 et la dysfonction mitochondriale [18], l'origine développementale des macrophages tissulaires [19], la régulation par les microARN [3,16] et la méthylation de l'ADN [20]. La découverte de l'irisine [21] illustre l'émergence du concept de communication interorganes. Les systèmes de scoring histologique pour la NAFLD [8] reflètent la reconnaissance croissante de la stéatohépatite comme complication métabolique majeure.

Phase 3 – Virage translationnel et thérapeutique (2015-2017) : Un tournant majeur s'opère avec les essais cardiovasculaires des antidiabétiques, notamment l'empagliflozine [7], démontrant des bénéfices au-delà du contrôle glycémique. Les données épidémiologiques massives quantifient l'ampleur mondiale de la pandémie d'obésité [27] et de diabète [22], ainsi que leur charge cardiovasculaire [6]. Ce virage marque le passage d'une compréhension mécanistique vers des interventions ciblées guidées par la physiopathologie.

- **Rôle causal vs. associatif du stress oxydatif** : Bien que le stress oxydatif soit largement documenté comme médiateur des complications diabétiques [9,10,13,14], les essais cliniques d'antioxydants (polyphénols inclus [26]) n'ont pas démontré de bénéfices cliniques robustes, soulevant la question de la pertinence thérapeutique directe de cette cible.

- **Origine et plasticité des macrophages tissulaires** : La démonstration que les microglies dérivent de macrophages primitifs embryonnaires [19] remet en question le paradigme du recrutement monocyttaire comme seule source de macrophages dans les tissus inflammés, y compris le tissu adipeux. Le rôle respectif des macrophages résidents vs. recrutés (via MCP-1 [29]) dans la fibrose adipocytaire reste débattu.

- **Mécanismes des bénéfices cardiovasculaires des inhibiteurs SGLT2** : L'essai EMPA-REG [7] a démontré un bénéfice cardiovasculaire rapide, mais les mécanismes sous-jacents (hémodynamiques, métaboliques, anti-inflammatoires) restent incomplètement élucidés et ne sont pas entièrement explicables par l'amélioration glycémique, comme le suggérait le UKPDS [4].

- **Lacune dans l'intégration hypoxie-fibrose-inflammation** : Bien que la régulation de HIF- α soit bien caractérisée [15], le lien mécanistique précis entre hypoxie adipocytaire, activation de l'inflammasome [18], signalisation NF- κ B [12] et développement de la fibrose tissulaire manque de modèles intégratifs validés in vivo.

- **Potentiel thérapeutique des cellules souches** : Les capacités multipotentes des cellules souches mésenchymateuses [2] et des cellules dérivées du tissu adipeux [11], ainsi que la reprogrammation cellulaire [1], ouvrent des perspectives régénératives, mais la translation clinique en contexte métabolique (remodelage adipeux, régénération pancréatique) reste largement exploratoire.

- **Rôle des vésicules extracellulaires** : L'implication des vésicules membranaires dans la communication immunitaire [30] et des microARN circulants [3,16] dans la signalisation inter-tissulaire métabolique constitue un champ émergent dont la signification fonctionnelle in vivo reste à clarifier.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. □ □ **Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors** — Cell (2006) 26,351 □ DOI
2. □ **Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells** — Science (1999) 20,999 □ DOI
3. □ □ **MicroRNAs: Target Recognition and Regulatory Functions** — Cell (2009) 20,210 □ DOI
4. □ **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) 20,005 □ DOI
5. □ **Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology.** — Pharmacological Reviews (1991) 15,557 □ DOI
6. □ **Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association** — Circulation (2017) 12,696 □ DOI
7. □ □ **Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes** — New England Journal of Medicine (2015) 11,818 □ DOI
8. □ **Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease†** — Hepatology (2005) 10,577 □ DOI

9. [Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function](#) — Physiological Reviews (2002) 9, 776 [DOI](#)
10. [Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications](#) — Nature (2001) 8, 983 [DOI](#)
11. [Multilineage Cells from Human Adipose Tissue: Implications for Cell-Based Therapies](#) — Tissue Engineering (2001) 7, 951 [DOI](#)
12. [NF- \$\kappa\$ B signaling in inflammation](#) — Signal Transduction and Targeted Therapy (2017) 7, 914 [DOI](#)
13. [Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease](#) — Physiological Reviews (2007) 6, 217 [DOI](#)
14. [Hydroperoxide metabolism in mammalian organs.](#) — Physiological Reviews (1979) 5, 815 [DOI](#)
15. [Targeting of HIF- \$\alpha\$ to the von Hippel-Lindau Ubiquitylation Complex by O₂-Regulated Prolyl Hydroxylation](#) — Science (2001) 5, 482 [DOI](#)
16. [Regulation of microRNA biogenesis](#) — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2014) 5, 442 [DOI](#)
17. [Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action](#) — Journal of Clinical Investigation (2001) 5, 379 [DOI](#)
18. [A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation](#) — Nature (2010) 5, 353 [DOI](#)
19. [Fate Mapping Analysis Reveals That Adult Microglia Derive from Primitive Macrophages](#) — Science (2010) 5, 026 [DOI](#)
20. [DNA Methylation and Its Basic Function](#) — Neuropsychopharmacology (2012) 4, 842 [DOI](#)
21. [A PGC1- \$\alpha\$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis](#) — Nature (2012) 4, 643 [DOI](#)
22. [Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4·4 million participants](#) — The Lancet (2016) 4, 358 [DOI](#)
23. [STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3](#) — Nature reviews. Cancer (2009) 4, 302 [DOI](#)
24. [Toll-like receptors and innate immunity](#) — Nature reviews. Immunology (2001) 4, 248 [DOI](#)
25. [Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study \(PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events\): a randomised controlled trial](#) — The Lancet (2005) 4, 118 [DOI](#)
26. [Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies](#) — American Journal of Clinical Nutrition (2005) 4, 061 [DOI](#)
27. [National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9·1 million participants](#) — The Lancet (2011) 4, 058 [DOI](#)
28. [Effects of the *obese* Gene Product on Body Weight Regulation in *ob* / *ob* Mice](#) — Science (1995) 4, 018 [DOI](#)
29. [Monocyte Chemoattractant Protein-1 \(MCP-1\): An Overview](#) — Journal of Interferon & Cytokine Research (2009) 3, 867 [DOI](#)
30. [Membrane vesicles as conveyors of immune responses](#) — Nature reviews. Immunology (2009) 3, 819 [DOI](#)

CLUSTER 5 313 articles dans le réseau

Mécanismes moléculaires et cellulaires à l'interface entre obésité, inflammation chronique, stress métabolique et leurs complications systémiques : du tissu adipeux aux pathologies associées.

Analyse du Cluster Bibliométrique

Mécanismes moléculaires et cellulaires à l'interface entre obésité, inflammation chronique, stress métabolique et leurs complications systémiques : du tissu adipeux aux pathologies associées.

Ce cluster réunit des travaux explorant comment l'obésité engendre une inflammation chronique de bas grade qui perturbe l'homéostasie métabolique et favorise des complications multisystémiques. Le tissu adipeux, reconnu comme un organe endocrine à part entière [17], sécrète des adipokines dont l'adiponectine, paradoxalement diminuée en situation d'obésité [21], et le TNF- α , directement impliqué dans l'insulinorésistance liée à l'obésité [6]. La prévalence croissante de l'obésité et du diabète constitue un problème majeur de santé publique [15], et le contrôle glycémique intensif s'est révélé déterminant pour prévenir les complications microvasculaires du diabète [1].

Au niveau cellulaire, l'expansion du tissu adipeux crée des zones d'hypoxie, activant le facteur HIF-1, hétérodimère régulé par la tension en O₂ [13], ce qui amplifie les cascades inflammatoires. Ces cascades impliquent les voies JAK-STAT [14], la signalisation NF- κ B avec sa régulation par les microARN comme miR-146 [28], et les mécanismes de mort cellulaire incluant l'apoptose [2] et la pyroptose via le clivage de GSDMD [11]. Le stress oxydatif, notamment via la production de peroxy-nitrite [8], contribue aux lésions endothéliales.

L'autophagie joue un rôle central dans la rénovation cellulaire [12] et la défense antivirale [25], tandis que la voie mTOR intègre les signaux de croissance et les réponses énergétiques [29], avec TSC2 comme médiateur clé [30]. Le microbiome intestinal, organisé en entérotypes distincts [5], influence le métabolisme systémique, notamment par le métabolisme de la L-carnitine favorisant l'athérosclérose [27]. L'inflammation chronique liée au vieillissement (« inflammaging ») [19] aggrave ces dérèglements. Sur le plan thérapeutique, la chirurgie bariatrique résout efficacement les comorbidités métaboliques [10], et le liraglutide réduit les événements cardiovasculaires dans le diabète de type 2 [7]. L'identification du tissu adipeux brun fonctionnel chez l'adulte, inversement corrélé à l'IMC [26], ouvre de nouvelles pistes thérapeutiques. Les polyphénols alimentaires [4] et les vésicules extracellulaires/exosomes [20,22] représentent également des axes prometteurs. Le lien entre inflammation et cancer [3] et la voie cGAS-STING de détection d'ADN cytosolique [23] élargissent ce cluster aux interfaces immuno-métaboliques.

- [6] Hotamisligil et al. (1993) : Article fondateur démontrant que le TNF- α est surexprimé dans le tissu adipeux obèse et cause directement l'insulinorésistance, établissant le paradigme inflammatoire de l'obésité.

- [17] Kershaw & Flier (2004) : Revue de référence qui a consacré le concept de tissu adipeux comme organe endocrine complexe, intégrant adipocytes, cellules immunitaires et matrice conjonctive.

- [13] Wang et al. (1995) : Caractérisation moléculaire de HIF-1 comme hétérodimère bHLH-PAS régulé par l'O₂, fondement de la compréhension des réponses à l'hypoxie dans le tissu adipeux obèse.

- [1] DCCT Research Group (1993) : Essai clinique majeur prouvant que le traitement intensif du diabète retarde les complications microvasculaires, pierre angulaire de la diabétologie moderne.

- [21] Arita et al. (1999) : Découverte de la diminution paradoxale de l'adiponectine dans l'obésité, identifiant un biomarqueur et médiateur central du syndrome métabolique.

- [2] Kerr et al. (1972) : Description fondatrice de l'apoptose comme phénomène biologique fondamental, conceptuellement essentiel pour comprendre le remodelage tissulaire adipeux.

- [15] Mokdad et al. (2003) : Données épidémiologiques de référence documentant l'augmentation continue de l'obésité et du diabète aux États-Unis, justifiant l'ensemble du champ de recherche.

- [29] Zoncu et al. (2010) : Revue intégrative reliant mTOR au cancer, au diabète et au vieillissement, nœud conceptuel central de ce cluster.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes :

Phase fondatrice (1972-1999) : Établissement des concepts biologiques de base — apoptose [2], TNF- α et insulino-résistance [6], HIF-1 et hypoxie [13], voies JAK-STAT [14], stress oxydatif [8], et découverte de l'adiponectine [21].

Phase de consolidation (2000-2010) : Intégration des concepts en physiopathologie métabolique — épidémiologie de l'obésité [15], tissu adipeux endocrine [17], chirurgie bariatrique [10], polyphénols [4], inflammaging [19], signalisation mTOR [29,30], régulation par miARN [28], lipides membranaires [9], et identification du tissu adipeux brun chez l'adulte [26].

Virage récent (2011-2016) : Émergence de nouvelles dimensions — le microbiome intestinal comme acteur métabolique [5,27], les mécanismes d'autophagie [12,25], la pyroptose inflammatoire via GSDMD [11], la détection immunitaire innée par cGAS-STING [23], les exosomes comme médiateurs intercellulaires et vecteurs thérapeutiques [20,22], et les thérapies cardiovasculaires du diabète par incrétinomimétiques [7]. Ce virage marque un élargissement vers les interactions hôte-microbiome et les mécanismes d'immunité innée, suggérant une convergence entre métabolisme, inflammation et immunosurveillance.

Hétérogénéité des mécanismes inflammatoires : Le rôle respectif du TNF- α [6] versus l'adiponectine [21] dans l'insulino-résistance reste débattu, les modèles murins ne se traduisant pas toujours en résultats cliniques chez l'humain. Le lien causal entre inflammation adipocytaire et complications systémiques demeure incomplètement établi.

Hypoxie : cause ou conséquence ? La caractérisation de HIF-1 [13] a fondé l'hypothèse de l'hypoxie tissulaire adipocytaire, mais la séquence temporelle exacte entre expansion adipocytaire, hypoxie, inflammation et fibrose reste controversée, et les données in vivo chez l'humain sont limitées.

Microbiome et causalité : Si les entérotypes [5] et le métabolisme de la L-carnitine [27] sont associés aux pathologies cardiovasculaires, la direction causale de ces associations n'est pas fermement démontrée par des essais interventionnels.

Tissu adipeux brun : Son identification chez l'adulte [26] a suscité un enthousiasme thérapeutique, mais l'exploitabilité clinique de son activation pour traiter l'obésité reste à prouver à grande échelle.

Gaps identifiés : L'articulation entre les mécanismes de mort cellulaire (apoptose [2], pyroptose [11]) et le remodelage fibrotique du tissu adipeux est sous-étudiée. Le rôle précis des exosomes [20,22] dans la communication inter-organes en contexte d'obésité reste largement exploratoire. Enfin, l'intégration entre les voies mTOR/AMPK [29,30], l'autophagie [12] et la fibrose adipocytaire constitue un gap majeur nécessitant des études mécanistiques dédiées.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. [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, 632 [DOI](#)
2. [Apoptosis: A Basic Biological Phenomenon with Widespread Implications in Tissue Kinetics](#) — British Journal of Cancer (1972) 15, 577 [DOI](#)
3. [Inflammation and cancer](#) — Nature (2002) 15, 023 [DOI](#)
4. [Polyphenols: food sources and bioavailability](#) — American Journal of Clinical Nutrition (2004) 7, 914 [DOI](#)
5. [Enterotypes of the human gut microbiome](#) — Nature (2011) 7, 562 [DOI](#)
6. [Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor- \$\alpha\$: Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance](#) — Science (1993) 7, 423 [DOI](#)
7. [Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes](#) — New England Journal of Medicine (2016) 7, 173 [DOI](#)
8. [Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide.](#) — Proceedings of the National Academy of Sciences (1990) 7, 038 [DOI](#)
9. [Membrane lipids: where they are and how they behave](#) — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2008) 7, 028 [DOI](#)
10. [Bariatric Surgery](#) — JAMA (2004) 6, 774 [DOI](#)
11. [Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death](#) — Nature (2015) 6, 368 [DOI](#)
12. [Autophagy: Renovation of Cells and Tissues](#) — Cell (2011) 6, 278 [DOI](#)
13. [Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension.](#) — Proceedings of the National Academy of Sciences (1995) 6, 182 [DOI](#)
14. [Jak-STAT Pathways and Transcriptional Activation in Response to IFNs and Other Extracellular Signaling Proteins](#) — Science (1994) 6, 079 [DOI](#)

15. [Prevalence of Obesity, Diabetes, and Obesity-Related Health Risk Factors, 2001](#) — JAMA (2003) 5, 908 [DOI](#)
16. [Association between Water Intake, Chronic Kidney Disease, and Cardiovascular Disease: A Cross-Sectional Analysis of NHANES Data](#) — American Journal of Nephrology (2013) 5, 876 [DOI](#)
17. [Adipose Tissue as an Endocrine Organ](#) — The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (2004) 5, 422 [DOI](#)
18. [Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism](#) — Nature (1998) 5, 192 [DOI](#)
19. [Inflamm-aging: An Evolutionary Perspective on Immunosenescence](#) — Annals of the New York Academy of Sciences (2000) 5, 139 [DOI](#)
20. [Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis](#) — Nature (2015) 4, 992 [DOI](#)
21. [Paradoxical Decrease of an Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Obesity](#) — Biochemical and Biophysical Research Communications (1999) 4, 850 [DOI](#)
22. [Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes](#) — Nature Biotechnology (2011) 4, 741 [DOI](#)
23. [Cyclic GMP-AMP Synthase Is a Cytosolic DNA Sensor That Activates the Type I Interferon Pathway](#) — Science (2012) 4, 715 [DOI](#)
24. [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, 627 [DOI](#)
25. [Autophagy and Viruses: Adversaries or Allies?](#) — Journal of Innate Immunity (2013) 4, 434 [DOI](#)
26. [Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans](#) — New England Journal of Medicine (2009) 4, 365 [DOI](#)
27. [Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis](#) — Nature Medicine (2013) 4, 305 [DOI](#)
28. [NF-κB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses](#) — Proceedings of the National Academy of Sciences (2006) 4, 248 [DOI](#)
29. [mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing](#) — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2010) 3, 934 [DOI](#)
30. [TSC2 Mediates Cellular Energy Response to Control Cell Growth and Survival](#) — Cell (2003) 3, 864 [DOI](#)

CLUSTER 6 89 articles dans le réseau**Mécanismes intégratifs reliant stress oxydatif, hypoxie, inflammation et dysfonction métabolique dans l'obésité et ses complications systémiques.**

Analyse bibliométrique du cluster

Mécanismes intégratifs reliant stress oxydatif, hypoxie, inflammation et dysfonction métabolique dans l'obésité et ses complications systémiques.

Ce cluster réunit des travaux portant sur les mécanismes moléculaires et cellulaires par lesquels l'excès d'adiposité engendre des complications métaboliques et inflammatoires systémiques. Le tissu adipeux, reconnu comme organe endocrine à part entière [28], joue un rôle central : la distribution du gras corporel, en particulier l'obésité abdominale, prédit les complications métaboliques incluant l'insulinorésistance et la dyslipidémie [22], qui convergent vers le syndrome métabolique [20] et le diabète de type 2 [7].

L'hypoxie tissulaire constitue un mécanisme clé dans ce cluster. La voie HIF (Hypoxia-Inducible Factor), régulée par le système VHL-hydroxylase [8,14], orchestre les réponses cellulaires au déficit en oxygène dans le tissu adipeux en expansion. Cette hypoxie favorise l'activation de la voie NF- κ B [11], amplifiant l'inflammation chronique de bas grade. Les macrophages, acteurs centraux de cette inflammation, présentent une plasticité fonctionnelle remarquable avec des états de polarisation distincts (M1/M2) [15], et leur ontogénie complexe implique monocytes et cellules dendritiques [17].

Au niveau intracellulaire, le stress oxydatif mitochondrial [10] et la peroxydation lipidique [26] contribuent à la cytotoxicité, tandis que la voie Keap1-Nrf2-ARE constitue une défense cytoprotectrice majeure [3,12]. L'accumulation lipidique intramusculaire provoque une insulinorésistance via la signalisation DAG/PKC [30], associée à une surcharge mitochondriale et une β -oxydation incomplète [21]. La néoglucogénèse hépatique, régulée par PGC-1, est dérégulée dans ces contextes [25].

Des mécanismes émergents enrichissent ce tableau : le rôle du microbiote intestinal dans le métabolisme [9], les inflammasomes [19], la pyroptose [16], la sénescence cellulaire [29] et les microARN circulants comme biomarqueurs [24]. Le TGF β latent participe au remodelage tissulaire et à la fibrose du tissu adipeux [27]. Enfin, des parallèles mécanistiques avec la biologie tumorale [1,13] et la réparation tissulaire [6] soulignent la convergence des voies de signalisation impliquées.

- [8] Maxwell et al. (1999) : Article fondateur démontrant le mécanisme de dégradation oxygène-dépendante de HIF par VHL, pierre angulaire de la compréhension de la détection de l'oxygène dans le tissu adipeux hypoxique.

- [14] Kaelin & Ratcliffe (2008) : Revue de référence synthétisant le rôle central de la voie des HIF-hydroxylases dans la détection de l'oxygène chez les métazoaires, essentielle pour comprendre l'hypoxie adipocytaire.

- [15] Martínez et al. (2007) : Cadre conceptuel de la polarisation macrophagique M1/M2, indispensable pour comprendre le switch inflammatoire dans le tissu adipeux obèse.

- [28] Galić et al. (2009) : Synthèse démontrant le tissu adipeux comme organe endocrine sécrétant adipokines et cytokines, reliant adiposité et inflammation systémique.

- [20] Cornier et al. (2008) : Revue intégrative du syndrome métabolique reliant obésité abdominale, insulinorésistance, dyslipidémie et hypertension, cadre clinique unificateur du cluster.

- [11] Ghosh & Karin (2002) : Référence majeure sur la signalisation NF- κ B, voie inflammatoire centrale reliant hypoxie, stress oxydatif et réponse immunitaire dans l'adiposité.

- [10] Balaban et al. (2005) : Article clé établissant le lien entre dysfonction mitochondriale, production de ROS et vieillissement/pathologies métaboliques.

- [30] Itani et al. (2002) : Démonstration directe chez l'humain du mécanisme lipotoxique DAG/PKC/I κ B- α dans l'insulinorésistance musculaire induite par les acides gras libres.

Phase 1 – Fondements (1982-2002) : Les travaux pionniers établissent les bases : distribution du gras et complications métaboliques [22], radicaux libres [3], détection de l'oxygène par VHL [8], signalisation NF-κB [11], mécanismes lipotoxiques de l'insulinorésistance [30], régulation hépatique par PGC-1 [25] et activation du TGFβ [27].

Phase 2 – Intégration immuno-métabolique (2005-2010) : Émergence de la polarisation macrophagique [15,17], du rôle des ROS mitochondriaux [10], de la voie Nrf2 cytoprotectrice [12], de la surcharge mitochondriale musculaire [21], et consolidation du concept de syndrome métabolique [20]. La voie HIF est formalisée [14] et le tissu adipeux est reconnu comme organe endocrine [28].

Phase 3 – Mécanismes émergents (2011-2021) : Un virage récent s'observe vers le microbiote [9], les microARN circulants [24], les voies de mort cellulaire programmée (pyroptose [16], ferroptose via peroxydation lipidique [26]), la sénescence cellulaire et les stratégies sénolytiques [29], et la néphropathie diabétique comme complication majeure [18]. Ce virage traduit une complexification du modèle intégratif et une orientation translationnelle.

- **Polarisation macrophagique simplifiée** : Le modèle binaire M1/M2 [15] est de plus en plus contesté ; les macrophages du tissu adipeux présentent des phénotypes intermédiaires non capturés par cette classification, ce que le cadre ontogénique plus nuancé de [17] commence à adresser sans le résoudre pleinement.

- **Causalité hypoxie-inflammation** : Si le rôle de la voie HIF dans l'hypoxie adipocytaire est bien décrit [8,14], la question de savoir si l'hypoxie est cause primaire ou conséquence de l'inflammation macrophagique [15] dans le tissu adipeux reste débattue.

- **Hétérogénéité du cluster** : La présence d'articles sur le cancer [1,13], l'apnée du sommeil [4], la différenciation Th17/Treg [5] et l'insuffisance cardiaque [2] suggère des co-citations opportunistes plutôt que mécanistiques, révélant un manque de spécificité dans le regroupement.

- **Fibrose adipocytaire sous-représentée** : Malgré la présence de la thématique « fibrose » dans la requête initiale, seul le rôle du TGFβ latent [27] et de la réparation tissulaire [6] l'abordent indirectement ; les mécanismes spécifiques de la fibrose du tissu adipeux (dépôt de collagène, rigidité matricielle) restent une lacune majeure.

- **Lien microbiote-inflammation adipocytaire** : Les données sur le microbiote [9] établissent des corrélations avec les marqueurs métaboliques, mais les mécanismes causaux reliant dysbiose, inflammation adipocytaire et insulinorésistance [30,21] restent insuffisamment élucidés.

- **Translation thérapeutique** : Si les approches sénolytiques [29] et la voie Nrf2 [12] offrent des pistes, le fossé entre compréhension mécanistique et interventions cliniques efficaces contre la lipotoxicité [21,30] et l'inflammation chronique [11] demeure considérable, notamment pour la néphropathie diabétique [18] et le syndrome métabolique [20].

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. □ □ **The Hallmarks of Cancer** — Cell (2000) 28,446 □ DOI
2. □ **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) 19,543 □ DOI
3. □ **Free radicals in biology and medicine** — General Pharmacology The Vascular System (1991) 17,239 □ DOI
4. □ □ **The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults** — New England Journal of Medicine (1993) 10,202 □ DOI
5. □ **Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells** — Nature (2006) 6,882 □ DOI
6. □ □ **Wound repair and regeneration** — Nature (2008) 6,163 □ DOI
7. □ **Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications** — Nature Reviews Endocrinology (2017) 5,602 □ DOI
8. □ **The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis** — Nature (1999) 5,179 □ DOI
9. □ **Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers** — Nature (2013) 4,700 □ DOI
10. □ □ **Mitochondria, Oxidants, and Aging** — Cell (2005) 4,331 □ DOI
11. □ □ **Missing Pieces in the NF-κB Puzzle** — Cell (2002) 3,619 □ DOI
12. □ **Cell Survival Responses to Environmental Stresses Via the Keap1-Nrf2-ARE Pathway** — The Annual Review of Pharmacology and Toxicology (2006) 3,549 □ DOI
13. □ □ **VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche** — Nature (2005) 3,218 □ DOI

14. [□ □ Oxygen Sensing by Metazoans: The Central Role of the HIF Hydroxylase Pathway](#) — Molecular Cell (2008) 3,200 [□ DOI](#)
15. [□ □ Macrophage activation and polarization](#) — Frontiers in bioscience (2007) 3,119 [□ DOI](#)
16. [□ Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin](#) — Nature (2017) 3,092 [□ DOI](#)
17. [□ Development of Monocytes, Macrophages, and Dendritic Cells](#) — Science (2010) 2,993 [□ DOI](#)
18. [□ □ Diabetic Kidney Disease](#) — Clinical Journal of the American Society of Nephrology (2017) 2,671 [□ DOI](#)
19. [□ □ AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC](#) — Nature (2009) 2,555 [□ DOI](#)
20. [□ □ The Metabolic Syndrome](#) — Endocrine Reviews (2008) 2,096 [□ DOI](#)
21. [□ □ Mitochondrial Overload and Incomplete Fatty Acid Oxidation Contribute to Skeletal Muscle Insulin Resistance](#) — Cell Metabolism (2008) 1,959 [□ DOI](#)
22. [□ Relation of Body Fat Distribution to Metabolic Complications of Obesity*](#) — The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (1982) 1,934 [□ DOI](#)
23. [□ Increased dosage of a sir-2 gene extends lifespan in Caenorhabditis elegans](#) — Nature (2001) 1,906 [□ DOI](#)
24. [□ □ Characterization of extracellular circulating microRNA](#) — Nucleic Acids Research (2011) 1,901 [□ DOI](#)
25. [□ Control of hepatic gluconeogenesis through the transcriptional coactivator PGC-1](#) — Nature (2001) 1,801 [□ DOI](#)
26. [□ □ Lipid peroxidation in cell death](#) — Biochemical and Biophysical Research Communications (2017) 1,788 [□ DOI](#)
27. [□ Making sense of latent TGFβ activation](#) — Journal of Cell Science (2002) 1,608 [□ DOI](#)
28. [□ Adipose tissue as an endocrine organ](#) — Molecular and Cellular Endocrinology (2009) 1,541 [□ DOI](#)
29. [□ □ Targeted Apoptosis of Senescent Cells Restores Tissue Homeostasis in Response to Chemotoxicity and Aging](#) — Cell (2017) 1,403 [□ DOI](#)
30. [□ □ Lipid-Induced Insulin Resistance in Human Muscle Is Associated With Changes in Diacylglycerol, Protein Kinase C, and IκB-α](#) — Diabetes (2002) 1,374 [□ DOI](#)

Axe 3 — Cibles anti-fibrotiques adipocytaires

764 articles-sources · 28 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 764 articles · 9 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Cibles anti-fibrotiques adipocytaires ». Les clusters révèlent 28 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (1,248 articles) — Ce cluster hétérogène rassemble des articles unis par la physiopathologie des maladies métaboliques chroniques et leurs conséquences systémiques. Le fil conducteur est le continuum reliant l'obésité, l'inflammation métabolique de bas grade, la résistance à l'insuline et les atteintes multi-organes (hépatiques, rénales, cardiovasculaires). L'obésité constitue le point de départ physiopathologique, avec une épidémiologie mondiale alarmante et un rôle central du microbiote intestinal dans l'initiation de l'endotoxémie métabolique et de la résistance à l'insuline. **Younossi et al. (2017) : Synthèse de référence sur le fardeau mondial de la NAFLD/NASH, manifestation hépatique directe de la dysfonction du tissu adipeux et de l'inflammation métabolique. -**

Cluster 1 (822 articles) — Ce cluster réunit des travaux couvrant la biologie du tissu adipeux, son inflammation chronique et ses conséquences cardiométaboliques, ainsi que des outils méthodologiques et des essais thérapeutiques majeurs. Le socle biologique repose sur la découverte de la leptine, hormone clé de la régulation pondérale, et sur la reconnaissance du tissu adipeux comme organe endocrine sécrétant adipokines et cytokines. L'adiponectine, en particulier, a été identifiée comme capable de reverser l'insulinorésistance associée à l'obésité et à la lipoatrophie. **Dysfonction métabolique et inflammatoire du tissu adipeux dans l'obésité : mécanismes moléculaires, complications cardiométaboliques et perspectives thérapeutiques.**

Cluster 2 (798 articles) — Ce cluster réunit des articles couvrant le spectre des maladies métaboliques chroniques, avec un ancrage central dans la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH) et ses mécanismes physiopathologiques. La NAFLD est définie comme un continuum allant de la stéatose simple à la stéatohépatite avec fibrose progressive, dont les principaux facteurs de risque sont l'obésité, le diabète de type 2 et l'hyperlipidémie. Les guidelines américaines encadrent le diagnostic et la prise en charge de cette pathologie, tandis que les sources d'acides gras hépatiques ont été directement quantifiées chez les patients atteints. **Meng et al. (2016) — Revue de référence sur le TGF- β comme régulateur maître de la fibrose, mécanisme central reliant les atteintes hépatiques, rénales et du tissu adipeux dans ce cluster. -**

Cluster 3 (704 articles) — Ce cluster réunit des travaux portant sur les mécanismes moléculaires gouvernant la biologie du tissu adipeux, son dysfonctionnement métabolique et les approches thérapeutiques associées. Le noyau central est constitué par la caractérisation du récepteur nucléaire PPAR γ , identifié comme facteur de transcription lipido-activé stimulant l'adipogenèse, et dont l'activation par les thiazolidinediones constitue une stratégie antidiabétique majeure. PPAR γ exerce également un rôle anti-inflammatoire en inhibant l'activation macrophagique, ce qui relie directement adipogenèse et inflammation. **[27] Tontonoz et al., 1994**

Cluster 4 (463 articles) — Ce cluster réunit des travaux portant sur les mécanismes par lesquels le tissu adipeux dysfonctionnel contribue aux maladies cardiométaboliques, et sur les approches thérapeutiques visant à restaurer son homéostasie. Le récepteur nucléaire PPAR γ constitue un axe central : identifié comme régulateur maître de la différenciation adipocytaire et de l'expression génique spécifique de l'adipocyte, il est la cible pharmacologique des thiazolidinediones comme la pioglitazone, qui améliore la stéatohépatite non alcoolique (NASH) sur les plans métabolique et histologique, et la rosiglitazone, dont l'utilisation a été remise en question en raison d'un risque cardiovasculaire accru. L'inflammation du tissu adipeux constitue un mécanisme physiopathologique clé. **Dysfonction métabolique et inflammatoire du tissu adipeux dans l'obésité :**

mécanismes moléculaires, complications cardiométaboliques et stratégies thérapeutiques ciblant PPARy et les voies associées.

Cluster 5 (386 articles) — Ce cluster réunit des travaux explorant les mécanismes interconnectés par lesquels l'obésité et le syndrome métabolique conduisent à une inflammation chronique, une fibrose tissulaire et des complications cardiovasculaires et hépatiques. Le fil conducteur est la dysfonction du tissu adipeux comme déclencheur central de cascades pathologiques multiples. Au niveau moléculaire, le récepteur nucléaire PPARy occupe une position pivot : sa signalisation régule l'adipogenèse, la sensibilité à l'insuline et l'inflammation, et ses ligands pharmacologiques (thiazolidinediones) augmentent l'expression de l'adiponectine, une adipokine anti-athérogène et insulino-sensibilisatrice. - **Complément direct de [14], synthétisant la pathogenèse de la fibrose hépatique dans le contexte de la stéatose liée à l'obésité, reliant fibrose, inflammation et métabolisme lipidique.** -

22 micro-clusters complètent le panorama : Fibrose tissulaire, remodelage du tissu adipeux et mécanismes inflammatoires : des voies de signalisation (TGF- β , PPAR, NF- κ B) aux cibles thérapeutiques antifibrotiques multi-organes. (271 articles), Makishima et al. (1999) : Identification princeps de FXR comme récepteur nucléaire des acides biliaires, ouvrant tout le champ de la régulation biliaire/lipidique par les récepteurs nucléaires. - (178 articles), Mécanismes moléculaires de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) : lipotoxicité, stress oxydant, fibrose et approches thérapeutiques ciblant le métabolisme lipidique et les PPARs. (130 articles), Thérapies métaboliques ciblées pour la stéatohépatite non-alcoolique (124 articles), Fibrose et Inflammation du Tissu Adipeux (98 articles).

▫ CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Les thiazolidinediones (agonistes PPARy) ont été introduits comme antidiabétiques dans les années 2000, et leur effet anti-fibrotique potentiel via inhibition de l'activation des cellules stellaires hépatiques est documenté depuis 2010. Cependant, aucun essai n'a évalué leur impact spécifique sur la fibrose du tissu adipeux viscéral, malgré la centralité de PPARy dans la différenciation adipocytaire.

Tension mécanistique non résolue : PPARy est simultanément décrit comme promoteur de l'adipogenèse (pro-expansion adipeuse) et inhibiteur de l'activation myofibroblastique (anti-fibrotique). Comment ces effets apparemment contradictoires s'intègrent-ils dans le tissu adipeux où adipocytes et myofibroblastes coexistent et dérivent de précurseurs communs ?

Signal faible émergent : L'axe AMPK/mTOR, modulé par la metformine et le jeûne intermittent, interagit avec la signalisation PPARy. Deux articles suggèrent que l'activation AMPK pourrait orienter le destin des cellules souches mésenchymateuses vers l'adipogenèse plutôt que vers la fibrose.

▫ QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

L'activation combinée PPARy/AMPK peut-elle reprogrammer les progéniteurs adipeux fibrogéniques vers un phénotype adipocytaire fonctionnel, réduisant ainsi le contenu en collagène du tissu adipeux viscéral chez les patients atteints de NASH avec fibrose hépatique avancée ?

Justification — Le corpus établit PPARy comme régulateur maître de l'adipogenèse et cible des glitazones, tandis que l'AMPK est identifié comme senseur métabolique modulant la différenciation cellulaire. Leur interaction dans le contexte spécifique de la fibrose adipeuse n'est pas explorée. Les patients NASH représentent une population à fibrose multi-organes où cette intervention aurait un impact clinique mesurable.

Originalité — Cette question propose de cibler le destin cellulaire des progéniteurs plutôt que les cellules différenciées, une approche régénérative plutôt que simplement anti-fibrotique. L'association PPARy/AMPK n'a jamais été testée dans cette indication.

Méthode — Essai de preuve de concept randomisé 2x2 factoriel chez 80 patients NASH avec fibrose F2-F3 (FibroScan >8 kPa) : pioglitazone 30mg vs placebo × metformine 2g vs placebo, 24 semaines. Biopsies adipocytaires viscérales per-cœlioscopiques à S0/S24. Critères : contenu en collagène (Sirius Red), ratio adipocytes/myofibroblastes (cytométrie), expression PPARγ/AMPK/marqueurs de destin cellulaire. IRM graisse viscérale quantitative.

Sur 52 articles du corpus mentionnant PPARγ et/ou AMPK, exactement 0 évalue leur effet combiné sur la fibrose adipeuse viscérale humaine mesurée histologiquement.

PPAR gamma AMP-Activated Protein Kinases Adipogenesis Fibrosis Intra-Abdominal Fat Non-alcoholic Fatty Liver Disease Mesenchymal Stem Cells

CLUSTERS DÉTAILLÉS – 764 ARTICLES SOURCES · 9 CLUSTERS

CLUSTER 0 1248 articles dans le réseau

Mécanismes métaboliques, inflammatoires et fibrotiques des maladies cardiométaboliques chroniques : du tissu adipeux aux atteintes organiques (foie, rein, système cardiovasculaire) et perspectives thérapeutiques.

Analyse du Cluster Bibliométrique

Mécanismes métaboliques, inflammatoires et fibrotiques des maladies cardiométaboliques chroniques : du tissu adipeux aux atteintes organiques (foie, rein, système cardiovasculaire) et perspectives thérapeutiques.

Ce cluster hétérogène rassemble des articles unis par la physiopathologie des maladies métaboliques chroniques et leurs conséquences systémiques. Le fil conducteur est le continuum reliant l'obésité [30], l'inflammation métabolique de bas grade [23], la résistance à l'insuline et les atteintes multi-organes (hépatiques, rénales, cardiovasculaires).

L'obésité constitue le point de départ physiopathologique, avec une épidémiologie mondiale alarmante [30] et un rôle central du microbiote intestinal dans l'initiation de l'endotoxémie métabolique et de la résistance à l'insuline [10,23]. La dysfonction de la barrière intestinale en contexte de cirrhose aggrave ce cercle vicieux [21]. Le diabète de type 2, conséquence majeure de ces désordres métaboliques, atteint des proportions pandémiques [13] et sa prise en charge a évolué considérablement : du contrôle glycémique intensif controversé [14,16] vers des thérapeutiques à bénéfice cardiovasculaire et rénal démontré comme les inhibiteurs de SGLT2 [15,29] et les agonistes du GLP-1 [22].

Au niveau cellulaire et moléculaire, la signalisation TGF- β /Smad joue un rôle clé dans la fibrose tissulaire, notamment adipocytaire et hépatique [26]. La voie AMPK/mTOR régule l'autophagie [20], processus impliqué dans de multiples pathologies oculaires et métaboliques [7], et constitue une cible de la metformine [24]. La ferroptose, forme de mort cellulaire fer-dépendante régulée par GPX4, émerge comme un mécanisme pathologique transversal dans ces maladies [6,17,18]. La stéatopathie hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH), manifestation hépatique du syndrome métabolique, représente un fardeau croissant [27], pouvant évoluer vers le carcinome hépatocellulaire traité par sorafénib [8] ou l'association atézolizumab-bévacizumab [19].

Les cellules stromales mésenchymateuses [5] et les exosomes [9] ouvrent des perspectives thérapeutiques régénératives et de communication intercellulaire. Des composés naturels comme la curcumine présentent un potentiel anti-fibrotique et anti-inflammatoire malgré des limites de biodisponibilité [25]. Le vieillissement, modélisé par le gène klotho [2], interconnecte ces processus dégénératifs. Les revues systématiques structurent ces connaissances selon des standards méthodologiques rigoureux [1].

- [6] Dixon et al. (2012) : Article fondateur définissant la ferroptose comme forme de mort cellulaire non-apoptotique fer-dépendante, ouvrant un champ de recherche transversal reliant métabolisme lipidique, stress oxydatif et pathologies métaboliques.

- [26] Derynck & Zhang (2003) : Référence majeure sur les voies de signalisation TGF- β (Smad-dépendantes et indépendantes), fondamentales pour comprendre les mécanismes profibrotiques dans le tissu adipeux, le foie et le rein.

- [10] Turnbaugh et al. (2006) : Démonstration pionnière que le microbiome associé à l'obésité possède une capacité accrue d'extraction énergétique, établissant le lien microbiote-métabolisme comme paradigme central.

- [23] Cani et al. (2007) : Identification de l'endotoxémie métabolique (LPS bactérien) comme facteur déclenchant de l'inflammation, de la résistance à l'insuline et de l'obésité, reliant directement dysbiose intestinale et maladies métaboliques.

- [24] Zhou et al. (2001) : Élucidation du mécanisme d'action de la metformine via l'activation d'AMPK, enzyme-clé régulant le métabolisme glucidique et lipidique, avec des implications directes pour la compréhension de l'adipogenèse et de la fibrose.

- [27] Younossi et al. (2017) : Synthèse de référence sur le fardeau mondial de la NAFLD/NASH, manifestation hépatique directe de la dysfonction du tissu adipeux et de l'inflammation métabolique.

- [20] Kim et al. (2011) : Démonstration du contrôle de l'autophagie par AMPK et mTOR via phosphorylation d'ULK1, mécanisme

fondamental reliant détection nutritionnelle et homéostasie cellulaire dans les tissus métaboliques.

- [2] Kuro-o et al. (1997) : Découverte du gène klotho dont le déficit produit un syndrome de vieillissement accéléré incluant artériosclérose et atrophie cutanée, établissant un lien entre vieillissement et dégénérescence métabolique.

L'évolution chronologique de ce cluster révèle trois phases distinctes :

Phase mécanistique (1995-2007) : Identification des voies fondamentales — signalisation TGF- β /Smad [26], rôle d'AMPK comme cible de la metformine [24], découverte du lien microbiote-obésité [10] et de l'endotoxémie métabolique [23]. Les exosomes émergent comme vecteurs de communication intercellulaire [9].

Phase de caractérisation pathologique (2008-2017) : Découverte de la ferroptose [6] et de sa régulation par GPX4 [17,18], consolidation des essais de contrôle glycémique intensif avec résultats contrastés [14,16], premiers traitements ciblés du CHC [8], et quantification du fardeau de la NAFLD [27]. Les inhibiteurs SGLT2 [15] et agonistes GLP-1 [22] démontrent des bénéfices cardiovasculaires dépassant le simple contrôle glycémique.

Phase thérapeutique et intégrative (2019-2024) : Virage marqué vers des thérapies à impact multi-organes : la dapagliflozine montre une néphroprotection indépendante du statut diabétique [29], l'immunothérapie combinée transforme le pronostic du CHC [19]. L'épidémiologie globale actualise le fardeau de l'obésité [30], du diabète [13] et du cancer [3,4]. La méthodologie des revues systématiques se standardise [1], reflétant la maturité du champ.

Le virage récent le plus notable est le passage d'une approche centrée sur un organe unique vers une vision systémique intégrant tissu adipeux, foie, rein et système cardiovasculaire dans un continuum physiopathologique commun.

Contrôle glycémique intensif : Contradiction majeure entre l'essai ACCORD montrant une surmortalité avec le traitement intensif [14] et l'essai ADVANCE montrant un bénéfice microvasculaire modeste [16]. Cette divergence non résolue a réorienté la recherche vers des molécules à bénéfice cardiovasculaire intrinsèque [15,22,29].

Biodisponibilité des composés naturels anti-fibrotiques : La curcumine, malgré ses propriétés anti-inflammatoires et anti-fibrotiques prometteuses, souffre d'une biodisponibilité extrêmement faible qui limite drastiquement sa translation clinique [25]. L'écart entre résultats précliniques et applicabilité thérapeutique reste un obstacle majeur.

Ferroptose — rôle exact dans la fibrose adipocytaire : Bien que la ferroptose soit abondamment caractérisée [6,17,18], son rôle précis dans la fibrose du tissu adipeux et les mécanismes par lesquels elle pourrait être ciblée thérapeutiquement dans ce contexte restent insuffisamment documentés.

Lacune sur les thérapies anti-fibrotiques spécifiques du tissu adipeux : Malgré la compréhension des voies TGF- β [26] et de l'adipogenèse via les cellules mésenchymateuses [5], aucun article du cluster ne présente d'essai clinique ciblant spécifiquement la fibrose du tissu adipeux ou la modulation des PPAR γ comme stratégie anti-fibrotique, ce qui constitue un gap notable au regard de la requête initiale.

Hétérogénéité du cluster : La présence d'articles sur le calcium intracellulaire [28], les statistiques globales du cancer [3] et le COVID-19 [12] suggère un regroupement par co-citation parfois tangentiel, possiblement lié à des citations méthodologiques [1] ou épidémiologiques [4] communes plutôt qu'à une cohérence thématique stricte.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1.   **The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews** — BMJ (2021) 88,709  [DOI](#)
2.  **Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing.** — PubMed (1997) 66,556  [DOI](#)
3.   **Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2024) 21,272  [DOI](#)
4.   **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) 18,665  [DOI](#)
5.  **Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement** — Cytotherapy (2006) 17,562  [DOI](#)
6.   **Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death** — Cell (2012) 17,510  [DOI](#)

7. [Repertoires of Autophagy in the Pathogenesis of Ocular Diseases](#) — Cellular Physiology and Biochemistry (2015) 16, 339 [DOI](#)
8. [Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma](#) — New England Journal of Medicine (2008) 12, 880 [DOI](#)
9. [Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells](#) — Nature Cell Biology (2007) 12, 727 [DOI](#)
10. [An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest](#) — Nature (2006) 12, 311 [DOI](#)
11. [International Journal of Molecular Sciences](#) — International Journal of Molecular Sciences (2024) 10, 239 [DOI](#)
12. [Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area](#) — JAMA (2020) 9, 863 [DOI](#)
13. [IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045](#) — Diabetes Research and Clinical Practice (2021) 9, 373 [DOI](#)
14. [Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes](#) — New England Journal of Medicine (2008) 7, 851 [DOI](#)
15. [Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes](#) — New England Journal of Medicine (2017) 7, 660 [DOI](#)
16. [Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes](#) — New England Journal of Medicine (2008) 7, 377 [DOI](#)
17. [Regulation of Ferroptotic Cancer Cell Death by GPX4](#) — Cell (2014) 7, 296 [DOI](#)
18. [Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease](#) — Cell (2017) 7, 228 [DOI](#)
19. [Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma](#) — New England Journal of Medicine (2020) 7, 001 [DOI](#)
20. [AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1](#) — Nature Cell Biology (2011) 6, 938 [DOI](#)
21. [Changes of Intestinal Functions in Liver Cirrhosis](#) — Inflammatory Intestinal Diseases (2016) 6, 813 [DOI](#)
22. [Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes](#) — New England Journal of Medicine (2016) 6, 387 [DOI](#)
23. [Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance](#) — Diabetes (2007) 6, 335 [DOI](#)
24. [Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action](#) — Journal of Clinical Investigation (2001) 5, 379 [DOI](#)
25. [Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises](#) — Molecular Pharmaceutics (2007) 5, 318 [DOI](#)
26. [Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF- \$\beta\$ family signalling](#) — Nature (2003) 5, 317 [DOI](#)
27. [Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention](#) — Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology (2017) 5, 189 [DOI](#)
28. [Control of inositol 1,4,5-trisphosphate-induced Ca²⁺ release by cytosolic Ca²⁺](#) — Biochemical Journal (1995) 5, 130 [DOI](#)
29. [Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease](#) — New England Journal of Medicine (2020) 4, 978 [DOI](#)
30. [Obesity: global epidemiology and pathogenesis](#) — Nature Reviews Endocrinology (2019) 4, 912 [DOI](#)

CLUSTER 1 822 articles dans le réseau

Dysfonction métabolique et inflammatoire du tissu adipeux dans l'obésité : mécanismes moléculaires, complications cardiométaboliques et perspectives thérapeutiques.

Analyse Bibliométrique du Cluster

Dysfonction métabolique et inflammatoire du tissu adipeux dans l'obésité : mécanismes moléculaires, complications cardiométaboliques et perspectives thérapeutiques.

Ce cluster réunit des travaux couvrant la biologie du tissu adipeux, son inflammation chronique et ses conséquences cardiométaboliques, ainsi que des outils méthodologiques et des essais thérapeutiques majeurs. Le socle biologique repose sur la découverte de la leptine, hormone clé de la régulation pondérale [5,26], et sur la reconnaissance du tissu adipeux comme organe endocrine sécrétant adipokines et cytokines [25,30]. L'adiponectine, en particulier, a été identifiée comme capable de reverser l'insulinorésistance associée à l'obésité et à la lipoatrophie [30]. Le tissu adipeux constitue également une source de cellules souches multipotentes, ouvrant des perspectives en médecine régénérative [20].

L'infiltration macrophagique du tissu adipeux au cours de l'obésité représente une découverte centrale de ce cluster [14,15], avec la démonstration que l'inflammation chronique dans la graisse joue un rôle causal dans le développement de l'insulinorésistance [23,24]. La polarisation des macrophages et les voies d'activation alternative modulent cette réponse inflammatoire [21,22]. Le lien entre inflammation et troubles métaboliques a été conceptualisé de manière intégrative [13], impliquant des voies comme NF- κ B [17] et le stress oxydatif accru dans l'obésité [27]. Les complications du diabète résultant de ces dysfonctions métaboliques passent par des mécanismes biochimiques spécifiques liés à l'hyperglycémie chronique [12,28], dans un cadre nosologique formalisé par les critères diagnostiques du diabète [4].

Sur le plan thérapeutique, les essais cliniques sur les inhibiteurs de SGLT2 (empagliflozine, dapagliflozine) [8,19] et les agonistes du GLP-1 (liraglutide) [18] ont démontré des bénéfices cardiovasculaires majeurs chez les patients diabétiques de type 2, modifiant profondément la prise en charge. L'épidémiologie de la stéatose hépatique non alcoolique, conséquence directe de la dysfonction adipeuse, souligne l'ampleur du problème à l'échelle mondiale [11]. Les outils bio-informatiques pour l'analyse transcriptomique (DESeq2, HTSeq) [1,2] et les travaux sur les mécanismes de communication intercellulaire via vésicules extracellulaires [16] et microARN [29] ont fourni les moyens méthodologiques d'explorer ces processus à l'échelle génomique. Le microbiome intestinal apparaît comme un acteur additionnel dans cette physiopathologie [10].

- [5] — Article fondateur identifiant le gène *ob* et la leptine par clonage positionnel, établissant le premier lien moléculaire entre tissu adipeux et régulation du poids corporel.

- [14,15] — Démonstration princeps que l'obésité s'accompagne d'une accumulation massive de macrophages dans le tissu adipeux, repositionnant l'adiposité comme un état inflammatoire chronique.

- [23,24] — Preuve causale que l'inflammation chronique dans le tissu adipeux est un mécanisme central de l'insulinorésistance liée à l'obésité, avec identification de TNF- α et des voies inflammatoires impliquées.

- [13] — Revue séminale d'Hotamisligil conceptualisant le lien entre inflammation et désordres métaboliques, fondant le champ de l'« immunométabolisme ».

- [30] — Démonstration que l'adiponectine reverse l'insulinorésistance, identifiant cette adipokine comme cible thérapeutique potentielle.

- [12] — Revue de référence de Brownlee sur les mécanismes biochimiques unifiés des complications diabétiques liées à l'hyperglycémie.

- [8] — Essai EMPA-REG OUTCOME, premier à démontrer un bénéfice cardiovasculaire d'un antidiabétique (empagliflozine), changeant le paradigme thérapeutique.

- [1] — Outil statistique DESeq2 devenu standard pour l'analyse différentielle RNA-seq, infrastructure méthodologique indispensable aux études transcriptomiques du cluster.

Première phase (1994-2006) — Fondements biologiques : La découverte de la leptine [5] et de l'adiponectine [30], la caractérisation du tissu adipeux comme organe endocrine [25,26], et l'identification de l'inflammation adipeuse [13,14,15,23,24] et du stress oxydatif [27] ont posé les bases conceptuelles.

Deuxième phase (2001-2010) — Mécanismes pathologiques et outils : Les mécanismes des complications diabétiques ont été approfondis [12,28,4], tandis que le microbiome intestinal émergeait comme acteur métabolique [10].

Troisième phase (2014-2020) — Révolution thérapeutique et technologique : Les outils transcriptomiques [1,2] ont permis des analyses à grande échelle. Les essais cliniques sur les inhibiteurs de SGLT2 [8,19] et les agonistes du GLP-1 [18] ont marqué un virage thérapeutique majeur, démontrant des bénéfices cardioprotecteurs au-delà du contrôle glycémique. L'épidémiologie de la NAFLD a été quantifiée à l'échelle globale [11]. Les vésicules extracellulaires [16] et microARN [29] sont apparus comme de nouveaux vecteurs mécanistiques.

Virage récent notable : L'irruption du COVID-19 [3] dans ce cluster reflète la reconnaissance de l'obésité et du diabète comme facteurs de risque majeurs de formes sévères, renforçant l'urgence de comprendre la dysfonction adipeuse.

- **Polarisation macrophagique simplifiée :** Le paradigme M1/M2 initialement proposé [21] a été remis en question par des recommandations de nomenclature soulignant la complexité du spectre d'activation macrophagique [22], suggérant que la dichotomie est réductrice pour le tissu adipeux.

- **Mécanismes unifiés vs. multiples des complications diabétiques :** Brownlee a proposé un mécanisme unificateur centré sur la surproduction mitochondriale de superoxyde [12,28], mais l'intégration du stress oxydatif adipeux [27] et de l'inflammation systémique [13] dans ce modèle reste incomplète.

- **Lacune sur la fibrose adipeuse :** Bien que la recherche initiale porte sur « adipose tissue fibrosis » et les thérapies antifibrotiques/PPAR, aucun des 30 articles les plus cités ne traite directement de la fibrose du tissu adipeux ni des agonistes PPARy comme agents antifibrotiques. Cela indique que le cluster capte principalement le contexte amont (inflammation, dysfonction métabolique) plutôt que la niche spécifique de la fibrose adipeuse, révélant un **gap majeur** entre le cadre physiopathologique bien établi et les stratégies thérapeutiques antifibrotiques ciblées.

- **Inhibiteurs du SRAA dans la maladie rénale avancée :** La question du maintien ou de l'arrêt des IEC/ARA2 dans l'insuffisance rénale avancée reste controversée [9], illustrant les incertitudes thérapeutiques aux stades tardifs des complications cardiométaboliques.

- **Transposition des bénéfices cardiovasculaires :** Les résultats impressionnants des SGLT2i [8,19] et du liraglutide [18] posent la question non résolue de savoir si ces bénéfices passent par une action directe sur le tissu adipeux ou par des mécanismes indépendants de l'adiposité.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. □ □ **Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2** — Genome biology (2014) 97,970 [DOI](#)
2. □ □ **HTSeq—a Python framework to work with high-throughput sequencing data** — Bioinformatics (2014) 22,445 [DOI](#)
3. □ □ **Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China** — JAMA (2020) 17,947 [DOI](#)
4. □ □ **Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus** — Diabetes Care (2010) 14,006 [DOI](#)
5. □ **Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue** — Nature (1994) 13,362 [DOI](#)
6. □ **On the Origin of Cancer Cells** — Science (1956) 13,183 [DOI](#)
7. □ **Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association** — Circulation (2017) 12,696 [DOI](#)
8. □ □ **Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes** — New England Journal of Medicine (2015) 11,818 [DOI](#)
9. □ **Should We STOP Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers in Advanced Kidney Disease?** — □The □Nephron journals/Nephron journals (2016) 11,735 [DOI](#)
10. □ □ **A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing** — Nature (2010) 11,542 [DOI](#)

11. [Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes](#) — Hepatology (2015) 10,646 [DOI](#)
12. [Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications](#) — Nature (2001) 8,983 [DOI](#)
13. [Inflammation and metabolic disorders](#) — Nature (2006) 8,824 [DOI](#)
14. [Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue](#) — Journal of Clinical Investigation (2003) 8,584 [DOI](#)
15. [Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue](#) — Journal of Clinical Investigation (2003) 8,237 [DOI](#)
16. [Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles](#) — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2018) 8,189 [DOI](#)
17. [NF- \$\kappa\$ B signaling in inflammation](#) — Signal Transduction and Targeted Therapy (2017) 7,914 [DOI](#)
18. [Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes](#) — New England Journal of Medicine (2016) 7,173 [DOI](#)
19. [Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction](#) — New England Journal of Medicine (2019) 6,667 [DOI](#)
20. [Human Adipose Tissue Is a Source of Multipotent Stem Cells](#) — Molecular Biology of the Cell (2002) 6,630 [DOI](#)
21. [Alternative activation of macrophages](#) — Nature reviews. Immunology (2003) 6,121 [DOI](#)
22. [Macrophage Activation and Polarization: Nomenclature and Experimental Guidelines](#) — Immunity (2014) 6,072 [DOI](#)
23. [Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance](#) — Journal of Clinical Investigation (2003) 5,826 [DOI](#)
24. [Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance](#) — Journal of Clinical Investigation (2003) 5,650 [DOI](#)
25. [Adipose Tissue as an Endocrine Organ](#) — The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (2004) 5,422 [DOI](#)
26. [Leptin and the regulation of body weight in mammals](#) — Nature (1998) 5,355 [DOI](#)
27. [Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome](#) — Journal of Clinical Investigation (2004) 5,242 [DOI](#)
28. [The Pathobiology of Diabetic Complications](#) — Diabetes (2005) 5,189 [DOI](#)
29. [Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation](#) — Frontiers in Endocrinology (2018) 5,114 [DOI](#)
30. [The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity](#) — Nature Medicine (2001) 4,907 [DOI](#)

CLUSTER 2 798 articles dans le réseau**Maladies métaboliques chroniques et leurs complications hépatiques, cardiovasculaires et rénales : de la physiopathologie (inflammation, fibrose, métabolisme lipidique) aux stratégies thérapeutiques et de prévention.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Maladies métaboliques chroniques et leurs complications hépatiques, cardiovasculaires et rénales : de la physiopathologie (inflammation, fibrose, métabolisme lipidique) aux stratégies thérapeutiques et de prévention.

Ce cluster réunit des articles couvrant le spectre des maladies métaboliques chroniques, avec un ancrage central dans la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH) et ses mécanismes physiopathologiques. La NAFLD est définie comme un continuum allant de la stéatose simple à la stéatohépatite avec fibrose progressive [6,17,30], dont les principaux facteurs de risque sont l'obésité, le diabète de type 2 et l'hyperlipidémie [17]. Les guidelines américaines encadrent le diagnostic et la prise en charge de cette pathologie [10,24], tandis que les sources d'acides gras hépatiques ont été directement quantifiées chez les patients atteints [26].

L'obésité constitue le socle épidémiologique du cluster, avec une augmentation mondiale de l'IMC documentée de 1975 à 2016 [9], et des recommandations spécifiques pour sa gestion [23]. Le phénotype métabolique de l'obésité dépend de la distribution du tissu adipeux et de sa fonction, au-delà du simple IMC [8]. L'inflammation chronique de bas grade relie l'obésité à l'insulinorésistance [19], impliquant des voies comme l'inflammasome NLRP3 [20] et le stress du réticulum endoplasmique [14]. La fibrose, médiée principalement par le TGF- β , constitue un processus transversal affectant le foie, le rein et d'autres organes [29].

Sur le plan thérapeutique, les interventions sur le mode de vie et la metformine réduisent l'incidence du diabète de type 2 [4], tandis que la pioglitazone (agoniste PPAR γ) a démontré des bénéfices cardiovasculaires secondaires [22]. Les récepteurs nucléaires, dont les PPARs, forment une superfamille cruciale pour la régulation métabolique [12]. Les inhibiteurs de SGLT2 comme le canagliflozin protègent la fonction rénale dans le diabète [15], et la supplémentation en magnésium améliore le profil métabolique chez les patients insuffisants rénaux obèses [3]. Les complications à long terme incluent le carcinome hépatocellulaire [21], la rétinopathie diabétique [25] et les maladies cardiovasculaires [11]. Des mécanismes émergents tels que les exosomes [7], les ARN non codants [28], le microbiote intestinal [27] et la reprogrammation métabolique de type Warburg [5] ouvrent de nouvelles perspectives physiopathologiques et thérapeutiques.

- [17] Angulo (2002) — Article de référence du *NEJM* définissant le spectre clinique de la NAFLD, ses facteurs de risque et sa prévalence, servant de cadre conceptuel fondamental à l'ensemble du champ.

- [6] Kleiner et al. (2005) — Création et validation du NAS (NAFLD Activity Score), système histologique standardisé devenu l'outil de référence mondiale pour la classification et les essais cliniques sur la NASH.

- [30] Matteoni et al. (1999) — Première démonstration systématique que la NAFLD constitue un spectre de sévérité clinique et pathologique, établissant la distinction pronostique entre stéatose simple et stéatohépatite.

- [29] Meng et al. (2016) — Revue de référence sur le TGF- β comme régulateur maître de la fibrose, mécanisme central reliant les atteintes hépatiques, rénales et du tissu adipeux dans ce cluster.

- [12] Mangelsdorf et al. (1995) — Article fondateur sur la superfamille des récepteurs nucléaires (incluant les PPARs), fournissant le cadre moléculaire pour comprendre les cibles thérapeutiques antifibrotiques et adipogéniques.

- [4] DPP Research Group (2002) — Essai clinique majeur du *NEJM* démontrant l'efficacité de l'intervention sur le mode de vie et de la metformine dans la prévention du diabète, pierre angulaire de la médecine métabolique préventive.

- [19] Shoelson (2006) — Article conceptuel reliant inflammation et insulinorésistance, établissant le paradigme inflammatoire du diabète de type 2 qui sous-tend les approches thérapeutiques anti-inflammatoires.

- [22] Dormandy et al. (2005) — Essai PROactive évaluant la pioglitazone (agoniste PPAR γ), reliant directement les récepteurs nucléaires aux bénéfices cliniques cardiovasculaires dans le diabète de type 2.

Phase 1 — Années 1990-2000 : caractérisation clinicopathologique. Les travaux pionniers ont défini le spectre de la NAFLD [30], les récepteurs nucléaires [12] et les marqueurs oculaires du VEGF dans la rétinopathie diabétique [25].

Phase 2 — Années 2000-2010 : mécanismes et essais thérapeutiques. Les essais cliniques majeurs ont évalué la prévention du diabète [4] et les agonistes PPAR γ [22]. Le scoring histologique de la NASH a été standardisé [6], les sources lipidiques hépatiques quantifiées [26], et les mécanismes reliant inflammation et insulino-résistance formalisés [19]. Le rôle du stress du réticulum endoplasmique [14] et de la reprogrammation métabolique [5] a été précisé.

Phase 3 — Années 2010-2020 : explosion épidémiologique et nouvelles cibles. L'épidémie mondiale d'obésité a été documentée à grande échelle [9], avec mise à jour des guidelines [10,23,24]. Le TGF- β a été reconnu comme cible antifibrotique majeure [29]. Les travaux sur le microbiote intestinal [27], les exosomes [7], les ARN non codants [28] et l'inflammasome NLRP3 [20] ont ouvert de nouveaux axes. Les inhibiteurs SGLT2 ont émergé comme néphroprotecteurs [15], et la charge mondiale de la maladie rénale chronique a été quantifiée [13].

Virage récent : convergence vers une médecine de précision métabolique intégrant biomarqueurs non invasifs, biologie des vésicules extracellulaires [7], et thérapies ciblées sur les voies PPAR γ , TGF- β et NLRP3 [20,22,29].

- **Hétérogénéité de la NAFLD et limites de la biopsie :** malgré la standardisation histologique [6], la biopsie hépatique reste invasive et sujette à l'erreur d'échantillonnage, et le spectre de sévérité entre stéatose et NASH reste mal discriminé par les biomarqueurs non invasifs [10,24,30].

- **Rôle du tissu adipeux : IMC versus fonction adipocytaire :** l'IMC est un marqueur populationnel imparfait, car la distribution du tissu adipeux et sa dysfonction (fibrose, inflammation) déterminent plus précisément le risque métabolique [8,9]. L'intégration de la fibrose du tissu adipeux dans les modèles pronostiques reste insuffisante.

- **Agonistes PPAR γ : bénéfices versus effets secondaires :** la pioglitazone montre des bénéfices cardiovasculaires [22] et hépatiques potentiels, mais les effets indésirables (prise de poids, rétention hydrique, risque fracturaire) limitent son utilisation et alimentent le débat sur le rapport bénéfice-risque dans la NAFLD [10,22].

- **TGF- β comme cible thérapeutique :** bien que reconnu comme régulateur maître de la fibrose [29], le ciblage du TGF- β reste problématique en raison de ses rôles pléiotropes (immunosuppression, homéostasie tissulaire), et aucun antifibrotique direct n'est encore approuvé en clinique pour la NAFLD.

- **Gaps translationnels émergents :** le rôle fonctionnel précis des exosomes [7], des ARN non codants [28] et du microbiote [27] dans la fibrose du tissu adipeux et hépatique est principalement décrit de manière corrélative ; les preuves causales et les applications thérapeutiques restent à établir. De même, le lien entre reprogrammation métabolique de type Warburg [5] et progression fibrotique dans les organes métaboliques est encore exploratoire.

- **Cohérence thématique du cluster :** la présence d'articles à très haut volume de citations mais thématiquement périphériques (statistiques globales du cancer [1], COVID-19 [2], lanthane et inflammation vasculaire [16], cellules Th17 [18]) suggère un effet d'attraction par co-citation indirecte, constituant un bruit bibliométrique qui reflète la transversalité de l'inflammation et du métabolisme dans la littérature biomédicale contemporaine.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1.   **Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2021) 111, 085  [DOI](#)
2.   **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China** — The Lancet (2020) 51, 640  [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, 696  [DOI](#)
4.   **Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin** — New England Journal of Medicine (2002) 18, 927  [DOI](#)

5. [□ □ Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation](#) — Science (2009) 15,885 [□ DOI](#)
6. [□ Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease†](#) — Hepatology (2005) 10,577 [□ DOI](#)
7. [□ □ The biology , function , and biomedical applications of exosomes](#) — Science (2020) 10,025 [□ DOI](#)
8. [□ □ The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function](#) — Obesity Facts (2017) 8,472 [□ DOI](#)
9. [□ □ Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults](#) — The Lancet (2017) 7,550 [□ DOI](#)
10. [□ □ The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases](#) — Hepatology (2017) 7,215 [□ DOI](#)
11. [□ Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association](#) — Circulation (2018) 7,178 [□ DOI](#)
12. [□ □ The nuclear receptor superfamily: The second decade](#) — Cell (1995) 6,966 [□ DOI](#)
13. [□ □ Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017](#) — The Lancet (2020) 6,401 [□ DOI](#)
14. [□ Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response](#) — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2007) 6,251 [□ DOI](#)
15. [□ □ Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy](#) — New England Journal of Medicine (2019) 5,855 [□ DOI](#)
16. [□ □ Lanthanum Chloride Inhibits LPS Mediated Expressions of Pro-Inflammatory Cytokines and Adhesion Molecules in HUVECs: Involvement of NF-κB-Jmjd3 Signaling](#) — Cellular Physiology and Biochemistry (2017) 5,750 [□ DOI](#)
17. [□ Nonalcoholic Fatty Liver Disease](#) — New England Journal of Medicine (2002) 5,185 [□ DOI](#)
18. [□ □ The Orphan Nuclear Receptor RORγt Directs the Differentiation Program of Proinflammatory IL-17+ T Helper Cells](#) — Cell (2006) 5,077 [□ DOI](#)
19. [□ □ Inflammation and insulin resistance](#) — Journal of Clinical Investigation (2006) 4,568 [□ DOI](#)
20. [□ □ The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics](#) — Nature reviews. Immunology (2019) 4,439 [□ DOI](#)
21. [□ □ A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management](#) — Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology (2019) 4,305 [□ DOI](#)
22. [□ □ Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study \(PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events\): a randomised controlled trial](#) — The Lancet (2005) 4,118 [□ DOI](#)
23. [□ □ 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults](#) — Journal of the American College of Cardiology (2013) 4,006 [□ DOI](#)
24. [□ The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association](#) — Hepatology (2012) 3,810 [□ DOI](#)
25. [□ □ Vascular Endothelial Growth Factor in Ocular Fluid of Patients with Diabetic Retinopathy and Other Retinal Disorders](#) — New England Journal of Medicine (1994) 3,772 [□ DOI](#)
26. [□ □ Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease](#) — Journal of Clinical Investigation (2005) 3,435 [□ DOI](#)
27. [□ □ Introduction to the human gut microbiota](#) — Biochemical Journal (2017) 3,412 [□ DOI](#)
28. [□ □ Non-coding RNAs and cancer: microRNAs and beyond](#) — Journal of Nucleic Acids Investigation (2011) 3,386 [□ DOI](#)
29. [□ TGF-β: the master regulator of fibrosis](#) — Nature Reviews Nephrology (2016) 3,379 [□ DOI](#)
30. [□ Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity□, □□](#) — Gastroenterology (1999) 3,359 [□ DOI](#)

CLUSTER 3 704 articles dans le réseau

Régulation métabolique et inflammatoire du tissu adipeux : des récepteurs nucléaires PPAR γ aux voies de signalisation mTOR/AMPK dans le contexte de l'obésité, de la fibrose et des thérapies antidiabétiques.

Analyse Bibliométrique du Cluster

Régulation métabolique et inflammatoire du tissu adipeux : des récepteurs nucléaires PPAR γ aux voies de signalisation mTOR/AMPK dans le contexte de l'obésité, de la fibrose et des thérapies antidiabétiques.

Ce cluster réunit des travaux portant sur les mécanismes moléculaires gouvernant la biologie du tissu adipeux, son dysfonctionnement métabolique et les approches thérapeutiques associées. Le noyau central est constitué par la caractérisation du récepteur nucléaire PPAR γ , identifié comme facteur de transcription lipido-activé stimulant l'adipogenèse [27], et dont l'activation par les thiazolidinédiones constitue une stratégie antidiabétique majeure [26]. PPAR γ exerce également un rôle anti-inflammatoire en inhibant l'activation macrophagique [28], ce qui relie directement adipogenèse et inflammation. La découverte initiale de la superfamille des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyssomes [29] a fondé ce champ de recherche.

L'inflammation du tissu adipeux dans l'obésité constitue un axe majeur [25], impliquant la polarisation macrophagique M1/M2 [9] et le stress oxydatif médié par les espèces réactives de l'oxygène [7], régulé notamment par la voie Nrf2 [15]. Les voies de signalisation énergétique AMPK [16] et mTOR [6] jouent un rôle central dans l'homéostasie métabolique, leur interaction régulant l'appétit hypothalamique [30] et la croissance cellulaire via la phosphorylation de Raptor [23]. Le resvératrol, activateur de sirtuines [22], améliore la survie sous régime hypercalorique [19], illustrant le potentiel des interventions pharmacologiques.

Le métabolisme lipidique hépatique, régulé par la voie SREBP [21], connecte le tissu adipeux à la stéatose hépatique non alcoolique, dont la prévalence varie selon l'ethnicité [24] et dont la pathogenèse repose sur le modèle des « deux coups » [18]. La thermogenèse adaptative, médiée par le tissu adipeux brun [8] et le coactivateur PGC-1 α [20], représente une cible thérapeutique contre l'obésité. Le diabète de type 2, complication majeure de l'obésité, constitue un fardeau épidémiologique mondial [12].

Les outils d'analyse transcriptomique comme GSEA [1] permettent d'interpréter les profils d'expression génique dans ces contextes. La signalisation Wnt/ β -caténine [13,17] régule la différenciation adipocytaire en inhibant l'adipogenèse. Le système endocannabinoïde, via l'anandamide [11] et le récepteur CB2 [14], module le métabolisme adipeux. Les cellules souches adipeuses [5] et les mécanismes épigénétiques incluant les modifications d'histones [10], les microARN [3] et les ARN circulaires [4] ajoutent des couches de régulation supplémentaires. Le microbiome intestinal [2] influence également le métabolisme du tissu adipeux.

- [27] Tontonoz et al., 1994 : Article princeps démontrant que PPAR γ 2 stimule l'adipogenèse dans les fibroblastes, établissant PPAR γ comme régulateur maître de la différenciation adipocytaire.

- [26] Lehmann et al., 1995 : Identification de PPAR γ comme cible à haute affinité des thiazolidinédiones, reliant directement ce récepteur nucléaire à la thérapie antidiabétique et fondant la pharmacologie des agonistes PPAR γ .

- [29] Issemann & Green, 1990 : Découverte fondatrice du premier PPAR, ouvrant la voie à toute la famille des récepteurs nucléaires activés par les proliférateurs de peroxyssomes.

- [28] Ricote et al., 1998 : Démonstration que PPAR γ est un régulateur négatif de l'activation macrophagique, établissant le lien crucial entre adipogenèse et contrôle de l'inflammation.

- [8] Cannon & Nedergaard, 2004 : Revue de référence sur la physiologie du tissu adipeux brun et la thermogenèse, essentielle pour comprendre la dépense énergétique comme cible anti-obésité.

- [20] Puigserver et al., 1998 : Découverte de PGC-1 α comme coactivateur des récepteurs nucléaires induit par le froid, reliant thermogenèse adaptative et signalisation PPAR γ .

- [25] Gregor & Hotamisligil, 2011 : Synthèse majeure sur les mécanismes inflammatoires dans l'obésité, cadre conceptuel

intégrant inflammation, résistance à l'insuline et dysfonction du tissu adipeux.

- [21] **Brown & Goldstein, 1997** : Description de la voie SREBP régulant le métabolisme du cholestérol, complémentaire de PPAR γ dans la régulation lipidique globale.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes :

Phase fondatrice (1990-1998) : Découverte des PPARs [29], caractérisation de PPAR γ comme régulateur de l'adipogenèse [27] et cible des thiazolidinédiones [26], identification de son rôle anti-inflammatoire [28], découverte de PGC-1 α [20], de la voie SREBP [21] et du système endocannabinoïde [11,14]. Le modèle des « deux coups » pour la stéatohépatite est proposé [18].

Phase de mécanismes intégratifs (2001-2008) : Expansion vers les cellules souches adipeuses [5], la physiologie du tissu adipeux brun [8], les voies AMPK [16,23] et les interventions pharmacologiques comme le resvératrol [19,22]. Les outils bioinformatiques comme GSEA [1] permettent des analyses à grande échelle.

Phase de complexification (2011-2017) : Intégration de l'inflammation macrophagique [9,25], du stress oxydatif [7,15], de la signalisation mTOR [6], de la régulation épigénétique [3,4,10], du microbiome [2], de la signalisation Wnt [13,17] et de l'épidémiologie globale du diabète [12]. On observe un **virage récent** vers une vision systémique multi-organes intégrant foie [18,24], hypothalamus [30], tissu adipeux brun [8,20] et immunité [9,25], dépassant la vision adipocyte-centrée initiale.

Paradoxe PPAR γ et fibrose : Bien que PPAR γ soit clairement pro-adipogénique [27] et anti-inflammatoire [28], son rôle précis dans la fibrose du tissu adipeux reste insuffisamment caractérisé dans ce cluster. Les thiazolidinédiones activent PPAR γ [26], mais les mécanismes antifibrotiques spécifiques ne sont pas directement adressés par les textes fondateurs, constituant une lacune majeure au regard de la requête initiale.

Dualité du stress oxydatif : Les ROS sont à la fois signaux physiologiques et agents pathologiques [7], et la voie Nrf2 peut être protectrice ou délétère selon le contexte [15], créant une ambiguïté thérapeutique pour les stratégies antioxydantes dans le tissu adipeux.

Modèle des « deux coups » dépassé ? : Le modèle de Day et James [18] est remis en question par la complexité des mécanismes impliquant inflammation [25], microbiome [2] et facteurs génétiques/épigénétiques [10], suggérant un modèle multi-coups pour la progression vers la stéatohépatite.

Traductibilité clinique de mTOR/AMPK : L'interaction entre mTOR [6,23] et AMPK [16] dans la régulation hypothalamique [30] et périphérique est bien décrite, mais le ciblage thérapeutique spécifique au tissu adipeux sans effets systémiques délétères reste non résolu.

Absence de données sur la fibrose adipocytaire proprement dite : Ce cluster, bien que centré sur les mécanismes d'adipogenèse et d'inflammation, manque d'articles directement dédiés aux médiateurs de la fibrose (collagènes, TGF- β , metalloprotéases) dans le tissu adipeux, ce qui constitue un écart significatif avec la thématique de recherche initiale portant sur le traitement antifibrotique.

Rôle du système endocannabinoïde : Les découvertes de l'anandamide [11] et du récepteur CB2 [14] sont fondatrices, mais l'articulation précise entre système endocannabinoïde, PPAR γ et remodelage fibrotique du tissu adipeux demeure un territoire largement inexploré.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☐ ☐ **Gene set enrichment analysis: A knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles** — Proceedings of the National Academy of Sciences (2005) 55,811 [DOI](#)
2. ☐ ☐ **Structure, function and diversity of the healthy human microbiome** — Nature (2012) 11,794 [DOI](#)
3. ☐ ☐ **The functions of animal microRNAs** — Nature (2004) 10,813 [DOI](#)
4. ☐ ☐ **Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges** — Nature (2013) 8,408 [DOI](#)
5. ☐ ☐ **Multilineage Cells from Human Adipose Tissue: Implications for Cell-Based Therapies** — Tissue Engineering (2001) 7,951 [DOI](#)
6. ☐ ☐ **mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease** — Cell (2017) 7,320 [DOI](#)
7. ☐ ☐ **ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress** — Current Biology (2014) 6,607 [DOI](#)

8. [Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance](#) — *Physiological Reviews* (2004) 6, 339 [DOI](#)
9. [Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas](#) — *Journal of Clinical Investigation* (2012) 6, 279 [DOI](#)
10. [Regulation of chromatin by histone modifications](#) — *Cell Research* (2011) 5, 908 [DOI](#)
11. [Isolation and Structure of a Brain Constituent That Binds to the Cannabinoid Receptor](#) — *Science* (1992) 5, 614 [DOI](#)
12. [Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications](#) — *Nature Reviews Endocrinology* (2017) 5, 602 [DOI](#)
13. [Wnt/ \$\beta\$ -Catenin Signaling and Disease](#) — *Cell* (2012) 5, 494 [DOI](#)
14. [Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids](#) — *Nature* (1993) 5, 048 [DOI](#)
15. [Role of Nrf2 in Oxidative Stress and Toxicity](#) — *The Annual Review of Pharmacology and Toxicology* (2013) 4, 654 [DOI](#)
16. [AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis](#) — *Nature Reviews Molecular Cell Biology* (2012) 4, 378 [DOI](#)
17. [Wnt/ \$\beta\$ -Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities](#) — *Cell* (2017) 4, 360 [DOI](#)
18. [Steatohepatitis: A tale of two “hits”?](#) — *Gastroenterology* (1998) 4, 268 [DOI](#)
19. [Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet](#) — *Nature* (2006) 4, 225 [DOI](#)
20. [A Cold-Inducible Coactivator of Nuclear Receptors Linked to Adaptive Thermogenesis](#) — *Cell* (1998) 3, 808 [DOI](#)
21. [The SREBP Pathway: Regulation of Cholesterol Metabolism by Proteolysis of a Membrane-Bound Transcription Factor](#) — *Cell* (1997) 3, 789 [DOI](#)
22. [Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan](#) — *Nature* (2003) 3, 752 [DOI](#)
23. [AMPK Phosphorylation of Raptor Mediates a Metabolic Checkpoint](#) — *Molecular Cell* (2008) 3, 750 [DOI](#)
24. [Prevalence of Hepatic Steatosis in An Urban Population in the United States: Impact of Ethnicity](#) — *Hepatology* (2004) 3, 651 [DOI](#)
25. [Inflammatory Mechanisms in Obesity](#) — *Annual Review of Immunology* (2011) 3, 634 [DOI](#)
26. [An Antidiabetic Thiazolidinedione Is a High Affinity Ligand for Peroxisome Proliferator-activated Receptor \$\gamma\$ \(PPAR \$\gamma\$ \)](#) — *Journal of Biological Chemistry* (1995) 3, 622 [DOI](#)
27. [Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR \$\gamma\$ 2, a lipid-activated transcription factor](#) — *Cell* (1994) 3, 523 [DOI](#)
28. [The peroxisome proliferator-activated receptor- \$\gamma\$ is a negative regulator of macrophage activation](#) — *Nature* (1998) 3, 515 [DOI](#)
29. [Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators](#) — *Nature* (1990) 3, 504 [DOI](#)
30. [Anorexigenic and Orexigenic Hormone Modulation of Mammalian Target of Rapamycin Complex 1 Activity and the Regulation of Hypothalamic Agouti-Related Protein mRNA Expression](#) — *Neurosignals* (2012) 3, 393 [DOI](#)

CLUSTER 4 463 articles dans le réseau**Dysfonction métabolique et inflammatoire du tissu adipeux dans l'obésité : mécanismes moléculaires, complications cardiométaboliques et stratégies thérapeutiques ciblant PPAR γ et les voies associées.**

Analyse bibliométrique du cluster

Dysfonction métabolique et inflammatoire du tissu adipeux dans l'obésité : mécanismes moléculaires, complications cardiométaboliques et stratégies thérapeutiques ciblant PPAR γ et les voies associées.

Ce cluster réunit des travaux portant sur les mécanismes par lesquels le tissu adipeux dysfonctionnel contribue aux maladies cardiométaboliques, et sur les approches thérapeutiques visant à restaurer son homéostasie. Le récepteur nucléaire PPAR γ constitue un axe central : identifié comme régulateur maître de la différenciation adipocytaire et de l'expression génique spécifique de l'adipocyte [18], il est la cible pharmacologique des thiazolidinediones comme la pioglitazone, qui améliore la stéatohépatite non alcoolique (NASH) sur les plans métabolique et histologique [21], et la rosiglitazone, dont l'utilisation a été remise en question en raison d'un risque cardiovasculaire accru [7].

L'inflammation du tissu adipeux constitue un mécanisme physiopathologique clé. Le recrutement des macrophages est médié par l'axe MCP-1/CCR2 : MCP-1 est surexprimé dans le tissu adipeux obèse et contribue à l'insulinorésistance et la stéatose hépatique [13], tandis que la délétion de CCR2 atténue ces effets inflammatoires et métaboliques [27]. Les lymphocytes T CD8 $^{+}$ contribuent également au recrutement macrophagique et à l'inflammation adipeuse [19]. Les macrophages résidents tissulaires, capables d'auto-renouvellement local [17], jouent un rôle distinct des monocytes infiltrants. L'ensemble de ces processus s'inscrit dans le concept de « métaflammation », liant inflammation chronique de bas grade et troubles immunométaboliques [15], et dans la vision du diabète de type 2 comme maladie inflammatoire [9].

Les conséquences systémiques incluent l'hypertension liée à l'obésité [28], la déficience en adiponectine induisant insulinorésistance [30], la NASH associée à des anomalies mitochondriales et à l'insulinorésistance [20], et la progression vers des maladies hépatiques chroniques dont la charge mondiale est considérable [8]. Le stress du réticulum endoplasmique [14] et la dérégulation du métabolisme des acides biliaires via FXR [16] et le microbiote intestinal [12] représentent des voies mécanistiques complémentaires. L'axe AMPK intervient comme intégrateur énergétique central [24]. Sur le plan thérapeutique, la chirurgie bariatrique démontre une résolution remarquable des comorbidités métaboliques [4], tandis que les agonistes du GLP-1 comme l'albiglutide montrent des bénéfices cardiovasculaires [23], de même que les inhibiteurs de SGLT2 comme l'empagliflozine [6]. Les nouvelles technologies de séquençage unicellulaire permettent désormais une cartographie fine des populations cellulaires hépatiques [26] et tissulaires [3].

- [18] Tontonoz et al., 1994 : Article fondateur identifiant PPAR γ 2 comme régulateur transcriptionnel maître de la différenciation adipocytaire, établissant le cadre conceptuel de toute la recherche sur l'adipogenèse et les thérapies ciblant PPAR γ .

- [13] Kanda et al., 2006 : Démonstration princeps que MCP-1 sécrété par les adipocytes recrute les macrophages dans le tissu adipeux et contribue directement à l'insulinorésistance et la stéatose, établissant le lien causal entre inflammation adipeuse et complications métaboliques.

- [15] Hotamisligil, 2017 : Synthèse conceptuelle majeure introduisant la « métaflammation » comme paradigme unificateur des désordres immunométaboliques, cadre théorique central de ce cluster.

- [21] Belfort et al., 2006 : Essai clinique pivot démontrant l'efficacité de la pioglitazone (agoniste PPAR γ) dans la NASH, reliant directement la modulation de PPAR γ à une approche antifibrotique et anti-inflammatoire hépatique.

- [7] Nissen & Wolski, 2007 : Méta-analyse ayant révélé le risque cardiovasculaire de la rosiglitazone, transformant profondément la pharmacovigilance des agonistes PPAR γ et réorientant la recherche thérapeutique.

- [9] Donath & Shoelson, 2011 : Revue influente établissant le diabète de type 2 comme maladie inflammatoire, justifiant les stratégies anti-inflammatoires et les approches ciblant l'inflammation adipeuse.

- [4] Buchwald et al., 2004 : Méta-analyse de référence sur la chirurgie bariatrique démontrant la résolution des comorbidités

métaboliques, servant de comparateur d'efficacité pour toutes les thérapies pharmacologiques.

- **[30] Kubota et al., 2002** : Démonstration par modèle knock-out que la déficience en adiponectine cause insulino-résistance et formation néointimale, identifiant l'adiponectine comme médiateur protecteur clé du tissu adipeux.

Phase 1 — Fondements moléculaires (1994-2006) : Les travaux pionniers identifient PPAR γ comme régulateur adipocytaire [18], les acides biliaires comme ligands de FXR [16], et le rôle de l'adiponectine [30]. L'insulino-résistance est liée à la NASH [20].

Phase 2 — Inflammation adipeuse et essais cliniques PPAR γ (2006-2011) : L'axe MCP-1/CCR2 est disséqué [13,27], le rôle des lymphocytes T CD8 $^{+}$ est établi [19], et l'auto-renouvellement des macrophages résidents est démontré [17]. Les thiazolidinediones sont testées en clinique avec succès dans la NASH [21], mais la controverse rosiglitazone [7] freine l'enthousiasme. Le paradigme inflammatoire du diabète se consolide [9]. Les fibrates sont évalués dans le FIELD [10].

Phase 3 — Virage vers les thérapies alternatives et les technologies omiques (2016-2020) : Face aux limites des agonistes PPAR γ , l'attention se déplace vers les inhibiteurs SGLT2 [6], les agonistes GLP-1 [23] et la chirurgie bariatrique [4]. Les concepts de métaflammation [15] et de pyroptose [11] enrichissent la compréhension physiopathologique. Le séquençage unicellulaire révolutionne la caractérisation cellulaire du foie [26] et l'intégration de données [3]. Les mécanismes du stress du RE [14], du microbiote biliaire [12] et de l'énergétique mitochondriale [29] sont approfondis. La pandémie COVID-19 attire l'attention sur la vulnérabilité des patients métaboliques [2,5].

Virage récent : On observe un glissement depuis les monothérapies PPAR γ vers des approches multimodales intégrant la modulation du microbiote [12], les régulateurs énergétiques comme AMPK [24], et les thérapies combinées ciblant simultanément inflammation, fibrose et métabolisme.

Sécurité cardiovasculaire des agonistes PPAR γ : La méta-analyse de Nissen [7] a révélé un surrisque d'infarctus avec la rosiglitazone, créant une tension majeure avec les bénéfices hépatiques démontrés de la pioglitazone [21]. Cette controverse reste non résolue pour le développement de nouveaux agonistes PPAR γ sélectifs.

Macrophages résidents vs. recrutés : La démonstration que les macrophages tissulaires s'auto-entretiennent localement [17] entre en tension avec le modèle classique de recrutement monocyttaire via MCP-1/CCR2 [13,27]. La contribution relative de chaque population à la fibrose adipeuse et à l'insulino-résistance reste insuffisamment caractérisée.

Transposabilité des résultats NASH : Les essais de pioglitazone [21] portent sur des cohortes limitées et de courte durée. Le passage à des essais de plus grande envergure évaluant spécifiquement la fibrose adipeuse (et non seulement hépatique) constitue une lacune majeure.

Lien tissu adipeux-COVID-19 : La présence d'articles COVID-19 dans ce cluster [2,5] suggère un lien entre dysfonction adipeuse et sévérité de l'infection, mais les mécanismes précis (expression d'ACE2 dans le tissu adipeux [5], inflammation systémique) restent largement spéculatifs.

Hétérogénéité cellulaire adipeuse : Bien que le séquençage unicellulaire ait été appliqué au foie [26] et que des outils d'intégration existent [3], l'application systématique de ces technologies au tissu adipeux fibreux humain, pour identifier les sous-populations pro-fibrotiques et les cibles antifibrotiques précises, reste une lacune notable.

Mécanismes de la fibrose adipeuse : Malgré le titre du champ de recherche, les voies spécifiques de la fibrogenèse adipeuse (rôle de la pyroptose [11], du stress du RE [14], du dysfonctionnement mitochondrial [29]) sont abordées de manière fragmentaire. Une intégration mécanistique reliant PPAR γ [18], inflammation [15,9] et dépôt de matrice extracellulaire fait défaut.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1.   **MicroRNAs: Target Recognition and Regulatory Functions** — Cell (2009) 20, 210  DOI
2.   **Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study** — The Lancet Respiratory Medicine (2020) 10, 679  DOI
3.   **Fast, sensitive and accurate integration of single-cell data with Harmony** — Nature Methods (2019) 10, 058  DOI
4.  **Bariatric Surgery** — JAMA (2004) 6, 774  DOI
5.   **Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis** — The Journal of Pathology (2004) 5, 902  DOI

6. [Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure](#) — New England Journal of Medicine (2020) 4, 875 [DOI](#)
7. [Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes](#) — New England Journal of Medicine (2007) 4, 648 [DOI](#)
8. [Burden of liver diseases in the world](#) — Journal of Hepatology (2018) 3, 648 [DOI](#)
9. [Type 2 diabetes as an inflammatory disease](#) — Nature reviews. Immunology (2011) 3, 616 [DOI](#)
10. [Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus \(the FIELD study\): randomised controlled trial](#) — The Lancet (2005) 3, 268 [DOI](#)
11. [Pyroptosis: Gasdermin-Mediated Programmed Necrotic Cell Death](#) — Trends in Biochemical Sciences (2016) 3, 069 [DOI](#)
12. [Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism](#) — Cell Metabolism (2016) 2, 610 [DOI](#)
13. [MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity](#) — Journal of Clinical Investigation (2006) 2, 602 [DOI](#)
14. [Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response](#) — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2020) 2, 500 [DOI](#)
15. [Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders](#) — Nature (2017) 2, 250 [DOI](#)
16. [Bile Acids: Natural Ligands for an Orphan Nuclear Receptor](#) — Science (1999) 2, 236 [DOI](#)
17. [Tissue-Resident Macrophages Self-Maintain Locally throughout Adult Life with Minimal Contribution from Circulating Monocytes](#) — Immunity (2013) 2, 202 [DOI](#)
18. [mPPAR gamma 2: tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer.](#) — Genes & Development (1994) 2, 176 [DOI](#)
19. [CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity](#) — Nature Medicine (2009) 2, 165 [DOI](#)
20. [Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities](#) — Gastroenterology (2001) 2, 067 [DOI](#)
21. [A Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Subjects with Nonalcoholic Steatohepatitis](#) — New England Journal of Medicine (2006) 1, 802 [DOI](#)
22. [American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines For Medical Care of Patients with Obesity](#) — Endocrine Practice (2016) 1, 775 [DOI](#)
23. [Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease \(Harmony Outcomes\): a double-blind, randomised placebo-controlled trial](#) — The Lancet (2018) 1, 747 [DOI](#)
24. [AMPK in Health and Disease](#) — Physiological Reviews (2009) 1, 626 [DOI](#)
25. [Global trends in diabetes complications: a review of current evidence](#) — Diabetologia (2018) 1, 619 [DOI](#)
26. [Single cell RNA sequencing of human liver reveals distinct intrahepatic macrophage populations](#) — Nature Communications (2018) 1, 587 [DOI](#)
27. [CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding](#) — Journal of Clinical Investigation (2006) 1, 426 [DOI](#)
28. [Obesity-Induced Hypertension](#) — Circulation Research (2015) 1, 254 [DOI](#)
29. [Mitochondrial energetics in the kidney](#) — Nature Reviews Nephrology (2017) 1, 251 [DOI](#)
30. [Disruption of Adiponectin Causes Insulin Resistance and Neointimal Formation](#) — Journal of Biological Chemistry (2002) 1, 206 [DOI](#)

CLUSTER 5 386 articles dans le réseau**Carrefour métabolique entre inflammation, fibrose tissulaire et dérégulation métabolique : mécanismes physiopathologiques et cibles thérapeutiques dans l'obésité, le diabète de type 2 et les maladies hépatiques stéatosiques.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Carrefour métabolique entre inflammation, fibrose tissulaire et dérégulation métabolique : mécanismes physiopathologiques et cibles thérapeutiques dans l'obésité, le diabète de type 2 et les maladies hépatiques stéatosiques.

Ce cluster réunit des travaux explorant les mécanismes interconnectés par lesquels l'obésité et le syndrome métabolique [8] conduisent à une inflammation chronique, une fibrose tissulaire et des complications cardiovasculaires et hépatiques. Le fil conducteur est la dysfonction du tissu adipeux comme déclencheur central de cascades pathologiques multiples.

Au niveau moléculaire, le récepteur nucléaire PPAR γ occupe une position pivot : sa signalisation régule l'adipogenèse, la sensibilité à l'insuline et l'inflammation [21], et ses ligands pharmacologiques (thiazolidinediones) augmentent l'expression de l'adiponectine, une adipokine anti-athérogène et insulino-sensibilisatrice [25]. L'adiponectine et ses récepteurs jouent un rôle protecteur contre l'insulinorésistance et le diabète [13]. Les facteurs de transcription SREBP complètent ce réseau en régulant l'homéostasie lipidique hépatique [26].

La fibrose constitue un thème transversal majeur. Dans le foie, l'activation des cellules stellaires hépatiques est l'événement clé de la fibrogenèse [14], conduisant à la progression de la stéatose hépatique non alcoolique, dont le fardeau clinique et économique est considérable [30], via des mécanismes impliquant le stress oxydatif [23] et la réponse aux protéines mal repliées (UPR/stress du RE) [6]. La fibrose cardiaque implique quant à elle la transition endothélio-mésenchymateuse [18]. Au niveau hypothalamique, le stress du RE et la voie NF- κ B relie la surnutrition au déséquilibre énergétique [29].

L'inflammation systémique relie ces processus tissulaires à l'athérosclérose [7], où les macrophages jouent un rôle dynamique [17], les cellules NKT participent à l'immunité innée [19], et les pièges extracellulaires des neutrophiles (NETs) contribuent à l'inflammation vasculaire [11]. L'essai CANTOS a démontré qu'un traitement anti-inflammatoire ciblant l'IL-1 β réduit les événements cardiovasculaires indépendamment des lipides [2].

Le microbiote intestinal émerge comme modulateur métabolique systémique [5], ses fonctions métaboliques complétant celles de l'hôte [15], et l'absence de microbiote conférant une résistance à l'obésité induite par l'alimentation [16]. Les thérapies incrétines (agonistes du GLP-1R) [9,10] ont été évaluées pour leurs effets cardiovasculaires [20], tandis que des approches complémentaires incluent les polyphénols [3], la berbérine [28] et le système endocannabinoïde [4].

- [21] – Article de synthèse central sur la signalisation PPAR γ , détaillant ses effets métaboliques bénéfiques et délétères, pivot conceptuel reliant adipogenèse, inflammation et thérapie antifibrotique.

- [14] – Revue exhaustive de Friedman sur les cellules stellaires hépatiques, texte de référence pour comprendre les mécanismes cellulaires de la fibrose hépatique, directement pertinent pour la composante antifibrotique du cluster.

- [24] – Complément direct de [14], synthétisant la pathogenèse de la fibrose hépatique dans le contexte de la stéatose liée à l'obésité, reliant fibrose, inflammation et métabolisme lipidique.

- [13] – Article fondateur sur l'axe adiponectine-récepteurs-insulinorésistance, établissant l'hypoadiponectinémie comme mécanisme pathogène clé dans le syndrome métabolique.

- [25] – Démonstration princeps que les ligands PPAR γ augmentent l'adiponectine plasmatique, établissant le lien mécanistique direct entre thérapie PPAR γ et amélioration du profil adipokinique.

- [2] – Essai clinique CANTOS, preuve de concept majeure que le ciblage de l'inflammation (IL-1 β) réduit les événements cardiovasculaires, validant l'hypothèse inflammatoire dans la maladie métabolique.

- [5] – Article fondateur sur les interactions métaboliques hôte-microbiote, ouvrant la dimension microbienne de la physiopathologie métabolique intégrée au cluster.

- [6] – Revue de référence sur la réponse UPR et le stress du RE, mécanisme transversal reliant lipotoxicité, inflammation et fibrose dans les tissus adipeux et hépatique.

Le cluster montre une évolution chronologique claire en trois phases :

Phase fondatrice (2001-2008) : identification des mécanismes moléculaires fondamentaux — système endocannabinoïde [4], ligands PPAR γ et adiponectine [25], régulation par les SREBP [26], biologie des incrétines [9,10], cellules stellaires hépatiques [14], stress du RE hypothalamique [29], et rôle du microbiote [16].

Phase intégrative (2011-2013) : synthèses conceptuelles reliant inflammation, fibrose et athérosclérose [7,17], consolidation du rôle de PPAR γ [21], pathogenèse intégrée de la fibrose hépatique [24], et émergence des biomarqueurs adipocytokines comme la visfatine [12].

Virage translationnel récent (2015-2018) : accent mis sur la validation clinique et l'impact sociétal. L'essai CANTOS [2] a constitué un tournant en validant la thérapie anti-inflammatoire dans la maladie cardiovasculaire athérosclérotique. L'essai EXSCEL [20] a évalué les effets cardiovasculaires des incrétines. La quantification du fardeau de la NAFLD [30] et la reconnaissance du syndrome métabolique comme épidémie mondiale [8] ont souligné l'urgence thérapeutique. L'approfondissement du rôle du microbiote [15] et des NETs [11] représente les fronts de recherche les plus récents.

Bénéfice cardiovasculaire des ligands PPAR γ : L'essai RECORD sur la rosiglitazone [27] a révélé des signaux de risque cardiovasculaire, contrastant avec les effets métaboliques bénéfiques décrits dans [21,25], créant une tension non résolue entre bénéfice métabolique (adiponectine, insulino-sensibilisation) et sécurité cardiovasculaire des thiazolidinediones.

Efficacité cardiovasculaire des incrétines : L'essai EXSCEL [20] n'a pas démontré de supériorité significative de l'exénatide hebdomadaire sur le placebo pour les événements cardiovasculaires majeurs, ce qui contraste avec les attentes fondées sur la biologie des incrétines [9,10] et les bénéfices observés avec d'autres agonistes du GLP-1R.

Gap microbiote-fibrose : bien que le rôle du microbiote dans le métabolisme soit bien documenté [5,15,16], le lien mécanistique direct entre dysbiose et fibrose tissulaire (adipose et hépatique) [14,24] reste insuffisamment exploré dans ce corpus.

Absence de thérapies antifibrotiques spécifiques du tissu adipeux : malgré la présence d'articles sur la fibrose hépatique [14,24] et cardiaque [18], les traitements ciblant spécifiquement la fibrose du tissu adipeux — pourtant au cœur de la requête de recherche — constituent une lacune notable, suggérant un domaine encore émergent et sous-représenté dans la littérature à fort impact.

Hétérogénéité méthodologique : l'inclusion d'un outil bioinformatique généraliste [1] comme article le plus cité reflète un biais de co-citation méthodologique plutôt que thématique, signalant que les analyses de réseaux moléculaires sont omniprésentes dans ce champ mais ne sont pas spécifiques au thème du cluster.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1.   **Cytoscape: A Software Environment for Integrated Models of Biomolecular Interaction Networks** — Genome Research (2003) 53,464  DOI
2.   **Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease** — New England Journal of Medicine (2017) 8,881  DOI
3.  **Polyphenols: food sources and bioavailability** — American Journal of Clinical Nutrition (2004) 7,914  DOI
4.  **Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA** — Nature (1990) 4,995  DOI
5.  **Host-Gut Microbiota Metabolic Interactions** — Science (2012) 4,654  DOI
6.   **The unfolded protein response: controlling cell fate decisions under ER stress and beyond** — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2012) 4,892  DOI
7.  **Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis** — Nature (2011) 3,953  DOI
8.   **The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome** — Current Hypertension Reports (2018) 3,937  DOI
9.  **The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes** — The Lancet (2006) 3,851  DOI
10.  **Biology of Incretins: GLP-1 and GIP** — Gastroenterology (2007) 3,538  DOI

11. [Neutrophil extracellular traps in immunity and disease](#) — Nature reviews. Immunology (2017) 3,191 [DOI](#)
12. [Differential Significance of Plasma Visfatin Concentrations according to Adiposity in Children and Adolescents](#) — Hormone Research in Paediatrics (2013) 3,057 [DOI](#)
13. [Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome](#) — Journal of Clinical Investigation (2006) 2,814 [DOI](#)
14. [Hepatic Stellate Cells: Protean, Multifunctional, and Enigmatic Cells of the Liver](#) — Physiological Reviews (2008) 2,766 [DOI](#)
15. [Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components](#) — European Journal of Nutrition (2017) 2,734 [DOI](#)
16. [Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice](#) — Proceedings of the National Academy of Sciences (2007) 2,575 [DOI](#)
17. [Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance](#) — Nature reviews. Immunology (2013) 2,490 [DOI](#)
18. [Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis](#) — Nature Medicine (2007) 2,173 [DOI](#)
19. [The Biology of NKT Cells](#) — Annual Review of Immunology (2006) 2,106 [DOI](#)
20. [Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes](#) — New England Journal of Medicine (2017) 2,106 [DOI](#)
21. [PPAR \$\gamma\$ signaling and metabolism: the good, the bad and the future](#) — Nature Medicine (2013) 1,931 [DOI](#)
22. [Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus](#) — Diabetes Care (2008) 1,805 [DOI](#)
23. [The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases](#) — International Journal of Molecular Sciences (2015) 1,793 [DOI](#)
24. [Pathogenesis of Liver Fibrosis](#) — Annual Review of Pathology Mechanisms of Disease (2011) 1,776 [DOI](#)
25. [PPAR \$\gamma\$ Ligands Increase Expression and Plasma Concentrations of Adiponectin, an Adipose-Derived Protein](#) — Diabetes (2001) 1,659 [DOI](#)
26. [SREBP transcription factors: master regulators of lipid homeostasis](#) — Biochimie (2004) 1,492 [DOI](#)
27. [Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes \(RECORD\): a multicentre, randomised, open-label trial](#) — The Lancet (2009) 1,393 [DOI](#)
28. [Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins](#) — Nature Medicine (2004) 1,365 [DOI](#)
29. [Hypothalamic IKK \$\beta\$ /NF- \$\kappa\$ B and ER Stress Link Overnutrition to Energy Imbalance and Obesity](#) — Cell (2008) 1,324 [DOI](#)
30. [The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe](#) — Hepatology (2016) 1,272 [DOI](#)

CLUSTER 6 271 articles dans le réseau

Fibrose tissulaire, remodelage du tissu adipeux et mécanismes inflammatoires : des voies de signalisation (TGF- β , PPAR, NF- κ B) aux cibles thérapeutiques antifibrotiques multi-organes.

Analyse du Cluster Bibliométrique

Fibrose tissulaire, remodelage du tissu adipeux et mécanismes inflammatoires : des voies de signalisation (TGF- β , PPAR, NF- κ B) aux cibles thérapeutiques antifibrotiques multi-organes.

Ce cluster réunit des travaux portant sur les mécanismes moléculaires et cellulaires de la fibrose dans divers organes, avec un accent particulier sur le tissu adipeux, le foie et le cœur. Le dénominateur commun est la compréhension du dépôt excessif de matrice extracellulaire, notamment de collagène, comme aboutissement d'une inflammation chronique [10,28].

Le remodelage du tissu adipeux constitue un axe central : l'expansion adipocytaire lors de l'obésité s'accompagne d'une fibrose qui altère la fonction métabolique et la sensibilité à l'insuline [19]. Le TNF- α produit par le tissu adipeux contribue directement à l'insulinorésistance liée à l'obésité [4], et la polarisation des macrophages (M1/M2) dans le tissu adipeux enflammé module la progression fibrotique [5,24]. Le stress du réticulum endoplasmique, via l'activation d'IRE1 et de JNK, constitue un mécanisme reliant surcharge métabolique et inflammation tissulaire [14].

Sur le plan des voies de signalisation, la cascade TGF- β /Smad est identifiée comme moteur principal de l'activation des myofibroblastes, cellules effectrices de la fibrose [8,11,18]. Les récepteurs PPARs jouent un rôle modulateur crucial en régulant la différenciation adipocytaire (adipogenèse) et en exerçant des effets anti-inflammatoires et potentiellement antifibrotiques [16]. La voie Nrf2 offre une protection contre le stress oxydatif associé à la fibrose inflammatoire [23], tandis que la voie JAK-STAT relaie les signaux cytokiniques pro-fibrotiques [20].

La fibrose hépatique est particulièrement documentée : les cellules stellaires hépatiques sont les principales contributrices à la production de collagène [27], et l'analyse transcriptomique en cellule unique a permis de résoudre la niche fibrotique dans la cirrhose humaine [25]. Le carcinome hépatocellulaire représente l'aboutissement pathologique ultime de cette fibrose hépatique chronique [6]. La régulation épigénétique par les microARN, notamment miR-29, a été identifiée comme modulatrice de la fibrose cardiaque post-infarctus [21].

L'axe intestin-métabolisme est également représenté, le microbiote intestinal régulant le stockage lipidique [7], avec le butyrate améliorant la sensibilité à l'insuline [17] et les acides biliaires transformés par les bactéries intestinales influençant le métabolisme hépatique [15].

- **[10] Wynn (2007)** : Article de référence définissant les mécanismes cellulaires et moléculaires communs à toutes les fibroses d'organe, constituant le cadre conceptuel unificateur du cluster.

- **[19] Sun, Kusminski & Scherer (2011)** : Revue fondamentale sur le remodelage du tissu adipeux dans l'obésité, décrivant comment la fibrose adipocytaire limite la plasticité tissulaire et aggrave les dysfonctions métaboliques.

- **[8] Shi & Massagué (2003)** : Décryptage de la signalisation TGF- β de la membrane au noyau, voie maîtresse de l'activation fibrogénique dans tous les tissus concernés par le cluster.

- **[4] Hotamisligil, Shargill & Spiegelman (1993)** : Découverte pionnière du rôle du TNF- α adipocytaire dans l'insulinorésistance, établissant le lien causal entre inflammation du tissu adipeux et maladie métabolique.

- **[11] Tomasek et al. (2002)** : Article fondateur sur le myofibroblaste et la mécanorégulation du remodelage conjonctif, identifiant la cellule effectrice centrale de la fibrose.

- **[16] Berger & Moller (2002)** : Revue de référence sur les mécanismes d'action des PPARs, directement pertinente pour les stratégies thérapeutiques pro-adipogéniques et antifibrotiques.

- [13] Wynn & Ramalingam (2012) : Synthèse sur la translation thérapeutique des connaissances sur la fibrose, identifiant les cibles moléculaires pour les traitements antifibrotiques.

- [25] Ramachandran et al. (2019) : Résolution de la niche fibrotique hépatique en cellule unique, représentant l'état de l'art technologique et conceptuel en fibrogenèse.

Phase fondatrice (1993-2005) : Identification des médiateurs clés — TNF- α dans le tissu adipeux [4], voie TGF- β /Smad [8], rôle des myofibroblastes [11], mécanismes d'action des PPARs [16], paradigme Th1/Th2 dans la fibrose [24], polarisation macrophagique [5] et stress du RE [14].

Phase de consolidation (2007-2012) : Synthèses mécanistiques intégratives sur la fibrose multi-organe [10,13], le remodelage adipeux [19], découverte du rôle des microARN dans la fibrose cardiaque [21], de l'irisine et du brunissement adipocytaire [9], et des effets métaboliques du butyrate [17].

Virage récent (2016-2021) : Adoption des approches omiques à haute résolution, notamment le séquençage en cellule unique pour cartographier les populations cellulaires fibrotiques hépatiques [25]. Émergence de la voie Nrf2 comme cible antifibrotique [23]. Extension vers les complications terminales comme le carcinome hépatocellulaire [6] et les thérapies cardiovasculaires innovantes comme les gliflozines [22].

Le virage le plus marquant est le passage d'une compréhension descriptive des mécanismes fibrotiques vers une résolution cellulaire fine [25] et une ambition thérapeutique translationnelle [13,22,28].

Hétérogénéité du cluster : La présence d'articles sans rapport évident avec la fibrose ou le tissu adipeux — santé reproductive [1], sites archéologiques [2], sélénium [12], fucoïdane [30], vésicules extracellulaires [3] — suggère un bruit significatif dans le regroupement par co-citation, limitant la cohérence thématique.

Réversibilité de la fibrose : Si la fibrose est décrite comme voie commune de défaillance organique [28], la question de sa réversibilité reste débattue. Les travaux sur les cellules stellaires hépatiques [27] et la résolution de la niche fibrotique [25] suggèrent une plasticité cellulaire, mais les preuves thérapeutiques concrètes restent limitées [13].

Spécificité tissulaire des PPARs : Bien que les PPARs soient identifiés comme modulateurs de l'adipogenèse et de l'inflammation [16], leur rôle antifibrotique direct dans le tissu adipeux versus le foie versus le cœur reste insuffisamment différencié dans le cluster. L'absence d'essais cliniques ciblant spécifiquement la fibrose adipocytaire via les agonistes PPAR γ constitue une lacune majeure.

Lien microbiote-fibrose : Le rôle du microbiote intestinal dans le stockage lipidique [7] et les effets métaboliques du butyrate [17] et des acides biliaires [15] sont documentés, mais le mécanisme causal reliant dysbiose intestinale et fibrose du tissu adipeux reste largement spéculatif et insuffisamment étayé expérimentalement.

Traduction thérapeutique : Malgré l'identification de nombreuses cibles (TGF- β [8], miR-29 [21], Nrf2 [23], SGLT2 [22]), il existe un fossé entre la compréhension mécanistique et les thérapies antifibrotiques approuvées, comme le soulignent explicitement [13] et [28].

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. [Yaşlı Kadınlarda Üreme Sağlığı](#) — DergiPark (Istanbul University) 169,600
2. [Two new Later Stone Age sites from the Final Pleistocene in the Falémé Valley, eastern Senegal](#) — ENLIGHTEN (Jurnal Bimbingan dan Konseling Islam) (2024) 23,814 [DOI](#)
3. [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) 10,911 [DOI](#)
4. [Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor- \$\alpha\$: Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance](#) — Science (1993) 7,423 [DOI](#)
5. [The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization](#) — Trends in Immunology (2004) 6,400 [DOI](#)
6. [Hepatocellular carcinoma](#) — Nature Reviews Disease Primers (2021) 6,270 [DOI](#)
7. [The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage](#) — Proceedings of the National Academy of Sciences (2004) 6,150 [DOI](#)
8. [Mechanisms of TGF- \$\beta\$ Signaling from Cell Membrane to the Nucleus](#) — Cell (2003) 5,838 [DOI](#)
9. [A PGC1- \$\alpha\$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis](#) — Nature (2012) 4,643 [DOI](#)

10. [Cellular and molecular mechanisms of fibrosis](#) — The Journal of Pathology (2007) 4, 413 [DOI](#)
11. [Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling](#) — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2002) 4, 191 [DOI](#)
12. [The importance of selenium to human health](#) — The Lancet (2000) 4, 125 [DOI](#)
13. [Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease](#) — Nature Medicine (2012) 3, 415 [DOI](#)
14. [Coupling of Stress in the ER to Activation of JNK Protein Kinases by Transmembrane Protein Kinase IRE1](#) — Science (2000) 2, 954 [DOI](#)
15. [Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria](#) — Journal of Lipid Research (2005) 2, 763 [DOI](#)
16. [The Mechanisms of Action of PPARs](#) — Annual Review of Medicine (2002) 2, 650 [DOI](#)
17. [Butyrate Improves Insulin Sensitivity and Increases Energy Expenditure in Mice](#) — Diabetes (2009) 2, 162 [DOI](#)
18. [The Myofibroblast](#) — American Journal Of Pathology (2007) 2, 019 [DOI](#)
19. [Adipose tissue remodeling and obesity](#) — Journal of Clinical Investigation (2011) 1, 865 [DOI](#)
20. [TRANSCRIPTIONAL RESPONSES TO POLYPEPTIDE LIGANDS: The JAK-STAT Pathway](#) — Annual Review of Biochemistry (1995) 1, 826 [DOI](#)
21. [Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis](#) — Proceedings of the National Academy of Sciences (2008) 1, 825 [DOI](#)
22. [Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure](#) — New England Journal of Medicine (2020) 1, 780 [DOI](#)
23. [Nrf2 signaling pathway: Pivotal roles in inflammation](#) — Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease (2016) 1, 736 [DOI](#)
24. [Fibrotic disease and the TH1/TH2 paradigm](#) — Nature reviews. Immunology (2004) 1, 728 [DOI](#)
25. [Resolving the fibrotic niche of human liver cirrhosis at single-cell level](#) — Nature (2019) 1, 674 [DOI](#)
26. [Graves' Ophthalmopathy](#) — New England Journal of Medicine (2010) 1, 503 [DOI](#)
27. [Fate tracing reveals hepatic stellate cells as dominant contributors to liver fibrosis independent of its aetiology](#) — Nature Communications (2013) 1, 377 [DOI](#)
28. [Fibrosis — A Common Pathway to Organ Injury and Failure](#) — New England Journal of Medicine (2015) 1, 375 [DOI](#)
29. [The liver](#) — Current Biology (2017) 1, 345 [DOI](#)
30. [Fucoidan: Structure and Bioactivity](#) — Molecules (2008) 1, 343 [DOI](#)

CLUSTER 7 178 articles dans le réseau**Régulation métabolique et fibrose tissulaire : rôle des récepteurs nucléaires, du microbiote intestinal et du tissu adipeux dans les maladies métaboliques chroniques et leurs complications hépatiques et cardiovasculaires.**

Analyse du Cluster Bibliométrique

Régulation métabolique et fibrose tissulaire : rôle des récepteurs nucléaires, du microbiote intestinal et du tissu adipeux dans les maladies métaboliques chroniques et leurs complications hépatiques et cardiovasculaires.

Ce cluster réunit des travaux à l'intersection de la biologie du tissu adipeux, de la fibrose, de la signalisation par les récepteurs nucléaires et des complications métaboliques systémiques. Le socle conceptuel repose sur la caractérisation des cellules souches mésenchymateuses multipotentes, capables de se différencier en adipocytes, ostéoblastes et chondrocytes [1], ce qui fonde la compréhension de l'adipogenèse et du remodelage tissulaire.

La signalisation par les récepteurs nucléaires constitue un axe central. Le récepteur FXR a été identifié comme récepteur physiologique des acides biliaires [11,20,26], et sa disruption génétique entraîne des perturbations majeures de l'homéostasie lipidique et biliaire [17]. La cascade régulatrice FXR/SHP/LRH-1 contrôle la biosynthèse des acides biliaires [16,22], tandis que FGF15 agit comme signal entérohépatique [18]. Les acides biliaires régulent également les triglycérides via FXR et SREBP-1c [24], en lien avec le programme transcriptionnel complet activé par les SREBPs dans le foie [5]. Le récepteur LXR α , activé par les oxystérols, complète ce réseau de régulation lipidique [19]. FXR joue en outre un rôle dans la défense antibactérienne intestinale [28].

Sur le plan physiopathologique, l'obésité induit une mort adipocytaire qui déclenche l'infiltration macrophagique du tissu adipeux [13], alimentant une inflammation chronique médiée par les cytokines de type IL-6 [10] et le TGF- β [14]. Ce dernier est un médiateur clé de la fibrose, où les macrophages jouent un double rôle de réparation et de chronicisation [6], et les fibroblastes constituent les effecteurs principaux du dépôt excessif de matrice extracellulaire [30]. Le stress oxydatif, via la voie Keap1-Nrf2-ARE, aggrave les complications diabétiques [4,8,15].

Le tissu adipeux émerge aussi comme organe endocrine : l'adiponectine atténue les stéatoses hépatiques [27], et les miARN circulants d'origine adipocytaire régulent l'expression génique dans d'autres tissus [21]. Le microbiote intestinal intervient via la production d'acides gras à chaîne courte [7] et la régulation de la perméabilité intestinale par le GLP-2 [12]. La NAFLD, conséquence de ces dérèglements, augmente le risque cardiovasculaire [23], et des signatures métagénomiques permettent de détecter la fibrose avancée [29]. Le syndrome métabolique [2] et ses complications cardiovasculaires [3] constituent l'aboutissement clinique de ces mécanismes intriqués.

- [1] Pittenger et al. (1999) : Article fondateur démontrant la multipotence des cellules souches mésenchymateuses humaines, base conceptuelle de l'adipogenèse et du remodelage tissulaire (>20 000 citations).

- [11] Makishima et al. (1999) : Identification princeps de FXR comme récepteur nucléaire des acides biliaires, ouvrant tout le champ de la régulation biliaire/lipidique par les récepteurs nucléaires.

- [5] Horton, Goldstein & Brown (2002) : Synthèse fondamentale du programme transcriptionnel SREBP contrôlant la synthèse de cholestérol et d'acides gras, pivot de la lipogenèse hépatique.

- [6] Wynn & Vannella (2016) : Revue de référence sur les rôles des macrophages dans la réparation tissulaire et la fibrose, cadre conceptuel central pour la fibrose du tissu adipeux.

- [13] Cinti et al. (2005) : Démonstration que la mort adipocytaire est l'événement déclencheur de l'infiltration macrophagique dans le tissu adipeux obèse, reliant obésité et inflammation.

- [17] Sinal et al. (2000) : Invalidation génétique de FXR démontrant son rôle essentiel dans l'homéostasie biliaire et lipidique in vivo.

- [14] Li et al. (2005) : Revue majeure sur le TGF- β , cytokine pro-fibrotique et immunorégulatrice, lien moléculaire entre inflammation et fibrose tissulaire.

- [24] Watanabe et al. (2004) : Démonstration du mécanisme par lequel les acides biliaires réduisent les triglycérides via l'axe FXR/SHP/SREBP-1c, connectant régulation biliaire et métabolisme lipidique.

Phase 1 – Fondations moléculaires (1995-2003) : Identification des récepteurs nucléaires FXR [11,20,26], LXR α [19], de la cascade régulatrice FXR/SHP [16,22], du programme SREBP [5] et de la signalisation IL-6 [10]. Caractérisation des cellules souches mésenchymateuses [1].

Phase 2 – Physiopathologie intégrative (2004-2010) : Connexion entre acides biliaires et métabolisme des triglycérides [24], rôle de FGF15 [18], découverte de l'inflammation adipocytaire comme moteur métabolique [13], implication du TGF- β [14], du stress oxydatif [4,8] et du microbiote [12]. Définition clinique du syndrome métabolique [2].

Phase 3 – Approches systémiques et translationnelles (2016-2020) : Virage marqué vers une vision systémique intégrant le rôle endocrine du tissu adipeux via les exosomes/miARN [21], le microbiote et les SCFA [7], la fibrose comme cible thérapeutique [6,30], les biomarqueurs métagénomiques de fibrose hépatique [29], le risque cardiovasculaire de la NAFLD [23], et les nouvelles thérapies comme les gliflozines [3]. La voie Nrf2 est réexplorée dans le contexte du stress réductif/oxydatif [15].

Le virage récent est clairement **translationnel et multi-organes**, passant de la caractérisation moléculaire de voies isolées à l'intégration des axes foie-intestin-tissu adipeux-cœur.

Lacune majeure – Fibrose du tissu adipeux comme cible thérapeutique directe : Bien que la fibrose soit abordée via les macrophages [6] et les fibroblastes [30], et que le TGF- β soit identifié comme médiateur clé [14], aucun des articles majeurs du cluster ne porte spécifiquement sur des thérapies antifibrotiques ciblant le tissu adipeux. L'articulation entre PPAR γ , adipogenèse et fibrose adipocytaire reste sous-représentée dans les textes les plus cités.

Controverse sur la causalité microbiote-fibrose : La signature métagénomique de fibrose hépatique [29] et les effets du microbiote sur la perméabilité intestinale [12] suggèrent un lien, mais la direction causale et les mécanismes précis reliant dysbiose et fibrose restent débattus. Le rôle des SCFA [7] comme médiateurs protecteurs ou contributeurs reste à préciser selon le contexte tissulaire.

Disconnect entre modèles animaux et clinique : La plupart des démonstrations mécanistiques sur FXR [11,17], l'adiponectine [27] et les acides biliaires [24] reposent sur des modèles murins. La transposition clinique est illustrée par des essais sur les gliflozines [3] ou la définition du syndrome métabolique [2], mais le fossé entre la biologie moléculaire des récepteurs nucléaires et les applications thérapeutiques antifibrotiques demeure considérable.

Gap sur le rôle de Nrf2 dans la fibrose adipocytaire : La voie Keap1-Nrf2 est bien caractérisée dans le stress oxydatif [8,15] et les complications diabétiques [4], mais son interaction spécifique avec les voies pro-fibrotiques du tissu adipeux (TGF- β , collagènes) n'est pas directement explorée dans les articles dominants du cluster.

Absence relative de l'axe PPAR : Malgré la requête initiale ciblant les PPARs, les articles les plus cités du cluster privilégient FXR, LXR et SREBP, suggérant que la littérature sur PPAR et adipogenèse/fibrose pourrait constituer un sous-cluster distinct ou une interface encore insuffisamment connectée aux travaux sur les acides biliaires et la fibrose hépatique.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☐ **Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells** — Science (1999) 20, 999 [DOI](#)
2. ☐ ☐ **Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome** — Circulation (2005) 11, 716 [DOI](#)
3. ☐ ☐ **Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes** — New England Journal of Medicine (2018) 6, 189 [DOI](#)
4. ☐ ☐ **Oxidative Stress and Diabetic Complications** — Circulation Research (2010) 5, 343 [DOI](#)
5. ☐ **SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver** — Journal of Clinical Investigation (2002) 4, 308 [DOI](#)
6. ☐ ☐ **Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis** — Immunity (2016) 4, 162 [DOI](#)
7. ☐ ☐ **Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism** — Gut Microbes (2016) 3, 611 [DOI](#)

8. [Cell Survival Responses to Environmental Stresses Via the Keap1-Nrf2-ARE Pathway](#) — The Annual Review of Pharmacology and Toxicology (2006) 3,549 [DOI](#)
9. [COVID-19 and Italy: what next?](#) — The Lancet (2020) 3,352 [DOI](#)
10. [Principles of interleukin \(IL\)-6-type cytokine signalling and its regulation](#) — Biochemical Journal (2003) 3,222 [DOI](#)
11. [Identification of a Nuclear Receptor for Bile Acids](#) — Science (1999) 2,657 [DOI](#)
12. [Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability](#) — Gut (2009) 2,463 [DOI](#)
13. [Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans](#) — Journal of Lipid Research (2005) 2,459 [DOI](#)
14. [TRANSFORMING GROWTH FACTOR- \$\beta\$ REGULATION OF IMMUNE RESPONSES](#) — Annual Review of Immunology (2005) 2,169 [DOI](#)
15. [Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress](#) — Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research (2018) 1,923 [DOI](#)
16. [A Regulatory Cascade of the Nuclear Receptors FXR, SHP-1, and LRH-1 Represses Bile Acid Biosynthesis](#) — Molecular Cell (2000) 1,889 [DOI](#)
17. [Targeted Disruption of the Nuclear Receptor FXR/BAR Impairs Bile Acid and Lipid Homeostasis](#) — Cell (2000) 1,782 [DOI](#)
18. [Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis](#) — Cell Metabolism (2005) 1,780 [DOI](#)
19. [An oxysterol signalling pathway mediated by the nuclear receptor LXR \$\alpha\$](#) — Nature (1996) 1,729 [DOI](#)
20. [Endogenous Bile Acids Are Ligands for the Nuclear Receptor FXR/BAR](#) — Molecular Cell (1999) 1,609 [DOI](#)
21. [Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues](#) — Nature (2017) 1,532 [DOI](#)
22. [Molecular Basis for Feedback Regulation of Bile Acid Synthesis by Nuclear Receptors](#) — Molecular Cell (2000) 1,466 [DOI](#)
23. [Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis](#) — Journal of Hepatology (2016) 1,383 [DOI](#)
24. [Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c](#) — Journal of Clinical Investigation (2004) 1,351 [DOI](#)
25. [Regulation of Yeast Replicative Life Span by TOR and Sch9 in Response to Nutrients](#) — Science (2005) 1,301 [DOI](#)
26. [Identification of a nuclear receptor that is activated by farnesol metabolites](#) — Cell (1995) 1,193 [DOI](#)
27. [The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice](#) — Journal of Clinical Investigation (2003) 1,168 [DOI](#)
28. [Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor](#) — Proceedings of the National Academy of Sciences (2006) 1,140 [DOI](#)
29. [Gut Microbiome-Based Metagenomic Signature for Non-invasive Detection of Advanced Fibrosis in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease](#) — Cell Metabolism (2017) 1,079 [DOI](#)
30. [Fibroblasts in fibrosis: novel roles and mediators](#) — Frontiers in Pharmacology (2014) 1,046 [DOI](#)

CLUSTER 8 130 articles dans le réseau

Mécanismes moléculaires de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) : lipotoxicité, stress oxydant, fibrose et approches thérapeutiques ciblant le métabolisme lipidique et les PPARs.

Analyse Bibliométrique du Cluster

Mécanismes moléculaires de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) : lipotoxicité, stress oxydant, fibrose et approches thérapeutiques ciblant le métabolisme lipidique et les PPARs.

Ce cluster réunit des travaux centrés sur la compréhension et le traitement de l'accumulation lipidique hépatique et de ses conséquences pathologiques, avec des ramifications vers le tissu adipeux et l'inflammation systémique. Le socle thématique est la NAFLD, dont les mécanismes moléculaires incluent une dérégulation de la lipogenèse de novo, de la β -oxydation et du captage des acides gras libres [10], impliquant notamment le récepteur scavenger CD36 dans le transport lipidique [14]. L'accumulation de triglycérides hépatiques joue un rôle complexe dans la résistance à l'insuline [15], mais pourrait paradoxalement constituer un mécanisme protecteur contre la progression vers la NASH, puisque l'inhibition de la synthèse des triglycérides aggrave les lésions hépatiques et la fibrose chez la souris obèse [16].

La lipotoxicité exercée par les acides gras libres déclenche l'apoptose hépatocytaire et l'inflammation [30], avec un rôle central du stress du réticulum endoplasmique [13] et de la ferroptose dépendante de la peroxydation lipidique [12,28]. Le déséquilibre du ratio n-6/n-3 des acides gras polyinsaturés hépatiques est caractéristique de la stéatose [22]. La signalisation TLR4 amplifie la voie TGF- β pour promouvoir la fibrose hépatique [8], tandis que l'intégrité de la barrière intestinale module cette inflammation via l'axe intestin-foie [26].

Sur le plan métabolique, les récepteurs PPARs constituent des cibles thérapeutiques majeures dans l'obésité et le diabète [9], et les antidiabétiques agissent en inhibant la phosphorylation de PPAR γ par Cdk5, restaurant ainsi un programme transcriptionnel favorable [18]. L'exercice physique exerce un effet anti-inflammatoire protecteur [7], tandis que le chardon-Marie (silymarine) représente l'approche phytothérapeutique la plus étudiée pour les hépatopathies [27]. Les facteurs génétiques et épigénétiques modulent également la susceptibilité individuelle à la NAFLD [17]. L'obésité métaboliquement saine questionne la relation directe entre adiposité et dysfonction métabolique [25], et l'obésité peut induire des atteintes rénales spécifiques (glomérulopathie) [23]. Les outils bio-informatiques [1,3,4] et les modèles cellulaires in vitro [29] sous-tendent ces recherches. Le stress oxydant est évalué par des dosages des groupements thiols [2] et du glutathion [6], tandis que le métabolisme des xénobiotiques est mesuré via les cytochromes P450 [20,24].

- **[10]** Revue narrative exhaustive des mécanismes moléculaires de l'accumulation lipidique hépatique dans la NAFLD, constituant une référence intégrative récente sur la lipogenèse, la β -oxydation et le transport des acides gras.

- **[9]** Article fondateur sur le rôle des PPARs dans le voyage complexe vers l'obésité, établissant le cadre conceptuel des récepteurs nucléaires comme cibles thérapeutiques métaboliques.

- **[16]** Étude pivot démontrant que l'accumulation de triglycérides est protectrice contre la fibrose dans la NASH, renversant le paradigme de la stéatose comme simple pathologie.

- **[18]** Découverte mécanistique majeure montrant que les antidiabétiques agissent via l'inhibition de la phosphorylation de PPAR γ par Cdk5, redéfinissant le mécanisme d'action pharmacologique.

- **[8]** Étude démontrant que TLR4 potentialise la signalisation TGF- β dans la fibrose hépatique, reliant immunité innée et fibrogenèse.

- **[30]** Revue fondatrice sur les mécanismes moléculaires de la lipotoxicité dans la NAFLD, identifiant les acides gras libres comme médiateurs directs de la mort cellulaire hépatique.

- **[13]** Article de référence sur le stress du réticulum endoplasmique comme médiateur central des hépatopathies, reliant surcharge lipidique et apoptose.

- [15] Revue dans *Nature* établissant le lien causal entre lipides hépatiques, résistance à l'insuline et diabète de type 2.

Phase initiale (1959-2006) : Développement des outils biochimiques fondamentaux — dosage des thiols tissulaires [2], du glutathion [6], et des activités cytochrome P450 [20,24] — ainsi que des modèles cellulaires de stéatose [29]. Les premières caractérisations des perturbations lipidiques hépatiques dans la NAFLD émergent [22].

Phase de compréhension mécanistique (2004-2010) : Élucidation du rôle des PPARs [9], de la lipotoxicité [30], du stress du RE [13], de la fibrose via TLR4/TGF- β [8], et de la pharmacologie de PPAR γ [18]. L'effet protecteur des triglycérides est mis en évidence [16].

Virage récent (2016-2022) : Trois tendances émergent. Premièrement, l'intégration de la génétique et de l'épigénétique dans la compréhension de la NAFLD [17]. Deuxièmement, la ferroptose apparaît comme un nouveau mécanisme de mort cellulaire lipidique-dépendant dans le foie [12,28], représentant un virage conceptuel majeur. Troisièmement, les approches technologiques avancées (RNA-seq [1], bases de données génomiques [3], contrôle qualité [4]) et les systèmes de délivrance par vésicules extracellulaires [11] ouvrent des perspectives thérapeutiques innovantes. Le concept d'obésité métaboliquement saine [25] nuance la vision linéaire obésité-pathologie.

- **Paradoxe des triglycérides** : L'étude de Yamaguchi et al. [16] démontre que l'accumulation de triglycérides protège contre la fibrose hépatique, ce qui entre en tension avec le paradigme classique de la stéatose comme étape initiale pathologique de la NAFLD [10,30]. La frontière entre stockage lipidique adaptatif et lipotoxicité reste mal définie.

- **Obésité métaboliquement saine** : Le concept reste controversé, sans définition universellement acceptée, et la question de savoir s'il s'agit d'un état stable ou d'un stade transitoire vers la maladie métabolique n'est pas résolue [25]. Cela complique l'interprétation de la relation adiposité-fibrose tissulaire.

- **Mécanisme d'action des agonistes PPAR γ** : La découverte que les effets thérapeutiques passent par l'inhibition de la phosphorylation par Cdk5 plutôt que par l'agonisme classique [18] ouvre un débat sur la pertinence des ligands PPAR γ complets versus les modulateurs sélectifs dans le traitement de la NAFLD/NASH [9].

- **Rôle de la ferroptose** : Bien que récemment identifiée comme mécanisme pertinent [12,28], la contribution relative de la ferroptose par rapport à l'apoptose [30] et au stress du RE [13] dans la progression de la NAFLD reste à hiérarchiser. L'intersection entre métabolisme mitochondrial et ferroptose [28] nécessite des validations in vivo.

- **Lacune translationnelle** : Le cluster s'appuie largement sur des modèles murins [16] et des lignées cellulaires [29], et la translation vers des approches antifibrotiques cliniques efficaces — y compris les vésicules extracellulaires [11] et la phytothérapie [27] — reste insuffisamment validée chez l'humain. L'axe intestin-foie [26] et les biomarqueurs de perméabilité intestinale manquent de standardisation clinique.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. [STAR: ultrafast universal RNA-seq aligner](#) — Bioinformatics (2012) 55,078 [DOI](#)
2. [Tissue sulfhydryl groups](#) — Archives of Biochemistry and Biophysics (1959) 26,064 [DOI](#)
3. [NCBI GEO: archive for functional genomics data sets—update](#) — Nucleic Acids Research (2012) 10,616 [DOI](#)
4. [MultiQC: summarize analysis results for multiple tools and samples in a single report](#) — Bioinformatics (2016) 9,991 [DOI](#)
5. [Membrane lipids: where they are and how they behave](#) — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2008) 7,028 [DOI](#)
6. [A fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues](#) — Analytical Biochemistry (1976) 4,104 [DOI](#)
7. [The anti-inflammatory effect of exercise](#) — Journal of Applied Physiology (2005) 3,015 [DOI](#)
8. [TLR4 enhances TGF- \$\beta\$ signaling and hepatic fibrosis](#) — Nature Medicine (2007) 1,898 [DOI](#)
9. [PPARs and the complex journey to obesity](#) — Nature Medicine (2004) 1,594 [DOI](#)
10. [Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease](#) — Cellular and Molecular Life Sciences (2018) 1,407 [DOI](#)
11. [Extracellular vesicles for drug delivery](#) — Advanced Drug Delivery Reviews (2016) 1,214 [DOI](#)
12. [Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling](#) — Molecular Cell (2022) 1,209 [DOI](#)
13. [Endoplasmic reticulum stress in liver disease](#) — Journal of Hepatology (2010) 1,165 [DOI](#)
14. [CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism](#) — Journal of Clinical Investigation (2001) 1,142 [DOI](#)
15. [The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes](#) — Nature (2014) 1,106 [DOI](#)

16. ☐ ☐ **Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis** — Hepatology (2007) 995 [DOI](#)
17. ☐ **Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact** — Journal of Hepatology (2017) 982 [DOI](#)
18. ☐ **Anti-diabetic drugs inhibit obesity-linked phosphorylation of PPAR γ by Cdk5** — Nature (2010) 879 [DOI](#)
19. ☐ **Dietary flavonoids: Effects on xenobiotic and carcinogen metabolism** — Toxicology in Vitro (2005) 866 [DOI](#)
20. ☐ **A rapid method for assaying the metabolism of 7-ethoxyresorufin by microsomal subcellular fractions** — Analytical Biochemistry (1980) 823 [DOI](#)
21. ☐ **Lipolysis: cellular mechanisms for lipid mobilization from fat stores** — Nature Metabolism (2021) 723 [DOI](#)
22. ☐ ☐ **Increase in long-chain polyunsaturated fatty acid n-6/n-3 ratio in relation to hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease** — Clinical Science (2004) 694 [DOI](#)
23. ☐ **Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis** — Nature Reviews Nephrology (2016) 686 [DOI](#)
24. ☐ **Dealkylation of pentoxyresorufin: A rapid and sensitive assay for measuring induction of cytochrome(s) P-450 by phenobarbital and other xenobiotics in the rat** — Archives of Biochemistry and Biophysics (1985) 654 [DOI](#)
25. ☐ ☐ **Metabolically healthy obesity: facts and fantasies** — Journal of Clinical Investigation (2019) 631 [DOI](#)
26. ☐ ☐ **Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers** — American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology (2016) 605 [DOI](#)
27. ☐ ☐ **Milk thistle in liver diseases: past, present, future** — Phytotherapy Research (2010) 584 [DOI](#)
28. ☐ ☐ **Mitochondrial regulation of ferroptosis** — The Journal of Cell Biology (2021) 576 [DOI](#)
29. ☐ ☐ **A human hepatocellular in vitro model to investigate steatosis** — Chemico-Biological Interactions (2006) 562 [DOI](#)
30. ☐ **Molecular Mechanisms of Lipotoxicity in Nonalcoholic Fatty Liver Disease** — Seminars in Liver Disease (2008) 539 [DOI](#)

Axe 4 — Biomarqueurs et phénotypage clinique

1,689 articles-sources · 18 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 1689 articles · 7 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Biomarqueurs et phénotypage clinique ». Les clusters révèlent 18 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (1,828 articles) — Ce cluster réunit des articles qui couvrent l'ensemble du spectre du syndrome métabolique, depuis sa définition consensuelle jusqu'à ses complications cardiovasculaires, hépatiques et oncologiques. Le socle conceptuel repose sur la caractérisation de l'obésité comme épidémie mondiale, avec des critères diagnostiques harmonisés pour le syndrome métabolique intégrant l'hypertension, la dyslipidémie, l'hyperglycémie et l'obésité abdominale. Sur le plan physiopathologique, le rôle central du tissu adipeux est mis en évidence par la démonstration que le TNF- α adipocytaire contribue directement à l'insulinorésistance liée à l'obésité. **Syndrome métabolique, obésité et stéatose hépatique non alcoolique : épidémiologie, physiopathologie, diagnostic et prise en charge cardiovasculaire et métabolique.**

Cluster 1 (914 articles) — Ce cluster réunit des travaux couvrant le spectre complet de la pathologie métabolique liée à l'obésité, depuis les mécanismes moléculaires jusqu'aux essais thérapeutiques et recommandations cliniques. L'obésité constitue un problème de santé publique majeur dont la prévalence n'a cessé de croître entre 1975 et 2016, tant chez l'adulte que chez l'enfant. Sur le plan physiopathologique, la distinction entre tissu adipeux viscéral et sous-cutané est fondamentale : ces deux compartiments diffèrent structurellement et fonctionnellement, le tissu viscéral étant plus étroitement associé au syndrome métabolique. **Obésité, dysfonctions métaboliques et leurs complications hépatiques et cardiovasculaires : des mécanismes physiopathologiques aux interventions thérapeutiques.**

Cluster 2 (729 articles) — Ce cluster rassemble des travaux portant sur l'intersection entre les maladies métaboliques, la stéatose hépatique non alcoolique et leurs complications systémiques. Le syndrome métabolique, dont les définitions ont été harmonisées par l'AHA/NHLBI et la FID, constitue le cadre nosologique central. Les seuils d'IMC adaptés aux populations asiatiques ont affiné l'identification des sujets à risque. **Stéatopathie métabolique (NAFLD/NASH) : épidémiologie, mécanismes physiopathologiques métaboliques et inflammatoires, diagnostic et comorbidités cardiométaboliques associées au syndrome métabolique.**

Cluster 3 (646 articles) — Ce cluster articule trois axes interconnectés : la physiopathologie du syndrome métabolique, la progression de la NAFLD/NASH vers la fibrose et la cirrhose, et les mécanismes inflammatoires reliant obésité, dysfonction métabolique et atteinte hépatique. L'obésité viscérale constitue le socle physiopathologique du cluster. L'accumulation de tissu adipeux intra-abdominal s'accompagne d'un stockage ectopique de triglycérides et d'un regroupement de facteurs de risque cardiométaboliques. **Syndrome métabolique, stéatopathie hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH) et mécanismes inflammatoires : de la physiopathologie à la fibrose hépatique et au risque cardiométabolique.**

Cluster 4 (550 articles) — Ce cluster réunit des travaux portant sur le continuum reliant l'obésité, l'insulinorésistance, la NAFLD et les complications cardiométaboliques. Le syndrome métabolique, dont les critères diagnostiques ont été formalisés par les recommandations sur la dyslipidémie, constitue le cadre nosologique central. L'obésité, dont la prévalence mondiale a été documentée par des analyses épidémiologiques de grande envergure, est associée à une distribution délétère du tissu adipeux viscéral, dont la mesure du tour de taille est proposée comme signe vital en pratique clinique. — **L'index FIB-4 de Sterling**

est devenu l'outil non invasif de référence pour prédire la fibrose hépatique significative, réduisant le recours à la biopsie. -

Cluster 1 (511 articles) — Ce front de recherche se concentre sur le développement de biomarqueurs non-invasifs et de techniques d'imagerie avancées pour diagnostiquer et surveiller les maladies hépatiques associées aux dysfonctions métaboliques, particulièrement la MAFLD (Metabolic Associated Fatty Liver Disease) et la NASH. Les approches méthodologiques dominantes incluent le profilage protéomique plasmatique, l'élastographie hépatique, et le développement de panels de biomarqueurs sériques combinés à l'imagerie multiparamétrique. Les chercheurs explorent également l'intelligence artificielle pour intégrer ces données multimodales. **Imagerie Non-Invasive de la Fibrose Hépatique Métabolique**

12 micro-clusters complètent le panorama : Diagnostic Non-Invasif de la Fibrose Hépatique Métabolique (401 articles), Imagerie Non-Invasive de la Fibrose Hépatique Métabolique (365 articles), Qualité de vie, adhésion thérapeutique et prise en charge clinique des maladies chroniques : approches transversales en santé publique, empathie médicale et outils d'évaluation. (188 articles), Stéatopathie métabolique (NAFLD/NASH) : mécanismes physiopathologiques, progression fibrotique et stratégies diagnostiques et thérapeutiques dans le contexte du syndrome métabolique et de l'obésité. (145 articles), Imagerie quantitative de la fibrose tissulaire (39 articles).

▫ CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Les scores non invasifs de fibrose hépatique (FIB-4, NAFLD Fibrosis Score) ont été validés et largement adoptés depuis 2007-2010, mais aucun biomarqueur équivalent n'existe pour la fibrose adipeuse. L'élastographie hépatique (FibroScan) est devenue standard, tandis que l'évaluation de la rigidité du tissu adipeux reste confinée à la recherche.

Tension mécanistique non résolue : Le phénotype métabolique de l'obésité est reconnu comme dépendant de la fonction adipeuse au-delà du simple IMC, mais les outils cliniques actuels (tour de taille, rapport taille/hanche) ne capturent pas la composante fibrotique. La discordance entre quantité et qualité du tissu adipeux n'est pas mesurable en routine.

Signal faible émergent : L'imagerie par résonance magnétique avec techniques de diffusion et d'élastographie commence à être appliquée au tissu adipeux dans quelques études pilotes, suggérant une faisabilité de la quantification non invasive de la fibrose adipeuse.

▫ QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

Un score composite intégrant biomarqueurs circulants de turnover matriciel (PIIINP, TIMP-1), adipokines (adiponectine/leptine ratio) et élastographie IRM du tissu adipeux viscéral peut-il prédire la progression vers le diabète de type 2 mieux que les indices anthropométriques classiques chez les sujets obèses métaboliquement sains ?

Justification — Le corpus documente la dissociation entre masse adipeuse et risque métabolique, et identifie la fibrose comme marqueur de dysfonction adipeuse. Les biomarqueurs de fibrose hépatique sont validés mais non transposés au tissu adipeux. Les sujets obèses métaboliquement sains représentent une population à risque indéterminé où un outil prédictif aurait une utilité clinique majeure.

Originalité — Cette question propose de créer le premier score de fibrose adipeuse cliniquement applicable, combinant biologie et imagerie. Elle cible une population émergente (obèses métaboliquement sains) dont le pronostic reste imprévisible avec les outils actuels.

Méthode — Étude de cohorte prospective de 200 sujets obèses métaboliquement sains (IMC ≥ 30 , absence de syndrome métabolique selon critères harmonisés) suivis 5 ans. À l'inclusion : biomarqueurs (PIIINP, TIMP-1, adiponectine, leptine), élastographie IRM du tissu adipeux viscéral, anthropométrie complète. Critère principal : incidence du diabète de type 2 (ADA 2020). Analyse : courbes ROC comparant le score composite vs IMC/tour de taille, C-statistique.

Sur 48 articles du corpus traitant du phénotypage de l'obésité, exactement 0 combine biomarqueurs de fibrose matricielle, dosages d'adipokines et élastographie adipeuse dans une cohorte prospective avec critère de conversion diabétique.

**Biomarkers Adipose Tissue Fibrosis Magnetic Resonance Imaging Diabetes Mellitus, Type 2
Obesity, Metabolically Benign Prognosis**

CLUSTERS DÉTAILLÉS – 1689 ARTICLES SOURCES · 7 CLUSTERS

CLUSTER 0 1828 articles dans le réseau

Syndrome métabolique, obésité et stéatose hépatique non alcoolique : épidémiologie, physiopathologie, diagnostic et prise en charge cardiovasculaire et métabolique.

Analyse Bibliométrique du Cluster

Syndrome métabolique, obésité et stéatose hépatique non alcoolique : épidémiologie, physiopathologie, diagnostic et prise en charge cardiovasculaire et métabolique.

Ce cluster réunit des articles qui couvrent l'ensemble du spectre du syndrome métabolique, depuis sa définition consensuelle [13,27] jusqu'à ses complications cardiovasculaires, hépatiques et oncologiques. Le socle conceptuel repose sur la caractérisation de l'obésité comme épidémie mondiale [14,22], avec des critères diagnostiques harmonisés pour le syndrome métabolique intégrant l'hypertension, la dyslipidémie, l'hyperglycémie et l'obésité abdominale [6,13,27].

Sur le plan physiopathologique, le rôle central du tissu adipeux est mis en évidence par la démonstration que le TNF- α adipocytaire contribue directement à l'insulinorésistance liée à l'obésité [24]. L'évaluation de cette insulinorésistance est rendue possible par le modèle HOMA, outil de référence utilisant la glycémie et l'insulinémie à jeun [5]. Le microbiote intestinal est également identifié comme acteur clé, avec une composition bactérienne altérée chez les sujets obèses, favorisant une capacité accrue d'extraction énergétique [16,20].

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD), conséquence hépatique majeure du syndrome métabolique, présente une prévalence mondiale estimée à environ 25 % [18]. Son évaluation histologique repose sur un score validé spécifiquement (NAS score) permettant de distinguer la stéatose simple de la stéatohépatite (NASH) [19]. L'évolution vers le carcinome hépatocellulaire constitue une complication redoutée [29].

La prise en charge thérapeutique inclut des stratégies pharmacologiques ciblant le risque cardiovasculaire, avec des résultats majeurs pour les inhibiteurs de SGLT2 (empagliflozine [17], canagliflozine [23]) et les agonistes du GLP-1 (sémaglutide [28]), qui ont démontré une réduction significative des événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2. La chirurgie bariatrique s'est imposée comme intervention efficace sur l'obésité morbide et ses comorbidités [26]. Les recommandations de prise en charge lipidique guident la stratification du risque [21,25,30].

La rigueur méthodologique du cluster est soutenue par des outils de reporting systématique (PRISMA [3,4]), d'évaluation du niveau de preuve (GRADE [10]) et de risque de biais (ROBINS-I [11]).

- [13] Alberti et al. (2009) — Consensus international harmonisant les critères du syndrome métabolique, devenu la référence définitoire universelle pour la recherche et la clinique.

- [5] Matthews et al. (1985) — Introduction du modèle HOMA, outil fondamental et omniprésent pour quantifier l'insulinorésistance et la fonction bêta-cellulaire à partir de paramètres simples.

- [19] Kleiner et al. (2005) — Validation du NAS (NAFLD Activity Score), système histologique de référence indispensable pour le diagnostic et la gradation de la NASH dans les essais cliniques.

- [18] Younossi et al. (2016) — Première méta-analyse globale de la prévalence et des conséquences de la NAFLD, quantifiant l'ampleur épidémique de cette maladie hépatique.

- [24] Hotamisligil et al. (1993) — Découverte pionnière du lien moléculaire direct entre TNF- α adipocytaire et insulinorésistance, fondement de la compréhension de l'inflammation métabolique.

- [17] Zinman et al. (2015) — Essai EMPA-REG OUTCOME, premier à démontrer un bénéfice cardiovasculaire d'un antidiabétique (empagliflozine), changeant le paradigme thérapeutique du diabète de type 2.

- [16] Turnbaugh et al. (2006) — Démonstration que le microbiote intestinal des sujets obèses possède une capacité accrue

d'extraction énergétique, ouvrant le champ de la recherche sur l'axe microbiote-métabolisme.

- [3] Page et al. (2021) — Mise à jour PRISMA 2020, cadre méthodologique incontournable pour la conduite et le reporting des revues systématiques dans ce domaine.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes :

Phase fondatrice (1985-2006) : Établissement des bases physiopathologiques avec le modèle HOMA [5], la découverte du rôle du TNF- α adipocytaire [24], la définition de l'obésité comme problème mondial par l'OMS [14], les premiers critères du syndrome métabolique [6], et l'émergence du microbiote comme acteur métabolique [16,20].

Phase de structuration diagnostique et épidémiologique (2005-2016) : Harmonisation des définitions [13,27], validation des scores histologiques hépatiques [19], quantification épidémiologique de la NAFLD [18] et du fardeau global de l'obésité [22].

Virage thérapeutique récent (2015-2021) : Un tournant majeur est observé avec les essais cardiovasculaires des inhibiteurs de SGLT2 [17,23] et des agonistes du GLP-1 [28], qui repositionnent les antidiabétiques comme agents cardioprotecteurs. Parallèlement, l'attention croissante portée au carcinome hépatocellulaire comme complication de la NAFLD [29] et l'actualisation des recommandations lipidiques [21,30] témoignent d'une intégration multidisciplinaire du risque métabolique. La recherche sur la ferroptose [12] ouvre des perspectives mécanistiques nouvelles potentiellement applicables aux lésions hépatiques et métaboliques.

Définition du syndrome métabolique : Malgré l'harmonisation de 2009 [13], des divergences persistent entre les critères IDF [27] et NCEP-ATP III [6], notamment concernant le seuil de tour de taille et l'obligation ou non de l'obésité abdominale comme critère central.

Limites du diagnostic histologique hépatique : Le NAS score [19] reste dépendant de la biopsie, procédure invasive, et le cluster manque notablement d'articles sur les biomarqueurs non invasifs et l'imagerie (élastographie) malgré que ces termes figurent dans la requête de recherche. Cela constitue une lacune majeure, suggérant que les approches d'imagerie et de biomarqueurs de la fibrose adipeuse restent insuffisamment intégrées à la littérature de haut impact.

Causalité microbiote-obésité : Si l'association entre microbiote altéré et obésité est bien documentée [16,20], la direction causale et les mécanismes précis restent débattus, limitant les applications thérapeutiques.

Transférabilité des bénéfices cardiovasculaires : Les résultats spectaculaires de l'empagliflozine [17], de la canagliflozine [23] et du sémaglutide [28] ont été obtenus dans des populations diabétiques à haut risque cardiovasculaire ; leur généralisation à des populations plus larges ou aux stades précoces du syndrome métabolique demeure insuffisamment étudiée.

Hétérogénéité méthodologique : Plusieurs articles très cités de ce cluster présentent des anomalies manifestes (abstracts incohérents, citations artificiellement gonflées) [1,8,9], ce qui soulève des questions sur la fiabilité des bases de données bibliométriques et la nécessité d'un contrôle qualité rigoureux dans les analyses de co-citation.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. [Yaşlı Kadınlarda Üreme Sağlığı](#) — DergiPark (Istanbul University) 169,600
2. [Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries](#) — CAA Cancer Journal for Clinicians (2021) 111,085 [DOI](#)
3. [The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews](#) — BMJ (2021) 88,709 [DOI](#)
4. [Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement](#) — Annals of Internal Medicine (2009) 37,683 [DOI](#)
5. [Homeostasis model assessment: insulin resistance and \$\beta\$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man](#) — Diabetologia (1985) 31,257 [DOI](#)
6. [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) 25,886 [DOI](#)
7. [A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate](#) — Annals of Internal Medicine (2009) 25,412 [DOI](#)
8. [Two new Later Stone Age sites from the Final Pleistocene in the Falémé Valley, eastern Senegal](#) — ENLIGHTEN (Jurnal Bimbingan dan Konseling Islam) (2024) 23,814 [DOI](#)
9. [Home visits: a strategy to improve newborn survival - Authors' reply](#) — Portuguese National Funding Agency for Science, Research and Technology (RCAAP Project by FCT) (2008) 22,524 [DOI](#)

10. [GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations](#) — BMJ (2008) 21,400 [DOI](#)
11. [ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions](#) — BMJ (2016) 18,295 [DOI](#)
12. [Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death](#) — Cell (2012) 17,510 [DOI](#)
13. [Harmonizing the Metabolic Syndrome](#) — Circulation (2009) 14,506 [DOI](#)
14. [Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation.](#) — PubMed (2000) 13,250
15. [Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test \(AUDIT\): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption-II](#) — Addiction (1993) 13,124 [DOI](#)
16. [An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest](#) — Nature (2006) 12,311 [DOI](#)
17. [Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes](#) — New England Journal of Medicine (2015) 11,818 [DOI](#)
18. [Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes](#) — Hepatology (2015) 10,646 [DOI](#)
19. [Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease†](#) — Hepatology (2005) 10,577 [DOI](#)
20. [Human gut microbes associated with obesity](#) — Nature (2006) 8,700 [DOI](#)
21. [2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: <i>lipid modification to reduce cardiovascular risk</i>](#) — European Heart Journal (2019) 8,657 [DOI](#)
22. [Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years](#) — New England Journal of Medicine (2017) 7,835 [DOI](#)
23. [Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes](#) — New England Journal of Medicine (2017) 7,660 [DOI](#)
24. [Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor-α: Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance](#) — Science (1993) 7,423 [DOI](#)
25. [General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care](#) — Circulation (2008) 7,365 [DOI](#)
26. [Bariatric Surgery](#) — JAMA (2004) 6,774 [DOI](#)
27. [Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation](#) — Diabetic Medicine (2006) 6,529 [DOI](#)
28. [Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes](#) — New England Journal of Medicine (2016) 6,387 [DOI](#)
29. [Hepatocellular carcinoma](#) — Nature Reviews Disease Primers (2021) 6,270 [DOI](#)
30. [2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCN Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines](#) — Circulation (2019) 6,144 [DOI](#)

CLUSTER 1 914 articles dans le réseau

Obésité, dysfonctions métaboliques et leurs complications hépatiques et cardiovasculaires : des mécanismes physiopathologiques aux interventions thérapeutiques.

Analyse Bibliométrique du Cluster

Obésité, dysfonctions métaboliques et leurs complications hépatiques et cardiovasculaires : des mécanismes physiopathologiques aux interventions thérapeutiques.

Ce cluster réunit des travaux couvrant le spectre complet de la pathologie métabolique liée à l'obésité, depuis les mécanismes moléculaires jusqu'aux essais thérapeutiques et recommandations cliniques. L'obésité constitue un problème de santé publique majeur dont la prévalence n'a cessé de croître entre 1975 et 2016, tant chez l'adulte que chez l'enfant [5,18].

Sur le plan physiopathologique, la distinction entre tissu adipeux viscéral et sous-cutané est fondamentale : ces deux compartiments diffèrent structurellement et fonctionnellement, le tissu viscéral étant plus étroitement associé au syndrome métabolique [23,28]. Les adipocytes dysfonctionnels constituent un lien clé entre obésité, insulino-résistance et diabète de type 2 [25]. Les adipocytokines sécrétées par le tissu adipeux agissent comme médiateurs de l'inflammation systémique et de l'immunité [22]. L'endotoxémie métabolique, via les lipopolysaccharides bactériens, a été identifiée comme facteur déclencheur de l'insulino-résistance et de l'inflammation chronique [13]. L'axe intestin-métabolisme implique également les acides gras à chaîne courte [12], les acides biliaires et leur interaction avec le microbiote [24,26]. Le vieillissement accéléré, modélisé par la mutation du gène *klotho*, partage des phénotypes métaboliques communs avec l'obésité [1].

L'insulino-résistance, quantifiable par la technique du clamp euglycémique [6], constitue le pivot reliant obésité, diabète et stéatopathie hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH) [19,29]. La charge mondiale des maladies hépatiques est considérable [20], nécessitant des systèmes standardisés de gradation histologique [17]. Le traitement intensif du diabète réduit les complications microvasculaires [4], tandis que les nouvelles molécules comme le liraglutide [7] et la dapagliflozine [11] améliorent les issues cardiovasculaires. La chirurgie bariatrique s'est imposée comme alternative thérapeutique supérieure au traitement médical intensif pour le contrôle glycémique chez les patients diabétiques obèses [27,30]. Concernant les complications hépatiques terminales, l'association atézolizumab-bévacizumab a transformé la prise en charge du carcinome hépatocellulaire [9].

- [6] DeFronzo et al. (1979) : Article méthodologique fondamental décrivant la technique du clamp glycémique, outil de référence pour quantifier l'insulino-sécrétion et l'insulino-résistance, pierre angulaire de toute la recherche métabolique ultérieure.

- [13] Cani et al. (2007) : Découverte princeps du concept d'endotoxémie métabolique, démontrant que les LPS bactériens initient l'obésité et l'insulino-résistance, ouvrant le champ de recherche microbiote-métabolisme.

- [23] Wajchenberg (2000) : Revue de référence établissant les bases de la distinction entre graisses viscérale et sous-cutanée et leur relation différentielle avec le syndrome métabolique.

- [19] Chalasani et al. (2012) : Guidelines AASLD/ACG/AGA pour le diagnostic et la prise en charge de la NAFLD, référence clinique structurante pour le domaine hépatologique.

- [17] Bédossa & Poynard (1996) : Algorithme METAVIR de gradation histologique de l'activité dans l'hépatite C chronique, devenu standard international pour l'évaluation de la fibrose et l'inflammation hépatiques.

- [7] Marso et al. (2016) : Essai LEADER démontrant le bénéfice cardiovasculaire du liraglutide, transformant la prise en charge du diabète de type 2 vers une approche cardioprotectrice.

- [30] Schauer et al. (2012) : Essai STAMPEDE démontrant la supériorité de la chirurgie bariatrique sur le traitement médical intensif, légitimant la chirurgie métabolique comme option thérapeutique majeure.

- [22] Tilg & Moschen (2006) : Revue fondatrice sur les adipocytokines comme médiateurs entre tissu adipeux, inflammation et immunité, conceptualisant l'obésité comme maladie inflammatoire.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes. **Phase mécanistique (1979-2000)** : les fondements méthodologiques et conceptuels sont posés avec la technique du clamp [6], le gène *klotho* et le vieillissement [1], et la caractérisation des dépôts adipeux [23].

Phase physiopathologique (2006-2013) : émergence du paradigme inflammatoire de l'obésité avec les adipocytokines [22], l'endotoxémie métabolique [13], les dysfonctions adipocytaires [25], et l'axe microbiote-acides biliaires [26]. Parallèlement, les guidelines cliniques structurent la prise en charge de la NAFLD [19] et des hépatites [14].

Phase thérapeutique et translationnelle (2016-2020) : virage majeur vers les interventions à bénéfice cardiovasculaire prouvé — liraglutide [7], dapagliflozine [11] — et l'immunothérapie du carcinome hépatocellulaire [9]. Les données épidémiologiques globales confirment l'urgence de ces avancées [5,18,20]. L'intérêt pour les mécanismes microbiotiques se précise avec les acides gras à chaîne courte [12] et le métabolisme des acides biliaires [24]. On note un virage récent vers l'intégration des outils d'évaluation de qualité méthodologique dans les synthèses de données [3].

Sécurité cardiovasculaire des antidiabétiques : la rosiglitazone a révélé un risque accru d'infarctus du myocarde [16], contrastant avec les bénéfices cardiovasculaires démontrés ultérieurement pour le liraglutide [7] et la dapagliflozine [11]. Cette controverse a redéfini les exigences réglementaires pour tout nouvel antidiabétique.

Durabilité des résultats de la chirurgie bariatrique : bien que Schauer et al. aient démontré une supériorité à 12 mois [30], les auteurs eux-mêmes soulignent la nécessité d'études à plus long terme. Les critères de sélection des patients restent débattus depuis le consensus NIH de 1991 [27].

Transposition des données microbiote-métabolisme : les mécanismes démontrés chez l'animal (endotoxémie [13], acides biliaires [26]) manquent encore de validation clinique robuste chez l'humain. La causalité versus corrélation dans l'axe microbiote-métabolisme [12,24] reste insuffisamment établie.

Lacunes diagnostiques en hépatologie métabolique : malgré les guidelines NAFLD [19] et les systèmes de scoring histologique [17], la recherche initiale mentionnant l'élastographie et les biomarqueurs d'imagerie de la fibrose adipocytaire est sous-représentée dans les textes fondateurs de ce cluster, suggérant un gap entre pratique clinique émergente et littérature canonique [20,29].

Hétérogénéité du cluster : la présence d'articles sur la sclérose en plaques [10], les maladies inflammatoires de l'intestin [15] et le sommeil [2] reflète des connexions par co-citation probablement liées aux comorbidités métaboliques et à l'inflammation chronique, mais souligne une délimitation imparfaite du cluster thématique.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. [Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing.](#) — PubMed (1997) 66,556 [DOI](#)
2. [The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research](#) — Psychiatry Research (1989) 34,044 [DOI](#)
3. [RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials](#) — BMJ (2019) 29,229 [DOI](#)
4. [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) 24,632 [DOI](#)
5. [Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults](#) — The Lancet (2017) 7,550 [DOI](#)
6. [Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance.](#) — American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism (1979) 7,434 [DOI](#)
7. [Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes](#) — New England Journal of Medicine (2016) 7,173 [DOI](#)
8. [2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults](#) — Circulation (2013) 7,104 [DOI](#)
9. [Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma](#) — New England Journal of Medicine (2020) 7,001 [DOI](#)
10. [Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis](#) — Annals of Neurology (2001) 6,938 [DOI](#)
11. [Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction](#) — New England Journal of Medicine (2019) 6,667 [DOI](#)
12. [From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites](#) — Cell (2016) 6,409 [DOI](#)
13. [Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance](#) — Diabetes (2007) 6,335 [DOI](#)
14. [EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection](#) — Journal of Hepatology (2017) 5,379 [DOI](#)

15. [□ Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review](#) — Gastroenterology (2011) 4,792 [□ DOI](#)
16. [□ □ Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes](#) — New England Journal of Medicine (2007) 4,648 [□ DOI](#)
17. [□ □ An Algorithm for the Grading of Activity in Chronic Hepatitis C](#) — Hepatology (1996) 4,004 [□ DOI](#)
18. [□ Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016.](#) — PubMed (2017) 3,935
19. [□ The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association](#) — Hepatology (2012) 3,810 [□ DOI](#)
20. [□ Burden of liver diseases in the world](#) — Journal of Hepatology (2018) 3,648 [□ DOI](#)
21. [□ Hematological Problems in Pediatric Intensive Care](#) — Pediatric and adolescent medicine (2013) 3,515 [□ DOI](#)
22. [□ Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity](#) — Nature reviews. Immunology (2006) 3,162 [□ DOI](#)
23. [□ □ Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome](#) — Endocrine Reviews (2000) 2,777 [□ DOI](#)
24. [□ □ Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism](#) — Cell Metabolism (2016) 2,610 [□ DOI](#)
25. [□ □ Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes](#) — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2008) 2,257 [□ DOI](#)
26. [□ □ Gut Microbiota Regulates Bile Acid Metabolism by Reducing the Levels of Tauro-beta-muricholic Acid, a Naturally Occurring FXR Antagonist](#) — Cell Metabolism (2013) 2,215 [□ DOI](#)
27. [□ Gastrointestinal Surgery for Severe Obesity](#) — Annals of Internal Medicine (1991) 2,163 [□ DOI](#)
28. [□ Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences](#) — Obesity Reviews (2009) 2,162 [□ DOI](#)
29. [□ □ Nonalcoholic Steatohepatitis: Summary of An Aasld Single Topic Conference](#) — Hepatology (2003) 2,149 [□ DOI](#)
30. [□ □ Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy in Obese Patients with Diabetes](#) — New England Journal of Medicine (2012) 2,144 [□ DOI](#)

CLUSTER 2 729 articles dans le réseau**Stéatopathie métabolique (NAFLD/NASH) : épidémiologie, mécanismes physiopathologiques métaboliques et inflammatoires, diagnostic et comorbidités cardiométaboliques associées au syndrome métabolique.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Stéatopathie métabolique (NAFLD/NASH) : épidémiologie, mécanismes physiopathologiques métaboliques et inflammatoires, diagnostic et comorbidités cardiométaboliques associées au syndrome métabolique.

Ce cluster rassemble des travaux portant sur l'intersection entre les maladies métaboliques, la stéatose hépatique non alcoolique et leurs complications systémiques. Le syndrome métabolique, dont les définitions ont été harmonisées par l'AHA/NHLBI [5] et la FID [6], constitue le cadre nosologique central. Les seuils d'IMC adaptés aux populations asiatiques ont affiné l'identification des sujets à risque [4].

La NAFLD est reconnue comme la manifestation hépatique du syndrome métabolique, étroitement liée à l'insulinorésistance même chez les sujets non obèses [21]. Sa prévalence élevée dans la population générale a été documentée par des études prospectives utilisant échographie et biopsie [28], et ses implications cliniques multisystémiques ont été résumées dans des revues de référence [24]. La pathogenèse de la NAFLD est désormais comprise comme un processus multi-hit impliquant le stress oxydatif, l'inflammation et la dysbiose intestinale [18].

Sur le plan mécanistique, le tissu adipeux joue un rôle endocrine central via la sécrétion d'adipokines [12]. L'adiponectine active l'AMPK pour stimuler l'oxydation des acides gras [16], cette même voie étant ciblée par la metformine [13]. L'activation hépatique de NF-κB induit une insulinorésistance locale et systémique [26], tandis que les SREBPs régulent la lipogenèse hépatique [15]. L'endotoxémie métabolique liée à la dysbiose intestinale [14] et les altérations du microbiote intestinal [7] amplifient l'inflammation systémique, avec une perméabilité intestinale accrue observée dans la cirrhose [8].

Le diagnostic repose sur l'imagerie, notamment la séparation eau-graisse par IRM [25], mais la biopsie hépatique demeure la référence malgré une variabilité d'échantillonnage significative [27]. L'outil QUADAS-2 permet d'évaluer la qualité des études diagnostiques [3]. Les estimations biologiques comme le LDL-cholestérol calculé complètent le bilan métabolique [2].

Les complications incluent le carcinome hépatocellulaire, dont l'épidémiologie reflète la montée de la NAFLD [29], dans un contexte global de charge cancéreuse croissante [1,9]. Les inhibiteurs du SGLT2 [10,11] et les agonistes du GLP-1 [19] offrent des bénéfices cardiovasculaires et rénaux chez les patients diabétiques, tandis que la perte de poids peut induire une rémission du diabète de type 2 [30]. L'alcool reste un facteur confondant majeur [17], et la nutrition clinique intervient dans la prise en charge globale [20,22].

- **[21]** Marchesini et al. (2001) : Article pionnier démontrant par clamp euglycémique que la NAFLD est associée à l'insulinorésistance indépendamment de l'obésité et du diabète, établissant le lien fondamental NAFLD–syndrome métabolique.

- **[18]** Buzzetti et al. (2016) : Formulation du modèle pathogénique « multiple-hit » de la NAFLD, remplaçant le modèle « two-hit » et intégrant lipotoxicité, stress du réticulum endoplasmique, dysbiose et prédisposition génétique.

- **[12]** Kershaw & Flier (2004) : Revue fondatrice conceptualisant le tissu adipeux comme organe endocrine, cadre essentiel pour comprendre le rôle des adipokines dans la fibrose et l'inflammation métabolique.

- **[27]** Bédossa et al. (2003) : Démonstration de la variabilité d'échantillonnage de la biopsie hépatique dans l'évaluation de la fibrose, justifiant le développement de biomarqueurs non invasifs et de l'élastographie.

- **[5,6]** Grundy et al. (2005) et Alberti et al. (2005) : Définitions consensuelles du syndrome métabolique (AHA/NHLBI et FID), servant de cadre diagnostique pour toute la recherche ultérieure sur la NAFLD et les comorbidités cardiométaboliques.

- **[14]** Cani et al. (2008) : Preuve expérimentale que la dysbiose intestinale induit une endotoxémie métabolique et une inflammation systémique via l'augmentation de la perméabilité intestinale, reliant microbiote et stéatopathie.

- **[25] Dixon (1984)** : Introduction de la technique de séparation eau-graisse en IRM par spectroscopie protonique, base technologique de la quantification non invasive de la stéatose hépatique (PDF).

Phase 1 — Fondements métaboliques (1972-2004) : Établissement des bases biochimiques (estimation du LDL-C [2], SREBPs [15], AMPK [13]) et reconnaissance du tissu adipeux comme organe endocrine [12]. Premiers liens entre NAFLD et insulino-résistance [21]. Développement de l'imagerie de séparation eau-graisse [25].

Phase 2 — Définitions et mécanismes (2005-2010) : Harmonisation des définitions du syndrome métabolique [5,6], découverte du rôle du microbiote et de l'endotoxémie métabolique [7,14], démonstration de la voie NF-κB hépatique [26], et études épidémiologiques de prévalence de la NAFLD [28].

Phase 3 — Virage thérapeutique et diagnostique (2015-2020) : Le modèle pathogénique évolue vers le « multiple-hit » [18]. L'épidémiologie documente l'émergence du CHC sur NAFLD [29]. Les essais cardiovasculaires des inhibiteurs du SGLT2 [10,11] et agonistes du GLP-1 [19] ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les patients métaboliques. La perte de poids démontre un potentiel de rémission du diabète [30]. L'outil QUADAS-2 améliore la rigueur méthodologique des études diagnostiques [3].

Virage récent notable : Le cluster reflète un déplacement d'intérêt de la caractérisation descriptive vers les interventions thérapeutiques ciblées (SGLT2i, GLP-1RA) [10,11,19] et la médecine de précision diagnostique (biomarqueurs non invasifs vs biopsie).

- **Biopsie vs. méthodes non invasives** : La variabilité d'échantillonnage de la biopsie hépatique est substantielle (discordance de stade dans ~30 % des cas) [27], remettant en cause son statut de gold standard. Cependant, aucun biomarqueur non invasif ni technique d'imagerie (élastographie, PDF par IRM [25]) n'a encore démontré une capacité suffisante à distinguer la NASH de la stéatose simple, ce qui constitue une lacune majeure du cluster.

- **Définition du syndrome métabolique** : Les critères divergent entre l'AHA/NHLBI [5] et la FID [6], notamment sur le caractère obligatoire ou non de l'obésité abdominale et sur les seuils ethniques spécifiques [4], créant une hétérogénéité dans la sélection des populations étudiées.

- **Causalité microbiote-NAFLD** : Si les études chez la souris démontrent un lien causal entre dysbiose, endotoxémie et inflammation [14], et si la diversité microbienne est altérée chez les obèses [7], la transposition chez l'humain reste insuffisamment validée, avec peu d'essais interventionnels probants dans ce cluster.

- **Effets hépatoprotecteurs directs des thérapeutiques cardiométaboliques** : Les essais des SGLT2i [10,11] et GLP-1RA [19] ont porté sur des critères cardiovasculaires et rénaux, mais leurs effets spécifiques sur la fibrose hépatique et la progression de la NASH restent une lacune non comblée par les articles de ce cluster.

- **Absence de biomarqueur spécifique de la fibrose adipeuse** : Malgré la reconnaissance du tissu adipeux comme organe endocrine [12] et son rôle dans l'inflammation via l'adiponectine [16], le cluster ne contient pas d'étude validant un biomarqueur dédié à la fibrose du tissu adipeux lui-même, distinct de la fibrose hépatique.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. **Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2018) 87,428 [DOI](#)
2. **Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge** — Clinical Chemistry (1972) 32,335 [DOI](#)
3. **QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies** — Annals of Internal Medicine (2011) 153,718 [DOI](#)
4. **Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies** — The Lancet (2004) 363,488 [DOI](#)
5. **Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome** — Circulation (2005) 111,716 [DOI](#)
6. **The metabolic syndrome—a new worldwide definition** — The Lancet (2005) 366,9,237 [DOI](#)
7. **A core gut microbiome in obese and lean twins** — Nature (2008) 459,854 [DOI](#)
8. **Changes of Intestinal Functions in Liver Cirrhosis** — Inflammatory Intestinal Diseases (2016) 6,813 [DOI](#)
9. **Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015** — The Lancet (2016) 388,664 [DOI](#)

10. [□ □ Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes](#) — New England Journal of Medicine (2018) 6,189 [□ DOI](#)
11. [□ □ Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy](#) — New England Journal of Medicine (2019) 5,855 [□ DOI](#)
12. [□ □ Adipose Tissue as an Endocrine Organ](#) — The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (2004) 5,422 [□ DOI](#)
13. [□ Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action](#) — Journal of Clinical Investigation (2001) 5,379 [□ DOI](#)
14. [□ □ Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes in Mice](#) — Diabetes (2008) 4,656 [□ DOI](#)
15. [□ SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver](#) — Journal of Clinical Investigation (2002) 4,308 [□ DOI](#)
16. [□ Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase](#) — Nature Medicine (2002) 4,201 [□ DOI](#)
17. [□ □ Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016](#) — The Lancet (2018) 3,526 [□ DOI](#)
18. [□ □ The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease \(NAFLD\)](#) — Metabolism (2016) 3,008 [□ DOI](#)
19. [□ □ Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes \(REWIND\): a double-blind, randomised placebo-controlled trial](#) — The Lancet (2019) 2,936 [□ DOI](#)
20. [□ □ ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit](#) — Clinical Nutrition (2018) 2,750 [□ DOI](#)
21. [□ □ Nonalcoholic Fatty Liver Disease](#) — Diabetes (2001) 2,577 [□ DOI](#)
22. [□ □ ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition](#) — Clinical Nutrition (2016) 2,425 [□ DOI](#)
23. [□ Functional Gastrointestinal Disorders](#) — Gastroenterology (2006) 2,404 [□ DOI](#)
24. [□ Nonalcoholic Fatty Liver Disease](#) — JAMA (2015) 2,286 [□ DOI](#)
25. [□ Simple proton spectroscopic imaging.](#) — Radiology (1984) 2,246 [□ DOI](#)
26. [□ □ Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- \$\beta\$ and NF- \$\kappa\$ B](#) — Nature Medicine (2005) 2,218 [□ DOI](#)
27. [□ Sampling Variability of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C](#) — Hepatology (2003) 2,212 [□ DOI](#)
28. [□ □ Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among a Largely Middle-Aged Population Utilizing Ultrasound and Liver Biopsy: A Prospective Study](#) — Gastroenterology (2010) 2,160 [□ DOI](#)
29. [□ □ Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma](#) — Hepatology (2020) 2,093 [□ DOI](#)
30. [□ □ Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes \(DiRECT\): an open-label, cluster-randomised trial](#) — The Lancet (2017) 2,009 [□ DOI](#)

CLUSTER 3 646 articles dans le réseau**Syndrome métabolique, stéatopathie hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH) et mécanismes inflammatoires : de la physiopathologie à la fibrose hépatique et au risque cardiométabolique.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Syndrome métabolique, stéatopathie hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH) et mécanismes inflammatoires : de la physiopathologie à la fibrose hépatique et au risque cardiométabolique.

Ce cluster articule trois axes interconnectés : la physiopathologie du syndrome métabolique, la progression de la NAFLD/NASH vers la fibrose et la cirrhose, et les mécanismes inflammatoires reliant obésité, dysfonction métabolique et atteinte hépatique.

L'obésité viscérale constitue le socle physiopathologique du cluster. L'accumulation de tissu adipeux intra-abdominal s'accompagne d'un stockage ectopique de triglycérides et d'un regroupement de facteurs de risque cardiométaboliques [24]. Le stress oxydatif généré par l'accumulation graisseuse constitue un mécanisme pathogénique majeur du syndrome métabolique [9], amplifié par le stress du réticulum endoplasmique qui sous-tend l'inflammation métabolique chronique [5,23]. Cette épidémie mondiale du syndrome métabolique touche des populations croissantes, caractérisée par l'obésité abdominale, l'insulinorésistance, l'hypertension et l'hyperlipidémie [15]. L'index TyG a été proposé comme marqueur substitutif de l'insulinorésistance chez les sujets apparemment sains [27].

La NAFLD, décrite initialement comme stéatohépatite non alcoolique mimant l'hépatite alcoolique [20], représente désormais un fardeau épidémiologique mondial considérable [10], particulièrement chez les patients diabétiques de type 2 [29]. Sa progression de la stéatose vers la cirrhose implique des mécanismes inflammatoires multiples, décrits par l'hypothèse des « hits parallèles multiples » [25,26]. L'activation des cellules stellaires hépatiques constitue le mécanisme central de la fibrogenèse [22], et la fibrose hépatique — évaluable par des indices non invasifs comme l'APRI [12] — est le seul paramètre histologique prédictif des issues à long terme [19]. Une redéfinition nosologique a été proposée sous le terme MAFLD (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease) [14], et le risque d'évolution vers le carcinome hépatocellulaire est désormais bien documenté [13].

Le microbiote intestinal émerge comme acteur clé, régulant le stockage lipidique [7] et produisant des métabolites pro-oncogènes [30] ainsi que le TMAO, associé au risque cardiovasculaire [18]. Les thérapies anti-inflammatoires ciblant l'interleukine-1 β [4] et hypolipémiantes par inhibition de PCSK9 [8] ouvrent des perspectives thérapeutiques pour les complications cardiovasculaires associées.

- [5] Hotamışlıgil (2006) : Article séminale établissant le lien moléculaire entre inflammation et désordres métaboliques, cadre conceptuel fondamental de tout le cluster.

- [20] Ludwig et al. (1980) : Première description de la stéatohépatite non alcoolique (NASH) comme entité clinico-pathologique distincte, texte fondateur de tout le champ de la NAFLD.

- [9] Furukawa et al. (2004) : Démonstration princeps que le stress oxydatif dans le tissu adipeux est un mécanisme pathogénique central du syndrome métabolique lié à l'obésité.

- [7] Bäckhed et al. (2004) : Découverte pionnière du rôle du microbiote intestinal dans la régulation du stockage des graisses, ouvrant le champ microbiote-métabolisme.

- [19] Angulo et al. (2015) : Étude de cohorte démontrant que seule la fibrose hépatique (et non les autres caractéristiques histologiques) prédit les issues à long terme de la NAFLD, justifiant la centralité de l'évaluation de la fibrose.

- [22] Tsuchida & Friedman (2017) : Revue de référence sur les mécanismes d'activation des cellules stellaires hépatiques, pivot mécanistique entre inflammation et fibrose.

- [6] Chalasani et al. (2017) : Guide de pratique clinique de l'AASLD pour la NAFLD, texte normatif structurant la prise en charge diagnostique et thérapeutique.

- [24] Tchernof & Després (2013) : Synthèse physiopathologique majeure sur l'obésité viscérale, le dysfonctionnement adipeux sous-cutané et le risque cardiométabolique.

Phase fondatrice (1980-2006) : Émergence conceptuelle avec la description initiale de la NASH [20], puis la caractérisation du stress oxydatif dans l'obésité [9], du rôle du microbiote [7] et du lien inflammation-métabolisme [5]. La progression stéatose-cirrhose est formalisée [26] et l'indice APRI est développé pour l'évaluation non invasive de la fibrose [12].

Phase de maturation (2008-2015) : Identification de déterminants génétiques (variant PNPLA3) [16], approfondissement de l'hypothèse inflammatoire des « hits parallèles multiples » [25], caractérisation du stress du réticulum endoplasmique [23], et démonstration que seule la fibrose conditionne le pronostic [19]. Le rôle des métabolites microbiens (TMAO) dans le risque cardiovasculaire est établi [18].

Virage récent (2017-2020) : Le cluster s'oriente vers trois directions. D'abord, une **redéfinition nosologique** avec le concept de MAFLD remplaçant NAFLD [14]. Ensuite, une **quantification épidémiologique** précise du fardeau mondial [10,29] et du risque d'hépatocarcinome [13]. Enfin, des **avancées thérapeutiques** ciblant l'inflammation (canakinumab anti-IL-1 β) [4] et les voies lipidiques (evolocumab anti-PCSK9) [8], marquant un tournant vers la médecine de précision cardiométabolique. Les guides de pratique clinique se structurent [2,6] et l'importance des interventions sur le mode de vie est réaffirmée [3], malgré des résultats décevants sur les événements cardiovasculaires [21].

Nomenclature et définition : Le passage de NAFLD à MAFLD [14] reste débattu, la nouvelle définition « positive » centrée sur la dysfonction métabolique ne faisant pas consensus universel par rapport aux critères d'exclusion traditionnels [6]. Les implications pour les essais cliniques et l'épidémiologie ne sont pas pleinement résolues.

Limites des interventions sur le mode de vie : L'étude Look AHEAD a montré que l'intervention intensive sur le mode de vie ne réduit pas les événements cardiovasculaires chez les diabétiques obèses [21], ce qui contraste avec les recommandations insistant sur l'activité physique [3] et les bénéfices métaboliques documentés de certaines suppléments [1]. Cet écart entre amélioration des marqueurs intermédiaires et réduction des événements cliniques durs constitue une lacune majeure.

Évaluation non invasive vs biopsie : Bien que des indices comme l'APRI simplifient le diagnostic de fibrose [12] et que la fibrose soit le seul paramètre histologique pronostique [19], la biopsie hépatique reste la référence. L'intégration de l'élastographie et des biomarqueurs sériques dans des algorithmes décisionnels robustes demeure incomplète, ce qui est crucial pour le dépistage à grande échelle dans les populations à risque [10,29].

Mécanismes inflammatoires : causalité vs association : Si le ciblage thérapeutique de l'IL-1 β réduit les événements cardiovasculaires [4], les voies inflammatoires spécifiques reliant stress oxydatif [9], stress du RE [23] et activation stellaire hépatique [22] à la progression de la NAFLD restent insuffisamment caractérisées pour guider des thérapies ciblées en hépatologie.

Rôle du microbiote : Les données reliant microbiote, stockage lipidique [7], métabolites pro-oncogènes [30] et TMAO [18] sont majoritairement associatives. Les essais d'intervention ciblant le microbiote pour prévenir la NASH ou ses complications sont quasi absents de ce corpus.

Hétérogénéité du cluster : La présence d'articles sur des sujets périphériques (dysgenèse testiculaire [28], KAP COVID-19 [17], qualité de vie WHOQOL [11]) suggère un bruit bibliométrique ou des connexions indirectes via les perturbateurs endocriniens et les impacts systémiques de l'inflammation métabolique, sans intégration véritable dans le cadre thématique central.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1.   **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, 696  DOI
2.   **EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma** — Journal of Hepatology (2018) 11, 388  DOI
3.   **The Physical Activity Guidelines for Americans** — JAMA (2018) 9, 504  DOI
4.   **Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease** — New England Journal of Medicine (2017) 8, 881  DOI
5.  **Inflammation and metabolic disorders** — Nature (2006) 8, 824  DOI

6. [The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases](#) — *Hepatology* (2017) 7, 215 [DOI](#)
7. [The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage](#) — *Proceedings of the National Academy of Sciences* (2004) 6, 150 [DOI](#)
8. [Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease](#) — *New England Journal of Medicine* (2017) 5, 833 [DOI](#)
9. [Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome](#) — *Journal of Clinical Investigation* (2004) 5, 242 [DOI](#)
10. [Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention](#) — *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* (2017) 5, 189 [DOI](#)
11. [The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: Psychometric properties and results of the international field trial. A Report from the WHOQOL Group](#) — *Quality of Life Research* (2004) 4, 570 [DOI](#)
12. [A Simple Noninvasive Index Can Predict Both Significant Fibrosis and Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C](#) — *Hepatology* (2003) 4, 332 [DOI](#)
13. [A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management](#) — *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* (2019) 4, 305 [DOI](#)
14. [A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement](#) — *Journal of Hepatology* (2020) 4, 279 [DOI](#)
15. [The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome](#) — *Current Hypertension Reports* (2018) 3, 937 [DOI](#)
16. [Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease](#) — *Nature Genetics* (2008) 3, 340 [DOI](#)
17. [Knowledge, attitudes, and practices towards COVID-19 among Chinese residents during the rapid rise period of the COVID-19 outbreak: a quick online cross-sectional survey](#) — *International Journal of Biological Sciences* (2020) 3, 250 [DOI](#)
18. [Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk](#) — *New England Journal of Medicine* (2013) 3, 241 [DOI](#)
19. [Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease](#) — *Gastroenterology* (2015) 2, 915 [DOI](#)
20. [Nonalcoholic Steatohepatitis](#) — *Mayo Clinic Proceedings* (1980) 2, 878 [DOI](#)
21. [Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes](#) — *New England Journal of Medicine* (2013) 2, 854 [DOI](#)
22. [Mechanisms of hepatic stellate cell activation](#) — *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* (2017) 2, 755 [DOI](#)
23. [Endoplasmic Reticulum Stress and the Inflammatory Basis of Metabolic Disease](#) — *Cell* (2010) 2, 750 [DOI](#)
24. [Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update](#) — *Physiological Reviews* (2013) 2, 683 [DOI](#)
25. [Evolution of Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Multiple Parallel Hits Hypothesis](#) — *Hepatology* (2010) 2, 421 [DOI](#)
26. [Nonalcoholic Fatty Liver Disease: From Steatosis to Cirrhosis](#) — *Hepatology* (2006) 2, 419 [DOI](#)
27. [The Product of Fasting Glucose and Triglycerides As Surrogate for Identifying Insulin Resistance in Apparently Healthy Subjects](#) — *Metabolic Syndrome and Related Disorders* (2008) 2, 380 [DOI](#)
28. [Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects: Opinion](#) — *Human Reproduction* (2001) 2, 237 [DOI](#)
29. [The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis](#) — *Journal of Hepatology* (2019) 2, 168 [DOI](#)
30. [Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome](#) — *Nature* (2013) 2, 163 [DOI](#)

CLUSTER 4 550 articles dans le réseau**Stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD), fibrose hépatique et syndrome métabolique : mécanismes physiopathologiques, biomarqueurs non invasifs et conséquences cardiométaboliques de l'obésité viscérale.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD), fibrose hépatique et syndrome métabolique : mécanismes physiopathologiques, biomarqueurs non invasifs et conséquences cardiométaboliques de l'obésité viscérale.

Ce cluster réunit des travaux portant sur le continuum reliant l'obésité, l'insulinorésistance, la NAFLD et les complications cardiométaboliques. Le syndrome métabolique, dont les critères diagnostiques ont été formalisés par les recommandations sur la dyslipidémie [1,6], constitue le cadre nosologique central. L'obésité, dont la prévalence mondiale a été documentée par des analyses épidémiologiques de grande envergure [12], est associée à une distribution délétère du tissu adipeux viscéral, dont la mesure du tour de taille est proposée comme signe vital en pratique clinique [25]. Le phénotype métabolique de l'obésité dépend non seulement de la masse grasse totale mais surtout de la fonction du tissu adipeux [3], dont le dysfonctionnement implique une résistance à l'insuline [20], une carence en adiponectine [22] et un stress du réticulum endoplasmique [15].

La NAFLD est étroitement liée au syndrome métabolique [14] et peut progresser vers la stéatohépatite (NASH) puis la fibrose, évaluée de manière non invasive par des scores comme le FIB-4 [8] ou par imagerie [21]. La progression fibrotique diffère selon le stade histologique initial, la NASH progressant plus rapidement que la stéatose simple [30], avec un risque accru de carcinome hépatocellulaire [10,11]. L'histoire naturelle de la NAFLD en population générale montre une surmortalité significative [13].

Les mécanismes physiopathologiques impliquent le microbiote intestinal, dont les altérations sont associées au diabète de type 2 [4] et à l'inflammation hépatique [17], modulées par les acides gras à chaîne courte [7] et la perméabilité intestinale via le GLP-2 [16]. Les acides biliaires, via les récepteurs FXR [26] et TGR5 [28], régulent l'homéostasie glucidique et lipidique. L'inflammation hépatique promue par l'obésité, notamment via IL-6 et TNF, favorise la tumorigenèse [29]. L'insulinorésistance constitue un facteur de risque cardiovasculaire indépendant [19], et la chirurgie bariatrique réduit la mortalité globale chez les patients obèses sévères [9].

- [8] — L'index FIB-4 de Sterling est devenu l'outil non invasif de référence pour prédire la fibrose hépatique significative, réduisant le recours à la biopsie.
- [14] — Marchesini et al. ont établi le lien fondamental entre NAFLD et syndrome métabolique, démontrant la prévalence élevée du syndrome chez les patients NAFLD non diabétiques.
- [13] — Adams et al. ont fourni la première étude de cohorte populationnelle sur l'histoire naturelle de la NAFLD, documentant la surmortalité associée.
- [30] — Singh et al. ont quantifié par méta-analyse la progression fibrotique différentielle entre stéatose simple et NASH, fondement de la stratification pronostique actuelle.
- [21] — Saadeh et al. ont évalué la performance de l'imagerie radiologique pour détecter la stéatose, définissant les seuils de sensibilité diagnostique.
- [20] — Samuel et Shulman ont synthétisé les mécanismes moléculaires de l'insulinorésistance, cadre théorique essentiel pour comprendre le lien obésité-NAFLD.
- [3] — Goossens a formalisé le concept de phénotype métabolique de l'obésité, distinguant la masse grasse de la fonction adipocytaire dans la pathogenèse.
- [17] — Henao-Mejia et al. ont révélé le rôle de l'inflammasome dans la dysbiose et la progression de la NAFLD, ouvrant la voie aux approches microbiote-centriques.

Le cluster montre une évolution chronologique claire. Les années 2000-2006 ont posé les bases cliniques : critères lipidiques [1], imagerie de la stéatose [21], histoire naturelle [13], lien NAFLD-syndrome métabolique [14], et scores non invasifs de fibrose [8]. La période 2009-2013 a vu l'émergence des mécanismes moléculaires : rôle du microbiote [4,16,17], acides gras à chaîne courte [7], acides biliaires [26,28], insulinorésistance [20] et inflammation tumorale [29]. Un virage récent (2017-2020) oriente vers la médecine de précision et la prévention : recommandations actualisées sur la dyslipidémie [6], guidelines HCC [10,11], consensus sur le tour de taille comme outil de dépistage [25], et caractérisation fine du phénotype adipeux [3]. On observe un déplacement du paradigme

purement hépatologique vers une vision systémique intégrant axe intestin-foie-tissu adipeux.

- **Limites des biomarqueurs non invasifs** : le FIB-4 a été développé dans une cohorte VIH/VHC [8], et sa transposabilité à la NAFLD pure reste discutée ; l'imagerie conventionnelle manque de sensibilité sous 33 % de stéatose [21].
- **Biopsie vs. non invasif** : la méta-analyse de Singh [30] repose sur des biopsies appariées, mais le biais d'échantillonnage hépatique et la variabilité inter-observateur limitent le gold standard lui-même.
- **Causalité microbiote-NAFLD** : les études [4,16,17] établissent des associations et des mécanismes murins, mais la preuve causale chez l'humain reste insuffisante, et les interventions ciblant le microbiote n'ont pas encore démontré d'efficacité sur la fibrose.
- **Hétérogénéité du phénotype obèse** : si le tour de taille est proposé comme signe vital [25] et la fonction adipocytaire distinguée de la masse grasse [3], il n'existe pas de consensus sur les seuils opérationnels intégrant ces deux dimensions pour prédire le risque hépatique spécifique.
- **Articles hétérogènes** : la présence d'articles sur le soutien social perçu [2], la démence [5], la testostérone [23], le rivaroxaban [18] et la méthodologie GRADE [24] suggère un bruit bibliométrique ou des liens indirects (comorbidités du syndrome métabolique), révélant un gap dans la délimitation précise des frontières thématiques de ce cluster.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. [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 \(1993\) 27,891 \[DOI\]\(#\)](#)
2. [The Multidimensional Scale of Perceived Social Support — Journal of Personality Assessment \(1988\) 12,699 \[DOI\]\(#\)](#)
3. [The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function — Obesity Facts \(2017\) 8,472 \[DOI\]\(#\)](#)
4. [A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes — Nature \(2012\) 6,875 \[DOI\]\(#\)](#)
5. [Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study — The Lancet \(2005\) 5,314 \[DOI\]\(#\)](#)
6. [2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk — Atherosclerosis \(2019\) 4,840 \[DOI\]\(#\)](#)
7. [The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism — Journal of Lipid Research \(2013\) 4,812 \[DOI\]\(#\)](#)
8. [Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection† — Hepatology \(2006\) 4,752 \[DOI\]\(#\)](#)
9. [Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects — New England Journal of Medicine \(2007\) 4,609 \[DOI\]\(#\)](#)
10. [Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases — Hepatology \(2018\) 4,544 \[DOI\]\(#\)](#)
11. [AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma — Hepatology \(2017\) 4,136 \[DOI\]\(#\)](#)
12. [National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9·1 million participants — The Lancet \(2011\) 4,058 \[DOI\]\(#\)](#)
13. [The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Cohort Study — Gastroenterology \(2005\) 2,890 \[DOI\]\(#\)](#)
14. [Nonalcoholic Fatty Liver, Steatohepatitis, and the Metabolic Syndrome — Hepatology \(2003\) 2,676 \[DOI\]\(#\)](#)
15. [Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response — Nature Reviews Molecular Cell Biology \(2020\) 2,500 \[DOI\]\(#\)](#)
16. [Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability — Gut \(2009\) 2,463 \[DOI\]\(#\)](#)
17. [Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity — Nature \(2012\) 2,392 \[DOI\]\(#\)](#)
18. [Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease — New England Journal of Medicine \(2017\) 2,385 \[DOI\]\(#\)](#)
19. [Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease — Cardiovascular Diabetology \(2018\) 2,339 \[DOI\]\(#\)](#)
20. [Mechanisms for Insulin Resistance: Common Threads and Missing Links — Cell \(2012\) 2,152 \[DOI\]\(#\)](#)
21. [The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease — Gastroenterology \(2002\) 2,116 \[DOI\]\(#\)](#)
22. [Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30 — Nature Medicine \(2002\) 2,080 \[DOI\]\(#\)](#)
23. [Testosterone Therapy in Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline — The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism \(2010\) 1,951 \[DOI\]\(#\)](#)
24. [GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes — Journal of Clinical Epidemiology \(2010\) 1,893 \[DOI\]\(#\)](#)
25. [Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity — Nature Reviews Endocrinology \(2020\) 1,818 \[DOI\]\(#\)](#)
26. [Targeted Disruption of the Nuclear Receptor FXR/BAR Impairs Bile Acid and Lipid Homeostasis — Cell \(2000\) 1,782 \[DOI\]\(#\)](#)
27. [American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines For Medical Care of Patients with Obesity — Endocrine Practice \(2016\) 1,775 \[DOI\]\(#\)](#)
28. [TGR5-Mediated Bile Acid Sensing Controls Glucose Homeostasis — Cell Metabolism \(2009\) 1,768 \[DOI\]\(#\)](#)
29. [Dietary and Genetic Obesity Promote Liver Inflammation and Tumorigenesis by Enhancing IL-6 and TNF Expression — Cell \(2010\) 1,752 \[DOI\]\(#\)](#)
30. [Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies — Clinical Gastroenterology and Hepatology \(2014\) 1,702 \[DOI\]\(#\)](#)

CLUSTER 5 188 articles dans le réseau

Qualité de vie, adhésion thérapeutique et prise en charge clinique des maladies chroniques : approches transversales en santé publique, empathie médicale et outils d'évaluation.

Analyse du Cluster Bibliométrique

Qualité de vie, adhésion thérapeutique et prise en charge clinique des maladies chroniques : approches transversales en santé publique, empathie médicale et outils d'évaluation.

Ce cluster, bien qu'issu d'une requête sur la fibrose adipeuse et l'imagerie métabolique, regroupe en réalité des articles à portée méthodologique et clinique transversale, centrés sur l'évaluation de la qualité de vie, la relation médecin-patient et la gestion des maladies chroniques. Le fil conducteur est l'optimisation de la prise en charge globale des patients atteints de pathologies chroniques multisystémiques.

Le cadre théorique repose sur le concept d'auto-efficacité de Bandura [1], fondamental pour comprendre les comportements de santé et l'adhésion thérapeutique. Cette adhésion est identifiée comme un problème majeur et persistant, particulièrement dans les maladies chroniques, malgré trois décennies de recherche [8]. L'empathie du médecin apparaît comme un déterminant clé de la satisfaction et de la compliance du patient [13,17], en lien direct avec la confiance accordée au praticien, elle-même modulée par ses compétences communicationnelles et techniques [27]. Le burnout des étudiants en médecine peut compromettre ces dispositions empathiques [29].

L'évaluation de la qualité de vie est structurée autour de l'instrument WHOQOL [10], validé dans plusieurs contextes culturels, notamment en version américaine [22] et arabe [28]. Les études transversales constituent la méthodologie prédominante [12], avec des exigences spécifiques en matière de taille d'échantillon [5].

Plusieurs pathologies chroniques illustrent ces enjeux : la sclérose en plaques, avec ses revues épidémiologiques [7,23] et ses atteintes hippocampiques documentées par imagerie [25,11] ; l'endométriose et ses défis de prise en charge [6,20] ; la constipation chronique [14,19,26,30] ; l'ostéoporose à l'échelle mondiale [18] ; et l'insomnie en soins primaires [21]. Le vieillissement actif constitue un cadre politique intégrateur [9].

La pandémie de COVID-19 a bouleversé ces problématiques, tant sur le plan épidémiologique [3] que socio-éducatif [2]. Enfin, l'accès aux services de pathologie et de laboratoire est identifié comme une lacune critique pour le diagnostic [24], tandis que la démence vasculaire bénéficie d'outils de classification pionniers [4].

- [1] Bandura (1997) : Ouvrage fondateur sur l'auto-efficacité, cadre théorique majeur pour comprendre les comportements d'adhésion thérapeutique et de gestion autonome des maladies chroniques (24 440 citations).

- [8] Vermeire et al. (2001) : Revue exhaustive de 30 ans de recherche sur l'adhésion thérapeutique, identifiant la complexité multifactorielle du problème chez les patients chroniques et servant de référence incontournable.

- [10] WHOQOL Group (1993) : Protocole fondateur du développement de l'instrument WHOQOL de l'OMS, devenu la référence internationale pour l'évaluation transculturelle de la qualité de vie.

- [13] Kim et al. (2004) : Étude pionnière modélisant les relations entre empathie perçue du médecin, satisfaction et compliance, établissant un lien empirique direct entre communication empathique et résultats cliniques.

- [7] Dobson & Giovannoni (2018) : Revue de référence sur la sclérose en plaques, intégrant épidémiologie, mécanismes et impact socioéconomique, représentant le prototype de la maladie chronique complexe du cluster.

- [9] OMS (2002) : Cadre politique du vieillissement actif, document structurant pour les politiques de santé publique liées aux maladies chroniques liées à l'âge.

- [5] Bartlett (2001) : Référence méthodologique essentielle sur la détermination de la taille d'échantillon, sous-tendant la rigueur des

études transversales et observationnelles du cluster.

- **[24] Wilson et al. (2018)** : Identification critique du déficit d'accès aux services de laboratoire comme obstacle fondamental au diagnostic et à la prise en charge des pathologies chroniques.

Phase fondatrice (1975-2001) : Mise en place des cadres théoriques et méthodologiques avec l'ischemic score de Hachinski [4], l'auto-efficacité [1], le WHOQOL [10], les méthodologies d'échantillonnage [5] et la synthèse sur l'adhésion [8]. L'insomnie est documentée en soins primaires [21].

Phase de consolidation clinique (2003-2014) : Approfondissement des pathologies chroniques spécifiques — constipation [14,19], endométriose [6], sclérose en plaques [23,25,11] — et de la relation empathique médecin-patient [13,17,27]. L'empathie des étudiants en médecine est étudiée en lien avec le burnout [29].

Phase contemporaine (2016-2021) : Virage vers les revues systématiques et méta-analyses globales sur l'ostéoporose [18], les revues actualisées de la sclérose en plaques [7] et de l'endométriose [20], ainsi que l'identification de lacunes structurales dans l'accès au diagnostic [24]. La méthodologie transversale est formalisée [12]. La pandémie de COVID-19 marque une rupture majeure, tant en dynamique de transmission [3] qu'en perturbation des systèmes éducatifs et de santé [2]. Le post-opératoire (iléus) est mieux caractérisé [26,30].

Virage récent : une tendance nette vers la prise en charge globale et multidimensionnelle, intégrant qualité de vie, accès aux soins et déterminants psychosociaux, plutôt que des approches purement biomédicales.

- **Hétérogénéité conceptuelle du cluster** : La coexistence d'articles sur des pathologies très différentes (sclérose en plaques [7,23], constipation [14,19], endométriose [6,20], ostéoporose [18]) suggère que le regroupement par co-citation reflète des citations méthodologiques partagées plutôt qu'une cohérence thématique forte.

- **Écart entre recherche sur l'empathie et pratique clinique** : Bien que l'empathie soit reconnue comme importante [13,17], Derksen et al. soulignent le faible nombre d'études robustes disponibles en médecine générale [17], et le lien entre burnout et érosion empathique reste insuffisamment exploré longitudinalement [29].

- **Problème persistant de l'adhésion thérapeutique** : Malgré 30 ans de recherche, Vermeire et al. [8] constatent l'absence de solutions universelles, et la complexité multifactorielle reste un défi non résolu.

- **Biais de publication** : Whittington et al. [15] révèlent un décalage significatif entre données publiées et non publiées sur les ISRS chez l'enfant, soulevant un problème de fiabilité des données disponibles pour la décision clinique.

- **Lacune en accès diagnostique** : Wilson et al. [24] identifient un déficit critique d'accès aux services de pathologie dans les pays à faibles ressources, freinant le diagnostic et donc toute prise en charge fondée sur des biomarqueurs.

- **Insuffisance des données longitudinales** : La prédominance des études transversales [12] limite la compréhension des trajectoires causales, notamment pour la constipation [14] (données d'incidence et d'histoire naturelle manquantes) et l'atrophie hippocampique dans la sclérose en plaques [25].

- **Validité transculturelle des instruments** : Bien que le WHOQOL ait été validé dans plusieurs contextes [22,28], Ohaeri et Awadalla [28] rapportent des résultats mitigés sur la discrimination des items, questionnant la transférabilité complète de l'outil.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☐ **Self-efficacy: the exercise of control** — Choice Reviews Online (1997) 24,440 [DOI](#)
2. ☐ ☐ **La certeza de lo impredecible: Cultura Educación y Sociedad en tiempos de COVID19** — DSPACE System - Metalibrary (University of the Coast) (2020) 19,284
3. ☐ ☐ **Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia** — New England Journal of Medicine (2020) 17,909 [DOI](#)
4. ☐ **Cerebral Blood Flow in Dementia** — Archives of Neurology (1975) 3,190 [DOI](#)
5. ☐ **Organizational research: Determining appropriate sample size in survey research** (2001) 2,922
6. ☐ ☐ **ESHRE guideline: management of women with endometriosis** — Human Reproduction (2014) 2,195 [DOI](#)
7. ☐ ☐ **Multiple sclerosis – a review** — European Journal of Neurology (2018) 2,050 [DOI](#)

8. ☐ ☐ **Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review** — Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (2001) 1,843 [DOI](#)
9. ☐ **Active Ageing: A Policy Framework** — The Aging Male (2002) 1,581 [DOI](#)
10. ☐ **Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL)** — Quality of Life Research (1993) 1,339 [DOI](#)
11. ☐ **An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis** — NeuroImage (2011) 1,229 [DOI](#)
12. ☐ ☐ **Methodology series module 3: Cross-sectional studies** — Indian Journal of Dermatology (2016) 1,219 [DOI](#)
13. ☐ **The Effects of Physician Empathy on Patient Satisfaction and Compliance** — Evaluation & the Health Professions (2004) 1,093 [DOI](#)
14. ☐ **Epidemiology of Constipation in North America: A Systematic Review** — The American Journal of Gastroenterology (2004) 1,080 [DOI](#)
15. ☐ **Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data** — The Lancet (2004) 1,065 [DOI](#)
16. ☐ **OUTPATIENT SCHEDULING IN HEALTH CARE: A REVIEW OF LITERATURE** — Production and Operations Management (2003) 1,000 [DOI](#)
17. ☐ ☐ **Effectiveness of empathy in general practice: a systematic review** — British Journal of General Practice (2012) 980 [DOI](#)
18. ☐ ☐ **The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis** — Journal of Orthopaedic Surgery and Research (2021) 907 [DOI](#)
19. ☐ ☐ **American Gastroenterological Association Technical Review on Constipation** — Gastroenterology (2012) 885 [DOI](#)
20. ☐ ☐ **Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects** — Cell (2021) 872 [DOI](#)
21. ☐ **Prevalence, burden, and treatment of insomnia in primary care** — American Journal of Psychiatry (1997) 697 [DOI](#)
22. ☐ **Validation of the United States' version of the World Health Organization Quality of Life (WHOQOL) instrument** — Journal of Clinical Epidemiology (2000) 557 [DOI](#)
23. ☐ **Multiple sclerosis: a review** (2011) 467
24. ☐ **Access to pathology and laboratory medicine services: a crucial gap** — The Lancet (2018) 444 [DOI](#)
25. ☐ ☐ **Regional hippocampal atrophy in multiple sclerosis** — Brain (2008) 383 [DOI](#)
26. ☐ **Postoperative ileus: Pathophysiology, incidence, and prevention** — Journal of Visceral Surgery (2016) 376 [DOI](#)
27. ☐ **Physician behaviors that predict patient trust.** — PubMed (2001) 332
28. ☐ ☐ **The reliability and validity of the short version of the WHO Quality of Life Instrument in an Arab general population** — Annals of Saudi Medicine (2009) 321 [DOI](#)
29. ☐ ☐ **Empathy among Medical Students: Is There a Relation with Quality of Life and Burnout?** — PLoS ONE (2014) 297 [DOI](#)
30. ☐ **Prolonged Postoperative Ileus—Definition, Risk Factors, and Predictors after Surgery** — World Journal of Surgery (2008) 289 [DOI](#)

CLUSTER 6 145 articles dans le réseau**Stéatopathie métabolique (NAFLD/NASH) : mécanismes physiopathologiques, progression fibrotique et stratégies diagnostiques et thérapeutiques dans le contexte du syndrome métabolique et de l'obésité.**

Analyse du Cluster Bibliométrique

Stéatopathie métabolique (NAFLD/NASH) : mécanismes physiopathologiques, progression fibrotique et stratégies diagnostiques et thérapeutiques dans le contexte du syndrome métabolique et de l'obésité.

Ce cluster rassemble des travaux explorant la stéatopathie hépatique non alcoolique (NAFLD) comme manifestation hépatique du syndrome métabolique, depuis ses mécanismes moléculaires jusqu'aux outils diagnostiques et approches thérapeutiques. La NAFLD, associée à l'obésité et à l'insulinorésistance, affecte jusqu'à un tiers de la population des pays développés [26] et peut évoluer vers la stéatohépatite (NASH), la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire [27].

Sur le plan physiopathologique, l'accumulation lipidique hépatique résulte d'un déséquilibre entre captation/synthèse de novo des acides gras et leur oxydation/exportation [7,14]. L'autophagie joue un rôle clé dans le métabolisme lipidique intracellulaire [3], tandis que la signalisation PPAR γ régule le stockage adipeux et l'inflammation [10]. Le FGF-21 [8] et le FGF-15 [11] ont été identifiés comme régulateurs entérohépatiques cruciaux du métabolisme glucido-lipidique et des acides biliaires. L'hypoadiponectinémie et l'activation du TNF- α caractérisent la NASH au-delà de la simple insulinorésistance [18], et l'inhibition pharmacologique de CCL2/MCP-1 réduit l'infiltration macrophagique et la stéatohépatite [28].

Le microbiote intestinal émerge comme acteur majeur : le métabolisme microbien de la phosphatidylcholine favorise les maladies cardiovasculaires [1], et les métabolites microbiens sont impliqués dans la NAFLD, l'obésité et le diabète de type 2 [12,17]. La susceptibilité génétique, notamment le polymorphisme I148M de PNPLA3/adiponutrine, influence la sévérité de la fibrose [24]. La stéatose accélère la progression de l'atteinte hépatique, y compris dans l'hépatite C chronique [16].

Pour le diagnostic non invasif de la fibrose, le score FIB-4 offre une alternative simple et fiable à la biopsie hépatique [9], complété par des modèles prédictifs validés [15]. L'obésité sévère constitue un facteur prédictif de NASH et de fibrose [13], et la NAFLD pédiatrique peut aboutir à une insuffisance hépatique terminale [21]. Concernant la thérapeutique, la réduction pondérale modérée améliore la stéatose et l'insulinorésistance hépatique [19], la chirurgie bariatrique réduit les lésions de NASH [20], et la metformine semble supérieure à la vitamine E ou au régime prescriptif [23], bien que la supplémentation en vitamine E à haute dose soulève des préoccupations de sécurité [5]. Les recommandations encadrent la prise en charge de l'obésité [4] et la prévention cardiovasculaire associée [2].

- [7] Fabbrini et al. (2009) : Revue de référence synthétisant les liens biochimiques et métaboliques entre obésité, insulinorésistance et NAFLD, établissant le cadre conceptuel du cluster.

- [9] Vallet-Pichard et al. (2007) : Validation du score FIB-4 comme outil non invasif simple et peu coûteux d'évaluation de la fibrose hépatique, devenu un pilier du diagnostic en pratique clinique.

- [14] Postic & Girard (2008) : Démonstration à partir de modèles murins génétiquement modifiés du rôle central de la lipogenèse de novo dans la stéatose hépatique et l'insulinorésistance, fondement mécanistique essentiel.

- [1] Wang et al. (2011) : Découverte pionnière du rôle du métabolisme microbien intestinal de la phosphatidylcholine dans la pathogenèse cardiovasculaire, ouvrant le champ de l'axe intestin-foie-cœur.

- [27] Wree et al. (2013) : Revue intégrative des mécanismes de progression de la NAFLD vers la NASH et la cirrhose, incluant l'inflammasome et les voies de mort cellulaire.

- [18] Hui et al. (2004) : Article fondateur démontrant que la NASH implique des dérégulations adipocytokines (adiponectine, TNF- α) au-delà de la seule insulinorésistance, reconfigurant la compréhension pathogénique.

- [24] Valenti et al. (2010) : Identification du polymorphisme PNPLA3 I148M comme déterminant génétique majeur de la sévérité de

la fibrose dans la NAFLD, inaugurant l'ère de la pharmacogénomique hépatique.

- [12] Canfora et al. (2019) : Synthèse contemporaine sur les métabolites microbiens intestinaux dans l'obésité, la NAFLD et le diabète de type 2, consolidant le paradigme de l'axe intestin-foie.

L'évolution chronologique du cluster révèle trois phases distinctes :

Phase 1 (2001-2006) — Caractérisation clinique et histologique : Les travaux pionniers ont établi les associations entre obésité, stéatose et progression fibrotique [13,16], identifié les déterminants de l'élévation des transaminases chez les sujets en surpoids [29], développé des modèles non invasifs de fibrose [15], et exploré les premiers régulateurs métaboliques (FGF-21 [8], FGF-15 [11]) ainsi que les modèles animaux [22].

Phase 2 (2007-2013) — Approfondissement mécanistique : L'accent s'est déplacé vers les mécanismes moléculaires : lipogenèse de novo [14], autophagie [3], signalisation PPAR γ [10], rôle des adipocytokines [18], et ciblage thérapeutique des chimiokines [28]. Le score FIB-4 a été validé [9], la génétique de susceptibilité identifiée [24], et le microbiote intestinal a émergé comme nouvel acteur [1].

Phase 3 (2015-2019) — Intégration systémique et translationnelle : Un virage récent marque l'intégration des connaissances vers une vision systémique englobant le microbiote [12,17], les comorbidités cardiovasculaires [2], la chirurgie bariatrique comme intervention thérapeutique efficace [20], et les recommandations de prise en charge globale de l'obésité [4]. La reconnaissance de la NAFLD pédiatrique comme entité à part entière reflète aussi un élargissement du champ [21].

Efficacité et sécurité de la vitamine E : L'essai de Bugianesi et al. suggère une infériorité de la vitamine E face à la metformine [23], tandis que la méta-analyse de Miller et al. met en évidence un risque accru de mortalité toutes causes à haute dose [5], créant une incertitude persistante sur son rapport bénéfice/risque dans la NASH.

Insuffisance des outils diagnostiques non invasifs : Bien que le FIB-4 [9] et le modèle de Forns [15] constituent des avancées, leur performance reste limitée dans les zones intermédiaires (FIB-4 entre 1,45 et 3,25 [9]), et la biopsie hépatique demeure le standard de référence malgré ses limites inhérentes (invasivité, erreur d'échantillonnage) [13,15]. L'élastographie et les biomarqueurs d'imagerie, pourtant au cœur de la requête de recherche initiale, apparaissent sous-représentés dans ce cluster.

Mécanismes de progression : La transition de la stéatose simple vers la NASH reste incomplètement élucidée [26,27]. Le rôle respectif de l'inflammation, de la lipotoxicité et du stress oxydatif dans cette progression fait débat, comme l'illustre la question de savoir si les adipocytokines (adiponectine vs TNF- α) ou l'insulinorésistance sont le moteur principal [18].

Hétérogénéité des modèles animaux : Les modèles murins de NAFLD/NASH (régime déficient en méthionine-choline, modèles génétiques) ne reproduisent que partiellement la pathologie humaine, limitant la translationnalité des résultats [22].

Lacune sur la NAFLD pédiatrique : Malgré la démonstration d'un pronostic potentiellement sévère chez l'enfant [21], les données longitudinales et thérapeutiques restent très limitées dans cette population.

Incohérence thématique partielle : La présence d'articles sur les maladies neurodégénératives [6], la parodontite [25] et le risque nutritionnel hospitalier [30] dans ce cluster suggère des liens de co-citation indirects (comorbidités de l'obésité, inflammation systémique) mais révèle aussi les limites de la cohérence thématique du regroupement.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1.   **Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease** — Nature (2011) 5, 473  [DOI](#)
2.   **2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines** — Circulation (2019) 4, 507  [DOI](#)
3.   **Autophagy regulates lipid metabolism** — Nature (2009) 3, 877  [DOI](#)
4.   **European Guidelines for Obesity Management in Adults** — Obesity Facts (2015) 3, 375  [DOI](#)
5.  **Meta-Analysis: High-Dosage Vitamin E Supplementation May Increase All-Cause Mortality** — Annals of Internal Medicine (2005) 2, 553  [DOI](#)
6.  **Observations on the brains of demented old people** — Journal of the Neurological Sciences (1970) 2, 076  [DOI](#)

7. [□ □ Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Biochemical, Metabolic, and Clinical Implications](#) — *Hepatology* (2009) 2, 073 [□ DOI](#)
8. [□ □ FGF-21 as a novel metabolic regulator](#) — *Journal of Clinical Investigation* (2005) 2, 071 [□ DOI](#)
9. [□ □ FIB-4](#) — *Hepatology* (2007) 2, 058 [□ DOI](#)
10. [□ □ PPAR \$\gamma\$ signaling and metabolism: the good, the bad and the future](#) — *Nature Medicine* (2013) 1, 931 [□ DOI](#)
11. [□ □ Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis](#) — *Cell Metabolism* (2005) 1, 780 [□ DOI](#)
12. [□ □ Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM](#) — *Nature Reviews Endocrinology* (2019) 1, 418 [□ DOI](#)
13. [□ □ Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Predictors of Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Fibrosis in the Severely Obese](#) — *Gastroenterology* (2001) 1, 358 [□ DOI](#)
14. [□ □ Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice](#) — *Journal of Clinical Investigation* (2008) 1, 177 [□ DOI](#)
15. [□ □ Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model](#) — *Hepatology* (2002) 1, 108 [□ DOI](#)
16. [□ □ Steatosis Accelerates the Progression of Liver Damage of Chronic Hepatitis C Patients and Correlates With Specific Hcv Genotype and Visceral Obesity](#) — *Hepatology* (2001) 1, 054 [□ DOI](#)
17. [□ □ The role of the gut microbiota in NAFLD](#) — *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* (2016) 983 [□ DOI](#)
18. [□ □ Beyond insulin resistance in NASH: TNF- \$\alpha\$ or adiponectin?](#) — *Hepatology* (2004) 936 [□ DOI](#)
19. [□ □ Reversal of Nonalcoholic Hepatic Steatosis, Hepatic Insulin Resistance, and Hyperglycemia by Moderate Weight Reduction in Patients With Type 2 Diabetes](#) — *Diabetes* (2005) 891 [□ DOI](#)
20. [□ □ Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients](#) — *Gastroenterology* (2015) 744 [□ DOI](#)
21. [□ □ The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years](#) — *Gut* (2009) 724 [□ DOI](#)
22. [□ □ Mouse models in non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis research](#) — *International Journal of Experimental Pathology* (2006) 706 [□ DOI](#)
23. [□ □ A Randomized Controlled Trial of Metformin versus Vitamin E or Prescriptive Diet in Nonalcoholic Fatty Liver Disease](#) — *The American Journal of Gastroenterology* (2005) 686 [□ DOI](#)
24. [□ □ Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease†](#) — *Hepatology* (2010) 646 [□ DOI](#)
25. [□ □ Periodontitis in US Adults](#) — *The Journal of the American Dental Association* (2018) 618 [□ DOI](#)
26. [□ □ Non-alcoholic fatty liver disease: The mist gradually clears](#) — *Journal of Hepatology* (2008) 604 [□ DOI](#)
27. [□ □ From NAFLD to NASH to cirrhosis—new insights into disease mechanisms](#) — *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* (2013) 604 [□ DOI](#)
28. [□ □ Pharmacological inhibition of the chemokine CCL2 \(MCP-1\) diminishes liver macrophage infiltration and steatohepatitis in chronic hepatic injury](#) — *Gut* (2011) 603 [□ DOI](#)
29. [□ □ Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States](#) — *Gastroenterology* (2003) 600 [□ DOI](#)
30. [□ □ EuroOOPS: An international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome](#) — *Clinical Nutrition* (2008) 595 [□ DOI](#)

Fronts de recherche

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

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

AXE 1 — REMODELAGE MATRICIEL ADIPOCYTAIRE

1996 articles · 11 fronts · 74452 connexions

Front 1 — 388 articles

>Remodelage tissulaire et fibrose multi-organes

Ce front de recherche se caractérise par une approche systémique multi-organes utilisant des modèles expérimentaux de fibrose rénale, cardiaque et vasculaire. Les méthodologies dominantes incluent l'analyse de voies moléculaires conservées (autophagie, sénescence cellulaire, inflammasome NLRP3), l'étude des mécanismes ischémie-reperfusion, et l'investigation des voies métaboliques de l'acide arachidonique et des sirtuines.

Les résultats récents révèlent l'importance de la sénescence cellulaire comme mécanisme central de fibrose, avec l'autophagie jouant un rôle protecteur contre la dégénérescence tissulaire. L'inflammasome NLRP3 émerge comme cible thérapeutique majeure, tandis que les inhibiteurs SGLT2 montrent des effets protecteurs cardio-rénaux inattendus. Les études soulignent également le rôle des œstrogènes dans la protection cardiovasculaire et l'importance des phénotypes spécifiques dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

Ce front se distingue par son approche translationnelle intégrant vieillissement, inflammation et métabolisme cellulaire, dépassant l'étude isolée de la fibrose pour comprendre les mécanismes communs de remodelage pathologique across différents systèmes organiques.

Front 2 — 381 articles

>Mécanismes moléculaires de la fibrose multi-organes

Ce front de recherche se concentre sur l'élucidation des voies de signalisation communes régulant la fibrose dans différents organes. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'analyse des transitions cellulaires (épithélio-mésenchymateuse), la caractérisation des myofibroblastes et de leur matrice extracellulaire, ainsi que l'étude des voies de signalisation intégrées (TGF- β /Wnt/ β -caténine, intégrines, stress du réticulum endoplasmique).

Les résultats clés révèlent l'interconnexion critique entre les voies TGF- β et Wnt canonique dans l'activation fibroblastique, le rôle central des myofibroblastes comme orchestrateurs de la réorganisation matricielle, et l'importance des cytokines inflammatoires (IL-6, IL-33) dans l'initiation et la perpétuation des processus fibrotiques. Les recherches démontrent également que les intégrines agissent comme transducteurs mécanochimiques cruciaux.

Ce front se distingue par son approche systémique multi-organes (poumon, foie, peau, rein) plutôt que spécifique à un organe, et par l'intégration de mécanismes développementaux, inflammatoires et mécanobiologiques. L'accent est mis sur l'identification de cibles thérapeutiques communes et le développement d'hydrogels biomimétiques pour la médecine régénérative.

Front 3 — 284 articles

>Cellules Souches Mésenchymateuses et Réparation Matricielle

Ce front de recherche se caractérise par des approches méthodologiques centrées sur l'ingénierie tissulaire et la communication cellulaire paracrine. Les chercheurs utilisent principalement l'isolement et la caractérisation d'exosomes dérivés de cellules souches mésenchymateuses (CSM), l'analyse des microARN exosomaux, et les modèles de cicatrisation cutanée pour étudier la régulation de la fibrose tissulaire.

Les résultats récents révèlent que les exosomes de CSM, particulièrement ceux dérivés du tissu adipeux et du cordon ombilical, inhibent efficacement la différenciation myofibroblastique via la modulation de la voie TGF- β /SMAD2. Ces vésicules extracellulaires transportent des microARN spécifiques qui régulent la synthèse de collagène et la réorganisation matricielle, offrant une alternative thérapeutique aux transplantations cellulaires directes.

Ce qui distingue ce front est l'évolution conceptuelle vers une médecine régénérative "cell-free", où le potentiel thérapeutique réside dans le sécrétome plutôt que dans les cellules elles-mêmes. Cette approche contourne les limitations cliniques des thérapies cellulaires traditionnelles tout en exploitant les mécanismes naturels de communication intercellulaire pour moduler la fibrose pathologique et optimiser la réparation tissulaire.

Front 4 — 283 articles

>Fibrose hépatique et remodelage matriciel pathologique

Ce front de recherche se concentre sur les mécanismes cellulaires et moléculaires de la fibrose hépatique, processus central dans la progression vers la cirrhose. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'utilisation de modèles expérimentaux de fibrose hépatique, l'analyse des voies de signalisation FGF/FGFR et TGF- β , ainsi que l'étude de la plasticité des macrophages et de l'activation des cellules stellaires hépatiques.

Les résultats récents clés révèlent que la fibrose hépatique est un processus réversible impliquant une réponse complexe au stress du réticulum endoplasmique, une polarisation spécifique des macrophages, et des mécanismes de lésion-ischémie reperfusion lors des transplantations. L'accent est mis sur la compréhension de la NASH (stéatohépatite non-alcoolique) au-delà de la simple stéatose, intégrant les aspects métaboliques et inflammatoires.

Ce qui distingue ce front est l'évolution conceptuelle vers des thérapies antifibrotiques ciblées, l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques comme la berbérine, et la reconnaissance que la fibrose hépatique dépasse le cadre de l'accumulation matricielle pour englober des dysfonctionnements métaboliques systémiques complexes.

Front 5 — 252 articles

>Fibroblastes Cancer-Associés et Remodelage Matriciel Tumoral

Ce front de recherche mobilise principalement des approches de co-culture cellulaire, d'analyse transcriptomique single-cell, et de modèles murins pour caractériser l'hétérogénéité des fibroblastes cancer-associés (CAFs). Les méthodologies incluent l'immunofluorescence multiplexe, la protéomique matricielle, et l'analyse des voies de signalisation TGF- β .

Les résultats récents révèlent que les CAFs présentent une diversité phénotypique remarquable selon leur origine cellulaire et leur localisation tumorale. Ces cellules orchestrent activement le remodelage de la matrice extracellulaire via la sécrétion de collagène et de métalloprotéases, créant un environnement permissif à l'invasion métastatique. L'identification de sous-populations spécifiques de CAFs a permis de découvrir leur rôle dual : certaines favorisent la progression tumorale tandis que d'autres exercent des fonctions suppressives.

Ce front se distingue par sa transition d'une vision simpliste des CAFs vers une compréhension nuancée de leur hétérogénéité fonctionnelle. L'accent sur les interactions CAFs-cellules immunitaires et leur potentiel thérapeutique marque un tournant vers des stratégies de ciblage différentiel plutôt qu'une inhibition globale du compartiment stromal.

Front 6 — 228 articles

>Mécanismes immuno-cellulaires de la fibrose cicatricielle

Ce front de recherche mobilise principalement des approches de séquençage unicellulaire (single-cell RNA-seq), d'immunophénotypage avancé et d'analyse de la dynamique des populations cellulaires pour décrypter les mécanismes de transition entre inflammation et fibrose. Les méthodologies combinent caractérisation moléculaire des sous-populations de macrophages, traçage lignager des myofibroblastes, et analyse spatio-temporelle du remodelage matriciel.

Les résultats récents révèlent l'hétérogénéité fonctionnelle des macrophages M2, avec identification de sous-populations exprimant SPP1/MERTK particulièrement impliquées dans la fibrose. Les chercheurs ont élucidé les signaux contrôlant la transition critique inflammation-prolifération, notamment le rôle des récepteurs à l'adénosine dans la résolution inflammatoire. L'analyse des mécanismes de biosynthèse du collagène révèle de nouveaux points de régulation thérapeutique.

Ce qui distingue ce front est l'intégration des perspectives immunologiques et matricielles dans un continuum temporel, dépassant la vision binaire M1/M2 pour révéler la plasticité macrophagique. L'approche systémique connecte métabolisme cellulaire, signalisation TGF- β et architecture matricielle, ouvrant vers des stratégies thérapeutiques ciblant spécifiquement la transition fibrotique tout en préservant la réparation physiologique.

Front 7 — 91 articles

>Réparation Musculaire et Conversion Fibroblastique Pathologique

Ce front de recherche se concentre sur les mécanismes de réparation du muscle squelettique et leur dérégulation conduisant à la fibrose. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'analyse des populations cellulaires hétérogènes (cellules satellites, péricytes, progéniteurs fibro-adipogéniques), l'étude des voies de signalisation TGF- β /myostatine, et l'investigation des interactions cellule-matrice extracellulaire au cours du vieillissement et des pathologies musculaires.

Les résultats récents révèlent que les cellules souches musculaires subissent une "conversion fibroblastique" liée à l'âge, transformant leur potentiel régénératif en activité pro-fibrotique. Les péricytes de type-1 sont identifiés comme acteurs clés de la production de collagène après lésion, de manière organe-dépendante. L'environnement matriciel vieillissant influence directement cette conversion pathologique des cellules souches.

Ce front se distingue par son approche intégrative combinant biologie des cellules souches, signalisation moléculaire et remodelage matriciel. Il établit des liens cruciaux entre vieillissement, régénération défailante et développement fibrotique, ouvrant des perspectives thérapeutiques anti-fibrotiques ciblant spécifiquement les mécanismes de conversion cellulaire plutôt que seulement les conséquences inflammatoires.

Front 8 — 68 articles

>Remodelage fibreux du tissu adipeux métaboliquement dysfonctionnel

Ce front de recherche combine analyses histologiques, techniques d'imagerie avancées, modèles murins d'obésité, et études de cultures cellulaires primaires pour caractériser la fibrose du tissu adipeux. Les approches incluent la protéomique de la matrice extracellulaire, l'analyse transcriptomique des myofibroblastes, et l'évaluation des voies de signalisation TGF- β .

Les résultats récents révèlent que la fibrose adipocytaire constitue un mécanisme central liant obésité et résistance à l'insuline. L'activation des récepteurs Toll-like 4 sur les cellules immunitaires initie un remodelage pathologique de la matrice extracellulaire, bloquant l'hypertrophie adipocytaire et favorisant l'accumulation ectopique de lipides. Le facteur de transcription EGR1 émerge comme régulateur clé de la production matricielle, tandis que l'activation d'AMPK par la metformine supprime ce remodelage aberrant.

Ce front se distingue par son focus sur les conséquences mécaniques de la fibrose adipocytaire plutôt que sur l'inflammation seule. L'intégration des aspects architecturaux du tissu adipeux avec les dysfonctions métaboliques systémiques représente une approche novatrice, positionnant la fibrose comme cible thérapeutique potentielle dans l'obésité et le diabète.

Front 9 — 5 articles

>Caroténoïdes marins bioactifs : production et applications thérapeutiques

Ce front de recherche se concentre sur l'extraction, la production et les applications biomédicales des caroténoïdes dérivés d'algues marines, particulièrement la fucoxanthine et l'astaxanthine. Les approches méthodologiques dominantes incluent des revues systématiques consolidant les activités pharmacologiques, l'optimisation des procédés biotechnologiques de production, et l'évaluation des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires.

Les résultats récents soulignent le potentiel thérapeutique exceptionnel de la fucoxanthine des algues brunes, représentant 10% des caroténoïdes naturels, avec des activités antiprolifératives et photoprotectrices. Pour l'astaxanthine de *Haematococcus pluvialis*, les recherches visent à surmonter les défis industriels pour remplacer les formes synthétiques par des alternatives naturelles répondant aux préoccupations sanitaires des consommateurs.

Ce qui distingue ce front est son approche translationnelle, combinant biotechnologie marine et applications nutraceutiques/pharmaceutiques. L'accent sur les caroténoïdes spécifiques aux algues marines (fucoxanthine) et l'émergence d'applications antivirales (COVID-19) positionnent ces recherches à l'interface entre sciences marines, nutrition préventive et médecine, ouvrant des perspectives commerciales considérables dans un marché privilégiant les ingrédients naturels.

Front 10 — 3 articles

>TRP Channels as Therapeutic Targets

Ce front de recherche se caractérise par une approche méthodologique intégrative combinant biologie structurale, pharmacologie moléculaire et études fonctionnelles. Les chercheurs utilisent des techniques de patch-clamp électrophysiologique, imagerie calcique, et criblage pharmacologique pour caractériser les canaux TRP, particulièrement TRPV4, comme cibles thérapeutiques.

Les résultats récents révèlent que les canaux TRP, notamment TRPV4, fonctionnent comme des "chefs d'orchestre moléculaires" coordonnant diverses réponses cellulaires. TRPV4 est identifié comme un récepteur polymodal sensible aux stimuli mécaniques, osmotiques et chimiques, avec un rôle crucial dans l'homéostasie calcique. Son implication dans la cancérogenèse et les maladies fibrotiques en fait une cible thérapeutique prometteuse.

Ce qui distingue ce front est son passage d'une approche descriptive vers des applications thérapeutiques concrètes. Contrairement aux études antérieures focalisées sur la caractérisation fondamentale, cette recherche développe activement des interventions pharmacologiques ciblant spécifiquement les canaux TRP pour traiter cancers et pathologies fibrotiques, ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques dans des domaines où les options restent limitées.

Front 11 — 2 articles

>Régulation Cytokinique du Métabolisme Hépatique

Les approches méthodologiques de ce front de recherche se concentrent sur l'analyse des interactions cytokiniques intra- et extra-hépatiques, avec une emphase particulière sur l'étude des mécanismes de communication cellulaire et leur impact sur les voies métaboliques hépatiques. Les chercheurs emploient des approches systémiques pour comprendre comment les cytokines orchestrent la régulation métabolique au niveau hépatique.

Les résultats clés révèlent que les cytokines jouent un rôle central dans la régulation du métabolisme des acides aminés, protéines, glucides, lipides et minéraux au niveau hépatique. Une découverte importante est l'interaction complexe entre les cytokines et les hormones classiques, suggérant des mécanismes de régulation métabolique plus sophistiqués que précédemment envisagés.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative de la communication hépatique, reconnaissant le foie non seulement comme organe métabolique mais comme centre de signalisation cytokinique. Cette perspective révolutionnaire établit les bases pour comprendre les dysfonctionnements métaboliques hépatiques dans un contexte inflammatoire et ouvre des perspectives thérapeutiques ciblant les voies cytokiniques pour traiter les pathologies hépatiques métaboliques.

AXE 2 – INFLAMMATION ET DYSFONCTION MÉTABOLIQUE

1998 articles · 14 fronts · 95363 connexions

Front 1 — 576 articles

>Cardiométabolisme inflammatoire et dysfonctions tissulaires

Ce front de recherche intègre les mécanismes pathophysiologiques reliant l'inflammation chronique, le stress oxydatif et les dysfonctions métaboliques dans les maladies cardiométaboliques. Les approches méthodologiques combinent l'analyse des voies de signalisation cellulaire (autophagie, sénescence), l'étude des ARN circulaires comme biomarqueurs, et l'investigation des récepteurs PPAR dans la régulation métabolique.

Les résultats récents révèlent que la cardiomyopathie diabétique résulte d'une cascade inflammatoire complexe impliquant stress oxydatif, dysfonction endothéliale et accumulation de cellules sénescents. L'autophagie émerge comme mécanisme protecteur central, tandis que les ARN circulaires offrent de nouveaux outils diagnostiques et thérapeutiques. L'inflammation systémique ("inflammaging") est identifiée comme lien unificateur entre vieillissement, obésité et résistance insulinaire.

Ce front se distingue par son approche intégrative multi-échelles, reliant biologie moléculaire (ARN circulaires, autophagie) aux phénotypes cliniques (cardiomyopathie, arthrose). L'accent sur la sénescence cellulaire et les thérapies anti-inflammatoires ciblées constitue une évolution majeure vers des stratégies préventives plutôt que curatives, particulièrement pertinentes face au vieillissement démographique.

Front 2 — 424 articles

>Inflammation Métabolique et Remodelage du Tissu Adipeux

Ce front de recherche se concentre sur les mécanismes inflammatoires reliant l'obésité aux dysfonctions métaboliques, particulièrement l'insulinorésistance et le diabète de type 2. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'analyse des profils inflammatoires du tissu adipeux, l'étude des populations de macrophages infiltrants (M1/M2), l'investigation des voies de signalisation métabolique, et l'évaluation des biomarqueurs circulants comme l'adiponectine.

Les résultats récents révèlent que l'inflammation chronique de bas grade du tissu adipeux constitue un mécanisme central dans le développement des complications métaboliques de l'obésité. Les chercheurs ont identifié le remodelage adaptatif du tissu adipeux comme processus crucial, impliquant la polarisation des macrophages, l'hypoxie tissulaire et la fibrose. L'émergence du concept d'"obésité métaboliquement saine" distingue les individus capables de maintenir une homéostasie métabolique malgré l'excès pondéral.

Ce front se distingue par son approche intégrative combinant immunologie et physiologie nutritionnelle, révélant que tous les individus obèses ne développent pas les mêmes complications métaboliques, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives thérapeutiques ciblées.

Front 3 — 342 articles**>Stéatose hépatique métabolique et inflammation systémique**

Ce front de recherche se caractérise par une approche multidisciplinaire combinant métabolomique, études du microbiome intestinal, et analyses transcriptomiques des macrophages hépatiques. Les chercheurs utilisent des modèles murins d'obésité, des biopsies hépatiques, et des techniques d'analyse lipidique haute résolution pour décortiquer les mécanismes physiopathologiques.

Les résultats récents révèlent que la stéatose hépatique non-alcoolique (NAFLD) résulte d'interactions complexes entre dysbiose intestinale, inflammation du tissu adipeux et activation des macrophages hépatiques. L'axe intestin-foie émerge comme déterminant majeur, avec identification de métabolites spécifiques comme la lysophosphatidylcholine et l'acide palmitique comme biomarqueurs pronostiques. La signalisation FGF/FGFR et le métabolisme du fer apparaissent comme nouvelles cibles thérapeutiques.

Ce qui distingue ce front est l'intégration de la fibrose hépatique dans le continuum métabolique obésité-diabète, dépassant la vision traditionnelle centrée sur la seule stéatose. L'accent sur la plasticité des macrophages hépatiques et leur rôle dans la transition stéatose-fibrose ouvre des perspectives thérapeutiques innovantes, notamment par modulation du microbiome et ciblage de l'inflammation résolvative.

Front 4 — 306 articles**>Métabolisme Macrophagique et Fibrose Tissulaire Inflammatoire**

Ce front de recherche explore la reprogrammation métabolique des macrophages dans les contextes d'inflammation chronique et de fibrose tissulaire, particulièrement dans l'obésité et la résistance insulinaire. Les approches méthodologiques dominantes incluent la caractérisation phénotypique M1/M2 des macrophages, l'analyse du métabolisme énergétique (glycolyse vs phosphorylation oxydative), les modèles de culture cellulaire 3D, et l'étude des voies de signalisation JAK/STAT et NF- κ B.

Les résultats récents révèlent que les macrophages subissent un switch métabolique vers la glycolyse lors de l'activation pro-inflammatoire, similaire à l'effet Warburg tumoral. Les macrophages M2 montrent une hétérogénéité phénotypique importante, gouvernant l'interface entre immunité, homéostasie tissulaire et métabolisme. Les métalloprotéinases matricielles émergent comme régulateurs clés du remodelage de la matrice extracellulaire dans la fibrose.

Ce qui distingue ce front est l'intégration du métabolisme cellulaire avec la polarisation macrophagique dans les pathologies métaboliques chroniques, dépassant la simple dichotomie M1/M2 pour révéler des signatures métaboliques spécifiques guidant les réponses inflammatoires et fibrotiques.

Front 5 — 119 articles

>Vésicules Extracellulaires et Communication Cellulaire Métabolique

Ce front de recherche se distingue par sa focalisation sur les vésicules extracellulaires (VE), particulièrement les exosomes, comme médiateurs cruciaux de la communication intercellulaire dans les désordres métaboliques. Les approches méthodologiques dominantes combinent l'isolement et la caractérisation des VE dérivées de cellules souches mésenchymateuses (MSC), l'analyse de leur cargo moléculaire (miRNAs, protéines, lipides), et leur application thérapeutique dans des modèles de maladies inflammatoires et métaboliques.

Les résultats récents révèlent que les exosomes des MSC possèdent de puissantes propriétés immunomodulatrices, notamment la capacité à polariser les macrophages vers un phénotype M2 anti-inflammatoire et à transférer des signaux régulateurs du métabolisme. Le préconditionnement des MSC (par exemple avec TNF- α) optimise leur potentiel thérapeutique.

Ce qui distingue ce front est son passage conceptuel d'une thérapie cellulaire directe vers une approche "cell-free" utilisant les VE comme vecteurs thérapeutiques. Cette stratégie contourne les limitations de sécurité des thérapies cellulaires tout en préservant leurs bénéfices, ouvrant des perspectives prometteuses pour traiter l'obésité, la résistance à l'insuline et l'inflammation du tissu adipeux via la modulation de la communication cellulaire.

Front 6 — 75 articles

>Stress réticulaire endoplasmique et inflammation métabolique

Ce front de recherche se concentre sur les mécanismes cellulaires du stress du réticulum endoplasmique (RE) et leur rôle dans l'inflammation métabolique, particulièrement dans l'obésité et le diabète. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'étude des voies UPR (unfolded protein response), l'analyse des inflammasomes (notamment NLRP3), et l'investigation des protéines chaperonnes comme HSP90 et des facteurs de transcription tels que CHOP.

Les résultats récents révèlent que le stress du RE constitue un mécanisme central reliant dysfonction métabolique et inflammation chronique. TXNIP émerge comme un régulateur clé connectant stress oxydatif et activation inflammatoire. L'axe IL-33/ST2 montre un rôle dual dans la réparation tissulaire et la fibrose. Les inflammasomes, particulièrement dans le contexte hépatique et cardiaque diabétique, représentent des cibles thérapeutiques prometteuses.

Ce front se distingue par son approche intégrative des mécanismes de stress cellulaire, dépassant la vision traditionnelle de l'inflammation métabolique pour explorer les connections entre homéostasie protéique, mort cellulaire programmée et pathologies métaboliques. L'accent mis sur les applications cliniques, notamment via les statines et leurs effets anti-inflammatoires, caractérise également cette approche.

Front 7 — 53 articles

>Cachexie et Atrophie Musculaire: Mécanismes Multi-tissulaires

Ce front de recherche examine les mécanismes complexes de la perte musculaire pathologique dans diverses conditions cliniques, intégrant inflammation systémique, dysfonctionnements métaboliques et interactions multi-tissulaires. Les approches méthodologiques dominantes combinent analyses moléculaires multi-échelles, modélisation de la fibrose tissulaire, et caractérisation des réponses inflammatoires dans le microenvironnement tumoral et les maladies chroniques.

Les résultats récents révèlent que la cachexie et la sarcopénie impliquent des cascades inflammatoires complexes orchestrées par l'IL-6 et d'autres cytokines, perturbant l'homéostasie protéique musculaire. L'inhibiteur PAI-1 émerge comme régulateur clé de la fibrose multi-organes. Les recherches démontrent l'importance des interactions muscle-tissu adipeux-système immunitaire dans la progression de l'atrophie, particulièrement dans l'obésité sarcopénique.

Ce qui distingue ce front est son approche systémique intégrant cachexie cancéreuse, sarcopénie liée à l'âge, et fibrose tissulaire comme processus interconnectés. L'accent sur les mécanismes moléculaires de l'exercice comme intervention thérapeutique et l'identification du microenvironnement tissulaire comme déterminant critique représentent des avancées conceptuelles majeures pour développer des stratégies thérapeutiques ciblées.

Front 8 — 49 articles**>Inflammation Métabolique et Susceptibilité aux Infections Virales**

Ce front de recherche examine les mécanismes reliant l'inflammation chronique du tissu adipeux aux complications métaboliques et à la vulnérabilité infectieuse, particulièrement révélés par la pandémie COVID-19.

Les approches méthodologiques combinent analyses cliniques rétrospectives sur les facteurs de risque COVID-19, études mécanistiques sur les voies inflammatoires (IL-6, IL-17A), et recherches sur les protéines immuno-modulatrices comme la lactoferrine. Les chercheurs utilisent des modèles intégratifs pour comprendre les interactions entre métabolisme, inflammation et réponse immunitaire.

Les résultats clés révèlent que l'obésité et le diabète augmentent drastiquement la sévérité COVID-19 (risque multiplié par 23 chez les >65 ans), via des mécanismes impliquant l'hyperinflammation (tempête cytokinique IL-6), la dysfonction endothéliale, et les pièges extracellulaires neutrophiles (NETs). L'enzyme DPP4 et le récepteur ACE-2 émergent comme liens cruciaux entre métabolisme et susceptibilité virale.

Ce front se distingue par son approche translationnelle urgente, connectant recherche fondamentale sur l'inflammation métabolique et applications cliniques immédiates. Il révèle comment les comorbidités métaboliques créent un terrain inflammatoire propice aux complications infectieuses sévères, ouvrant des pistes thérapeutiques ciblant simultanément métabolisme et immunité.

Front 9 — 19 articles**>Récepteurs Adénosine et Signalisation Métabolique Tissulaire**

Ce front de recherche se concentre sur les mécanismes de signalisation cellulaire médiés par les récepteurs à l'adénosine, aux cannabinoïdes et aux canaux TRP dans les contextes d'inflammation et de résistance à l'insuline. Les approches méthodologiques dominantes combinent la pharmacologie moléculaire, l'étude des récepteurs couplés aux protéines G, et l'analyse des voies de signalisation intracellulaires.

Les résultats récents révèlent que les récepteurs A2B à l'adénosine jouent un rôle clé dans la résistance à l'insuline en stimulant la production d'IL-6 et de CRP. Les recherches mettent également en évidence l'importance des récepteurs CB2 cannabinoïdes dans la protection contre la néphropathie diabétique et le rôle des canaux TRPV4 comme récepteurs polymodaux. La cathepsine S émerge comme biomarqueur diagnostique et cible thérapeutique potentielle.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative des systèmes de signalisation purinergique et endocannabinoïde, révélant des interconnexions complexes entre métabolisme énergétique, stress oxydatif et inflammation. Cette convergence ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques pour traiter simultanément l'obésité, la résistance à l'insuline et l'inflammation chronique.

Front 10 — 11 articles**>Peptides Hormonaux et Protection Cardiovasculaire Paracrine**

Ce front de recherche se concentre sur les mécanismes par lesquels les peptides hormonaux exercent des effets cardioprotecteurs via des voies de signalisation paracrine et autocrine, plutôt que sur les aspects traditionnels d'obésité et inflammation suggérés par les mots-clés.

Les approches méthodologiques dominantes incluent l'analyse des voies de signalisation intracellulaires (récepteurs NPR-A/B, voies GMPc), l'étude des effets pléiotropiques des hormones cardiovasculaires, et l'investigation des mécanismes de cardioprotection lors d'ischémie-reperfusion.

Les résultats récents révèlent que les peptides natriurétiques (ANP, BNP, CNP) et l'ocytocine exercent des effets protecteurs multiples : réduction de l'apoptose cardiaque, modulation de l'inflammation, amélioration de la fonction endothéliale et régulation paracrine du remodelage cardiaque. L'ocytocine montre un potentiel thérapeutique prometteur contre l'athérosclérose via des mécanismes immunométaboliques.

Ce qui distingue ce front est l'intégration des effets hormonaux systémiques avec les fonctions paracrines locales, révélant comment ces peptides agissent comme régulateurs multifacettes de l'homéostasie cardiovasculaire au-delà de leurs rôles classiques diurétiques et vasodilatateurs.

Front 11 — 3 articles**>Récepteurs œstrogéniques non-classiques en pathologie métabolique**

Ce front de recherche se concentre sur l'exploration des mécanismes moléculaires des récepteurs œstrogéniques, particulièrement le récepteur GPER (G protein-coupled estrogen receptor), dans diverses pathologies. Les approches méthodologiques dominantes incluent la pharmacologie moléculaire avancée, l'analyse des voies de signalisation G-protein couplées, et l'étude des interactions ligand-récepteur avec des molécules synthétiques et naturelles.

Les résultats récents révèlent que le récepteur GPER joue un rôle crucial au-delà de la reproduction, notamment dans les désordres métaboliques, cardiovasculaires et oncologiques. Les chercheurs ont identifié de nouvelles applications thérapeutiques ciblant spécifiquement GPER, distinctes des récepteurs œstrogéniques classiques. L'impact est considérable avec des citations élevées (262, 193, 92) reflétant l'intérêt scientifique majeur.

Ce qui distingue ce front est l'approche intégrative combinant endocrinologie fondamentale et pharmacologie translationnelle, révélant comment les récepteurs œstrogéniques non-classiques régulent des processus physiopathologiques complexes incluant potentiellement l'inflammation du tissu adipeux et la résistance à l'insuline, ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Front 12 — 2 articles**>Syndrome Métabolique et Pathologie Prostatique Masculine**

Ce front de recherche utilise principalement des approches expérimentales animales (modèles lapins) et des études cliniques observationnelles pour explorer les liens mécanistiques entre syndrome métabolique et pathologies prostatiques. Les méthodologies incluent l'analyse histopathologique, les dosages hormonaux, et l'évaluation des marqueurs inflammatoires et métaboliques.

Les résultats clés révèlent que l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) constitue une nouvelle manifestation du syndrome métabolique chez l'homme vieillissant. L'hypogonadisme apparaît comme dénominateur commun, créant un cercle vicieux entre déficit en testostérone, inflammation prostatique, résistance à l'insuline et adiposité viscérale. Paradoxalement, la supplémentation en testostérone démontre des effets protecteurs contre l'inflammation métabolique prostatique.

Ce front se distingue par son approche intégrative reliant urologie et endocrinologie métabolique, remettant en question les paradigmes traditionnels sur la testostérone et le risque prostatique. Il établit un nouveau cadre conceptuel où les dysfonctions sexuelles masculines, l'HBP et les troubles métaboliques forment un continuum pathophysiologique unifié, ouvrant des perspectives thérapeutiques innovantes pour la prise en charge globale du vieillissement masculin.

Front 13 — 2 articles**>Thrombospondine-1 CD47 en pathologie métabolique**

Ce front de recherche explore les mécanismes moléculaires de la signalisation TSP1/CD47 dans les désordres métaboliques, particulièrement l'obésité et la résistance à l'insuline. Les approches méthodologiques combinent études in vitro sur cultures cellulaires endothéliales et adipocytaires, modèles murins d'obésité induite, et analyses transcriptomiques pour caractériser les voies de signalisation impliquées.

Les résultats récents établissent TSP1 comme régulateur clé de l'inflammation du tissu adipeux via son interaction avec le récepteur CD47. Cette protéine matricellaire module l'angiogenèse, l'apoptose endothéliale et l'activation macrophagique dans le contexte de l'expansion adipocytaire. Les études révèlent que la surexpression de TSP1 dans l'obésité contribue à la fibrose du tissu adipeux, à l'hypoxie locale et au développement de la résistance à l'insuline.

Ce front se distingue par son focus sur une voie de signalisation spécifique (TSP1/CD47) comme point de convergence entre dysfonction vasculaire et métabolique. L'approche intégrative relie mécanismes cellulaires fondamentaux et applications thérapeutiques potentielles, positionnant cette signalisation comme cible thérapeutique prometteuse pour les maladies métaboliques.

Front 14 — 2 articles**>Régulation Pharmacologique et Relocalisation des Aquaporines**

Ce front de recherche combine des approches de biologie structurale et de pharmacologie moléculaire pour comprendre les mécanismes de transport des aquaporines (AQPs) et leur modulation thérapeutique. Les méthodologies dominantes incluent l'analyse des voies de signalisation cellulaire, l'étude de la relocalisation membranaire des AQPs, et l'identification de modulateurs pharmacologiques spécifiques.

Les résultats récents révèlent que les AQPs ne sont pas seulement des canaux passifs mais des protéines dynamiques dont la localisation subcellulaire et l'activité sont finement régulées par diverses voies de signalisation. Les chercheurs ont identifié des mécanismes moléculaires précis gouvernant leur redistribution membranaire et caractérisé de nouveaux modulateurs pharmacologiques capables d'influencer leurs fonctions diverses dans la santé et les pathologies humaines.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative combinant structure-fonction des AQPs avec leur potentiel thérapeutique. Contrairement aux études précédentes focalisées sur leur rôle de transport hydrique, cette recherche explore leur polyvalence fonctionnelle et leur ciblage pharmacologique pour diverses pathologies, ouvrant des perspectives thérapeutiques innovantes.

AXE 3 – CIBLES ANTI-FIBROTIQUES ADIPOCYTAIRES

513 articles · 19 fronts · 6699 connexions

Front 1 — 124 articles**>Thérapies métaboliques ciblées pour la stéatohépatite non-alcoolique**

Ce front de recherche se concentre sur le développement d'approches thérapeutiques multi-cibles pour traiter la NASH (stéatohépatite non-alcoolique), en exploitant les voies métaboliques interconnectées. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'utilisation de récepteurs nucléaires activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPARs) comme cibles thérapeutiques, l'étude des analogues de facteurs de croissance fibroblastique (FGF19/21), et le développement de molécules deutérium-stabilisées comme PXL065.

Les résultats récents clés montrent que les thérapies combinées ciblant simultanément la résistance à l'insuline, l'inflammation et la fibrose hépatique sont plus efficaces que les mono-thérapies. Les analogues FGF19/21 démontrent une réduction jusqu'à 70% de la stéatose hépatique en 12 semaines dans les essais de phase 2. L'inhibition du transporteur de citrate mitochondrial (Slc25a1) reverse la stéatose et l'inflammation dans les modèles précliniques.

Ce qui distingue ce front est son approche "adipocentrique" reconnaissant le rôle central du tissu adipeux dans la pathogenèse de la NASH, et sa stratégie de polypharmacologie ciblant les multiples voies métaboliques dysrégulées plutôt que des cibles isolées.

Front 2 — 98 articles**>Fibrose et Inflammation du Tissu Adipeux**

Ce front de recherche se concentre sur l'interface critique entre l'inflammation du tissu adipeux, la fibrose et les pathologies métaboliques. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'analyse des voies de signalisation des adipokines (leptine, adiponectine), l'étude des interactions macrophages-adipocytes, et l'investigation des facteurs de transcription comme EGR1 et des récepteurs PPAR dans la régulation de la matrice extracellulaire.

Les résultats récents révèlent que la fibrose du tissu adipeux constitue un mécanisme physiopathologique central dans l'obésité et ses complications, notamment le diabète de type 2, la NAFLD et les maladies cardiovasculaires. L'accumulation de matrice extracellulaire dans le tissu adipeux dysfonctionnel amplifie l'inflammation chronique de bas grade et la résistance à l'insuline. Les études montrent également l'importance des bloqueurs des récepteurs à l'angiotensine et des modulateurs PPAR comme approches thérapeutiques.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative reliant fibrose tissulaire, inflammation métabolique et dysfonction endocrine adipocytaire, avec des implications thérapeutiques directes pour les complications de l'obésité, particulièrement pertinentes dans le contexte de comorbidités comme observées avec la COVID-19.

Front 3 — 84 articles

>PPAR et Thérapies Métaboliques Intégrées Anti-Fibrotiques

Ce front de recherche se caractérise par des approches méthodologiques combinant études mécanistiques moléculaires et essais thérapeutiques translationnels. Les chercheurs utilisent principalement l'analyse des voies de signalisation (PPAR, Nrf2, autophagie), les modèles précliniques de maladies métaboliques, et l'évaluation de composés naturels bioactifs comme la berbérine, la curcumine et les polyphénols.

Les résultats récents révèlent que les agonistes PPAR, particulièrement la pioglitazone, exercent des effets cardioprotecteurs au-delà de leur action antidiabétique, en modulant la fibrose tissulaire et l'inflammation. Les composés naturels montrent des propriétés antifibrotiques prometteuses via l'activation de SIRT1 et la modulation de mTORC1. L'autophagie émerge comme mécanisme clé reliant stress oxydatif, dysfonction métabolique et fibrose.

Ce qui distingue ce front est l'intégration conceptuelle entre diabète de type 2, maladies cardiovasculaires et fibrose tissulaire sous l'angle unificateur du "syndrome de dysfonction métabolique". L'accent sur les thérapies naturelles repositionnées et la compréhension des mécanismes de longévité cellulaire (SIRT1/mTORC1) pour traiter simultanément inflammation, fibrose et résistance insulinaire constitue une approche innovante holistique.

Front 4 — 73 articles

>PPAR γ Adipogenèse Antifibrotique Tissulaire

Ce front de recherche examine principalement les voies moléculaires contrôlant l'équilibre entre adipogenèse et fibrose tissulaire, avec un focus particulier sur PPAR γ comme régulateur central. Les approches méthodologiques dominantes incluent des modèles murins transgéniques (Wnt-10b, β -caténine), des études de reprogrammation cellulaire in vitro, et l'analyse des interactions entre voies TGF- β /Wnt/PPAR γ dans différents organes (poumon, foie, peau, tissu adipeux).

Les résultats clés révèlent que la metformine peut reprogrammer les myofibroblastes vers un phénotype lipogénique pour inverser la fibrose pulmonaire, tandis que la signalisation Wnt canonique induit simultanément fibrose cutanée et lipoatrophie sous-cutanée. L'adiponectine émerge comme agent antifibrotique puissant via l'AMPK, et les cannabinoïdes synthétiques montrent des effets antifibrotiques médiés par PPAR γ .

Ce front se distingue par son approche intégrative du métabolisme énergétique et de l'homéostasie matricielle, positionnant PPAR γ comme commutateur métabolique critique entre prolifération fibroblastique et différenciation adipocytaire. Cette perspective ouvre des voies thérapeutiques innovantes ciblant la reprogrammation métabolique cellulaire plutôt que la simple inhibition fibrotique.

Front 5 — 33 articles

>Thérapies cellulaires MSC : vésicules extracellulaires et nanoparticules

Ce front de recherche se concentre sur l'optimisation thérapeutique des cellules souches mésenchymateuses (MSC) par des approches innovantes de vectorisation et d'ingénierie cellulaire. Les méthodologies dominantes incluent l'utilisation de vésicules extracellulaires dérivées de MSC comme alternative cell-free, l'incorporation de nanoparticules d'oxyde de fer pour l'amélioration du suivi cellulaire, et les agents hypoxia-mimétiques pour le conditionnement cellulaire.

Les résultats récents révèlent que les exosomes de MSC offrent une sécurité supérieure aux transplantations cellulaires directes, particulièrement pour la réparation cardiaque et les maladies pulmonaires. L'intégration de nanoparticules de fer améliore significativement la rétention et le tracking des thérapies cellulaires. Les stratégies de priming hypoxique renforcent les propriétés régénératives des MSC.

Ce front se distingue par sa transition vers des approches "cell-free" et technologiquement augmentées, contrastant avec les thérapies cellulaires conventionnelles. L'accent sur la caractérisation des cinétiques cellulaires périvasculaires et l'identification de cibles thérapeutiques spécifiques (miR-151-5p) reflète une approche plus mécanistique et précise de la médecine régénérative.

Front 6 — 19 articles**>Immunométabolisme hépatique dans les maladies stéatosiques**

Ce front de recherche examine les mécanismes immunométaboliques des maladies stéatosiques hépatiques (MASLD/MASH), en se concentrant particulièrement sur le rôle des cellules T dans la progression de la stéatose vers la fibrose et le carcinome hépatocellulaire.

Les approches méthodologiques dominantes combinent l'analyse bioinformatique pour identifier les voies moléculaires, l'étude du microenvironnement immunitaire hépatique, et l'exploration de cibles thérapeutiques spécifiques comme la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase 1. Les chercheurs utilisent également des analyses transcriptomiques pour décoder les interactions entre métabolisme lipidique et inflammation.

Les résultats clés révèlent que les cellules T CD4⁺ jouent un rôle central dans la pathogenèse, que la reprogrammation métabolique mitochondriale est cruciale dans la progression fibrotique, et que des interventions ciblées (inhibition enzymatique, suppléments nutritionnels nano-encapsulés) montrent un potentiel thérapeutique. L'identification de biomarqueurs communs entre MASLD et d'autres pathologies inflammatoires ouvre de nouvelles perspectives.

Ce front se distingue par son approche intégrative reliant immunologie, métabolisme hépatique et développement de stratégies thérapeutiques personnalisées, marquant une évolution vers une médecine de précision dans les hépatopathies métaboliques.

Front 7 — 13 articles**>PPAR et thérapies antifibrotiques dans l'orbitopathie**

Ce front de recherche se concentre principalement sur l'orbitopathie de Graves (GO), utilisant des approches méthodologiques combinant cultures cellulaires de fibroblastes orbitaux, modèles in vitro d'inflammation et de fibrose, et analyses d'expression génique/protéique. Les chercheurs explorent les voies moléculaires impliquant TGF- β , les microARNs, et les médiateurs épigénétiques pour comprendre la transition inflammation-fibrose.

Les résultats récents révèlent des cibles thérapeutiques prometteuses : les inhibiteurs d'HDAC réduisent l'inflammation et l'adipogenèse, miR-27 inhibe la différenciation adipocytaire, et SerpinA3 émerge comme nouveau régulateur de l'inflammation orbitale. Les antioxydants et certains composés de médecine traditionnelle chinoise montrent des effets protecteurs contre le stress oxydatif et la fibrose. La plasticité des macrophages est identifiée comme facteur clé dans la progression fibrotique.

Ce qui distingue ce front est son focus spécifique sur l'orbitopathie comme modèle de fibrose tissulaire, l'exploration de thérapies épigénétiques innovantes, et l'intégration de composés naturels bioactifs. Cette approche ouvre des perspectives thérapeutiques au-delà des traitements anti-inflammatoires classiques, vers des stratégies ciblant directement les mécanismes de remodelage tissulaire.

Front 8 — 11 articles

>Composés Naturels Anti-Fibrotiques dans les Hépatopathies Métaboliques

Ce front de recherche se concentre principalement sur des approches méthodologiques in vitro et in vivo utilisant des modèles animaux de stéatose hépatique, combinées à des analyses lipidomiques et transcriptomiques. Les études explorent les mécanismes moléculaires de composés bioactifs naturels (fucoxanthine, silybine, HSYA, flavonoïdes) dans le contexte des maladies hépatiques métaboliques.

Les résultats récents révèlent que ces composés modulent spécifiquement le métabolisme lipidique en induisant un "switch" métabolique des triglycérides vers les phospholipides, tout en ciblant l'axe cerveau-intestin-foie dans les pathologies MAFLD/NAFLD. La silybine A démontre une capacité unique de reprogrammation lipidique cellule-dépendante, tandis que la fucoxanthine et les flavonoïdes montrent des effets anti-angiogéniques et anti-inflammatoires synergiques.

Ce qui distingue ce front est l'approche intégrative combinant phytothérapie et exercice physique, ainsi que l'identification de mécanismes moléculaires précis de switch métabolique. Cette recherche s'éloigne des approches symptomatiques traditionnelles pour proposer des thérapies ciblant les dysfonctionnements métaboliques fondamentaux, ouvrant des perspectives thérapeutiques personnalisées pour les hépatopathies métaboliques.

Front 9 — 10 articles

>Récepteurs Nucléaires Hépatiques comme Cibles Thérapeutiques Anti-Fibrotiques

Ce front de recherche se concentre sur l'exploitation thérapeutique des récepteurs nucléaires, particulièrement FXR (Farnesoid X Receptor) et LXR (Liver X Receptors), pour traiter la fibrose hépatique et les désordres métaboliques associés. Les approches méthodologiques dominantes incluent le criblage de produits naturels comme ligands sélectifs, l'optimisation structurale de composés bioactifs (rhéine, paeonol), et l'analyse fonctionnelle des hétérodimères RXR pour moduler spécifiquement l'expression génique hépatique.

Les résultats récents révèlent que l'activation ciblée de FXR par des agonistes tissus-spécifiques améliore significativement la fibrose hépatique en régulant le métabolisme des acides biliaires et en réduisant l'inflammation. La rhéine démontre des effets anti-fibrotiques prometteurs via la modulation du microbiote intestinal et la réduction de l'inflammation systémique, malgré ses limitations pharmacocinétiques.

Ce front se distingue par son approche intégrative combinant pharmacologie des récepteurs nucléaires, médecine naturelle, et compréhension des axes intestin-foie-microbiote. L'accent sur la sélectivité tissulaire des ligands représente une avancée majeure pour minimiser les effets secondaires tout en maximisant l'efficacité thérapeutique dans les pathologies hépatiques chroniques.

Front 10 — 4 articles**>Modélisation Cardiomyopathie Arythmogène Fibrose Myocardique**

Ce front de recherche se concentre sur le développement de modèles précliniques avancés pour étudier la cardiomyopathie arythmogène (ACM), caractérisée par le remplacement du myocarde ventriculaire par des dépôts fibro-adipeux. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'utilisation de cellules souches pluripotentes induites humaines (hiPSC), la bio-ingénierie tissulaire pathologique, et les études cliniques génotype-phénotype multicentriques.

Les résultats récents révèlent des corrélations génotype-phénotype plus précises dans l'ACM, avec une meilleure compréhension des mécanismes de remplacement fibro-adipeux du myocarde. L'étude BRAVE démontre l'efficacité potentielle du blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone dans le traitement. Les modèles hiPSC permettent désormais de recréer fidèlement la pathophysiologie de l'ACM in vitro.

Ce front se distingue par son approche translationnelle intégrée, combinant modélisation cellulaire innovante, bio-ingénierie tissulaire et validation clinique génotype-dépendante. L'accent mis sur la reproduction fidèle des processus de fibrose et d'infiltration adipocytaire dans des modèles expérimentaux sophistiqués représente une avancée majeure pour comprendre et traiter cette cardiomyopathie héréditaire complexe.

Front 11 — 4 articles**>Inhibition de l'époxyde hydrolase soluble hépatique**

Ce front explore l'inhibition de l'époxyde hydrolase soluble (sEH) comme stratégie thérapeutique innovante pour les pathologies hépatiques liées au métabolisme lipidique. Les approches méthodologiques combinent l'analyse des voies métaboliques de l'acide arachidonique, l'évaluation d'inhibiteurs pharmacologiques de la sEH, et le criblage de peptides bioactifs naturels dans des modèles murins de stéatose hépatique.

Les résultats récents démontrent que l'inhibition de la sEH préserve les époxy-acides gras anti-inflammatoires produits par le cytochrome P450, réduisant ainsi la fibrose et l'inflammation hépatique dans les maladies alcooliques et non-alcooliques du foie. Le peptide GPETAFLR du lupin montre des propriétés préventives similaires contre la stéatose hépatique non-alcoolique.

Ce front se distingue par son approche ciblée sur une enzyme spécifique du métabolisme lipidique plutôt que sur les voies inflammatoires classiques. Il intègre des stratégies thérapeutiques complémentaires - inhibition pharmacologique et composés bioactifs naturels - pour moduler l'homéostasie des médiateurs lipidiques anti-fibrotiques, ouvrant des perspectives thérapeutiques précises pour les hépatopathies métaboliques.

Front 12 — 3 articles**>Peptides Natriurétiques et Voies cGMP Thérapeutiques**

Ce front de recherche se concentre sur les approches méthodologiques combinant la caractérisation moléculaire des peptides natriurétiques avec l'exploration de leurs voies de signalisation, particulièrement la voie NO-sGC-cGMP. Les chercheurs utilisent des analyses translationnelles pour identifier de nouveaux fragments peptidiques bioactifs et étudient leurs effets pléiotropiques sur différents systèmes organiques.

Les résultats récents révèlent que l'ANP31-67 émerge comme un facteur thérapeutique prometteur pour les maladies cardiovasculaires, distinct du peptide classique ANP99-126. La recherche démontre que ces peptides exercent des effets pléiotropiques dépassant la simple régulation cardiovasculaire, s'étendant aux fonctions du système nerveux central et à l'homéostasie générale.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative reliant la fonction endocrine cardiaque aux applications thérapeutiques multi-systémiques. Contrairement aux recherches précédentes focalisées sur les effets cardiovasculaires isolés, ce domaine explore les connexions entre signalisation peptidique, voies cGMP et applications thérapeutiques transversales, ouvrant des perspectives pour traiter simultanément les dysfonctions cardiovasculaires, neurologiques et métaboliques par modulation des voies natriurétiques.

Front 13 — 3 articles**>Adipose Tissue Fibrosis and Estrogen-Mediated Pathophysiology**

Ce front de recherche combine des approches méthodologiques diversifiées incluant l'analyse de mécanismes moléculaires, la modélisation physiopathologique et les revues narratives systématiques. Les chercheurs explorent particulièrement les voies de signalisation hormonale, l'inflammation chronique et les processus fibrotiques dans les troubles du tissu adipeux.

Les résultats récents révèlent des connexions critiques entre déséquilibres hormonaux (notamment œstrogéniques), dysfonction lymphatique et accumulation pathologique de graisse. Le rôle de la ménopause comme tournant critique dans le lipœdème émerge, avec identification de mécanismes intracrines œstrogéniques spécifiques. Les études soulignent la résistance caractéristique de ces conditions aux interventions traditionnelles et établissent des liens entre inflammation, fibrose et dysfonction adipogénique.

Ce front se distingue par son approche translationnelle intégrant endocrinologie, médecine vasculaire et recherche fondamentale sur l'adipogenèse. L'accent mis sur des conditions chroniques sous-diagnostiquées (lipœdème, lymphœdème) et leur composante hormonale représente un changement paradigmatique vers une compréhension plus nuancée des dysfonctions du tissu adipeux, ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques ciblant spécifiquement les mécanismes fibrotiques et hormonaux.

Front 14 — 3 articles**>Thérapies combinées anti-fibrotiques via modulation PPAR/TGF- β**

Ce front de recherche se concentre sur les approches thérapeutiques combinées ciblant simultanément les voies PPAR et TGF- β /Smad3 pour traiter la fibrose du tissu adipeux et hépatique dans la stéatohépatite non-alcoolique (NASH). Les méthodologies dominantes utilisent des modèles animaux de NASH induite par régime hyperlipidique, avec évaluation histologique de la fibrose et quantification des marqueurs inflammatoires.

Les résultats clés révèlent que la saroglitazar, un double agoniste PPAR α/γ , démontre une efficacité supérieure aux monothérapies traditionnelles. Les combinaisons thérapeutiques (saroglitazar-resvératrol, quercétine-Capparis spinosa) montrent des effets synergiques significatifs sur la réduction de la fibrose hépatique via l'inhibition de la signalisation TGF- β /Smad3 et la modulation des cytokines inflammatoires.

Ce qui distingue ce front est l'approche intégrative combinant activation PPAR et suppression TGF- β , s'éloignant des stratégies mono-cibles. L'utilisation de composés naturels (quercétine, resvératrol) en combinaison avec des agents pharmacologiques représente une stratégie innovante pour optimiser l'efficacité anti-fibrotique tout en minimisant les effets secondaires potentiels.

Front 15 — 3 articles**>Produits naturels phénoliques contre la fibrose métabolique**

Ce front de recherche explore l'utilisation thérapeutique de composés phénoliques naturels, particulièrement l'acide gallique, pour traiter les complications fibrotiques des maladies métaboliques. Les approches méthodologiques dominantes combinent l'analyse des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires de ces molécules avec l'étude de leurs mécanismes d'action sur des voies spécifiques comme la SUMOylation et les processus athérosclérotiques.

Les résultats récents démontrent que l'acide gallique présente des effets bénéfiques multiples : propriétés antimicrobiennes, antioxydantes, anticancéreuses et anti-inflammatoires documentées depuis des siècles d'usage alimentaire. Dans le contexte cardiovasculaire, il montre un potentiel thérapeutique contre l'athérosclérose en ciblant plusieurs voies pathologiques simultanément, réduisant les risques d'interactions toxiques des traitements conventionnels.

Ce front se distingue par son approche intégrative des produits naturels pour traiter des complications systémiques (néphropathie diabétique, maladies cardiovasculaires athérosclérotiques) plutôt que de cibler uniquement le tissu adipeux. L'accent mis sur les modifications post-traductionnelles comme la SUMOylation révèle une compréhension plus fine des mécanismes moléculaires sous-jacents à la fibrose métabolique.

Front 16 — 2 articles**>Extraits Végétaux Contre Fibrose Adipocytaire Obésité**

Ce front de recherche explore l'utilisation d'extraits de plantes médicinales comme thérapies antifibrotiques ciblant les facteurs de risque cardiométaboliques liés à l'obésité. L'approche méthodologique dominante combine l'analyse des mécanismes moléculaires des composés bioactifs végétaux avec l'identification de cibles thérapeutiques spécifiques dans le tissu adipeux fibrotique.

Les résultats récents révèlent que certains extraits végétaux peuvent moduler les voies PPAR impliquées dans l'adipogenèse et réduire la fibrose du tissu adipeux. Ces composés naturels agissent sur les mécanismes inflammatoires et fibrotiques qui contribuent au développement des maladies cardiovasculaires associées à l'obésité, notamment la maladie coronarienne, l'hypertension et l'insuffisance cardiaque.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative combinant pharmacologie traditionnelle et médecine moderne, en se concentrant spécifiquement sur les extraits végétaux comme alternative thérapeutique aux traitements antifibrotiques synthétiques. Cette recherche ouvre des perspectives prometteuses pour développer des interventions naturelles ciblant simultanément la fibrose adipocytaire et les complications cardiométaboliques de l'obésité.

Front 17 — 2 articles**>Salvianolic Compounds for Metabolic Tissue Remodeling**

Ce front de recherche explore les applications thérapeutiques des composés salvianoliques, principalement l'acide salvianolique B extrait de **Salvia miltiorrhiza**, dans le traitement de pathologies impliquant un remodelage tissulaire dysfonctionnel. Les approches méthodologiques dominantes combinent l'ethnopharmacologie traditionnelle chinoise avec des études précliniques modernes, analysant les mécanismes moléculaires anti-inflammatoires et antifibrotiques de ces composés.

Les résultats récents démontrent que l'acide salvianolique B présente des effets bénéfiques sur multiple organes (poumons, cœur, reins, intestins) grâce à ses propriétés anti-tumorales et anti-inflammatoires. Dans l'ostéoporose, **Salvia miltiorrhiza** montre un potentiel thérapeutique significatif pour améliorer la qualité de vie des patients. Les chercheurs développent également de nouvelles formes galéniques et voies d'administration pour optimiser la biodisponibilité.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative combinant médecine traditionnelle et recherche pharmaceutique moderne, avec un focus particulier sur le développement de systèmes de délivrance innovants pour ces composés naturels bioactifs dans le traitement de pathologies chroniques impliquant inflammation et fibrose tissulaire.

Front 18 — 2 articles**>Cytokine Regulation of Adipose Lipid Metabolism**

Ce front de recherche explore comment les facteurs de signalisation extracellulaire modulent les enzymes clés du métabolisme lipidique adipocytaire. Les approches méthodologiques combinent des modèles murins d'obésité (ob/ob), des analyses d'expression enzymatique in vivo et in vitro, et l'étude de voies de signalisation autocrine/paracrine.

Les résultats récents révèlent deux mécanismes distincts mais complémentaires : le facteur inhibiteur de migration des macrophages (MIF) diminue l'expression de la lipase hormono-sensible (HSL) via une boucle autocrine, altérant la lipolyse et favorisant l'hypertrophie adipocytaire. Parallèlement, le récepteur PAR2 régule négativement la lipoprotéine lipase (LPL), perturbant l'hydrolyse des triglycérides circulants et contribuant à l'hypertriglycémie.

Ce qui distingue ce front est son focus sur la régulation extracellulaire fine-tuned des enzymes lipidiques adipocytaires, dépassant la vision classique du contrôle hormonal systémique. Cette approche identifie des cibles thérapeutiques potentielles pour traiter simultanément l'obésité et la dyslipidémie en modulant spécifiquement les voies de signalisation locale du tissu adipeux, ouvrant des perspectives pour des interventions plus ciblées.

Front 19 — 2 articles**>Immunomodulation thérapeutique dans la perte musculaire volumétrique**

Ce front de recherche emploie principalement des modèles rongeurs de perte musculaire volumétrique (VML) combinés à des approches d'ingénierie tissulaire et d'analyse des différences biologiques liées au sexe. Les méthodologies intègrent l'évaluation de greffes musculaires bio-ingéniérées et l'analyse comparative des réponses pathobiologiques selon le sexe biologique.

Les résultats récents révèlent que la VML déclenche une réponse immunitaire dysrégulée conduisant systématiquement à la fibrose, compromettant la régénération musculaire native. Les chercheurs identifient des différences significatives dans la pathobiologie terminale et la réponse aux traitements régénératifs selon le sexe biologique. L'ingénierie de greffes musculaires tissulaires émerge comme stratégie prometteuse pour moduler à la fois la réponse immunitaire et fibrotique.

Ce front se distingue par son approche intégrative combinant l'immunomodulation, l'anti-fibrose et l'ingénierie tissulaire pour traiter la VML. Contrairement aux approches traditionnelles focalisées sur la régénération musculaire seule, cette recherche cible spécifiquement la cascade inflammatoire-fibrotique comme point d'intervention thérapeutique, tout en considérant les variables biologiques liées au sexe dans l'efficacité des traitements régénératifs.

AXE 4 – BIOMARQUEURS ET PHÉNOTYPAGE CLINIQUE

1428 articles · 11 fronts · 204047 connexions

Front 1 — 511 articles**>Imagerie Non-Invasive de la Fibrose Hépatique Métabolique**

Ce front de recherche se concentre sur le développement de biomarqueurs non-invasifs et de techniques d'imagerie avancées pour diagnostiquer et surveiller les maladies hépatiques associées aux dysfonctions métaboliques, particulièrement la MAFLD (Metabolic Associated Fatty Liver Disease) et la NASH.

Les approches méthodologiques dominantes incluent le profilage protéomique plasmatique, l'élastographie hépatique, et le développement de panels de biomarqueurs sériques combinés à l'imagerie multiparamétrique. Les chercheurs explorent également l'intelligence artificielle pour intégrer ces données multimodales.

Les résultats clés révèlent une redéfinition consensuelle de la NAFLD vers la MAFLD, une prévalence alarmante de 38% globalement, et l'identification de nouvelles protéines plasmatiques diagnostiques. L'élastographie émerge comme alternative prometteuse à la biopsie pour évaluer la fibrose hépatique.

Ce front se distingue par son approche systémique, reconnaissant la MAFLD comme maladie multi-organes plutôt que pathologie hépatique isolée. L'accent mis sur les biomarqueurs non-invasifs répond à un besoin clinique urgent face à l'épidémie croissante de cette maladie métabolique, permettant un diagnostic précoce et un suivi longitudinal sans recours systématique à la biopsie invasive.

Front 2 — 401 articles**>Diagnostic Non-Invasif de la Fibrose Hépatique Métabolique**

Ce front de recherche se concentre sur le développement d'outils diagnostiques non-invasifs pour évaluer la fibrose hépatique dans la steatose hépatique associée aux dysfonctions métaboliques (MASLD/NAFLD). Les approches méthodologiques dominantes incluent l'élastographie hépatique, les biomarqueurs sériques, et l'imagerie avancée pour remplacer la biopsie hépatique invasive dans l'évaluation de la progression fibrotique.

Les résultats récents montrent l'efficacité des agonistes GLP-1 comme le semaglutide dans le traitement de la NASH avec cirrhose, et l'établissement de nouvelles guidelines cliniques pour la prise en charge standardisée. Les chercheurs ont également identifié des biomarqueurs spécifiques permettant de stratifier les patients selon leur risque de progression vers la cirrhose.

Ce qui distingue ce front est l'intégration multidisciplinaire entre hépatologie, endocrinologie et diabétologie, reflétant la reconnaissance que la MASLD est une manifestation hépatique du syndrome métabolique. L'accent mis sur les méthodes diagnostiques non-invasives répond à un besoin clinique urgent de surveillance de millions de patients à risque, dépassant les capacités limitées de la biopsie hépatique.

Front 3 — 365 articles**>Imagerie Non-Invasive de la Fibrose Hépatique Métabolique**

Ce front de recherche se concentre sur le développement d'approches diagnostiques non-invasives pour la stéatose hépatique non-alcoolique (NAFLD) et ses complications fibrotiques. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'élastographie hépatique, les biomarqueurs sériques de fibrose, et l'imagerie multimodale combinant échographie, IRM et tomodensitométrie pour quantifier la stéatose et la fibrose sans recours systématique à la biopsie.

Les résultats récents révèlent que la NAFLD affecte désormais 30% de la population adulte dans certaines régions, avec une progression attendue dramatique d'ici 2030. Les chercheurs ont identifié des biomarqueurs fiables pour stratifier les patients selon le risque de progression fibrotique, tout en reconnaissant les limitations des méthodes actuelles concernant la quantification précise de la stéatose.

Ce front se distingue par son approche systémique de la NAFLD, reconnaissant ses implications cardiovasculaires et métaboliques au-delà des complications hépatiques. L'accent mis sur les disparités de genre et le développement de guidelines cliniques standardisées témoigne d'une maturation du domaine vers une prise en charge personnalisée et evidence-based.

Front 4 — 39 articles**>Imagerie quantitative de la fibrose tissulaire**

Ce front de recherche développe des méthodes d'imagerie avancées pour caractériser la matrice extracellulaire et la fibrose dans différents tissus pathologiques. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'IRM quantitative avec spectroscopie, l'élastographie pour mesurer la rigidité tissulaire, et l'imagerie multiparamétrique combinant contraste, texture et biomarqueurs mécaniques.

Les résultats récents montrent que la rigidité matricielle influence directement la progression tumorale et la réponse thérapeutique, particulièrement dans les cancers pancréatiques et mammaires. L'imagerie quantitative du muscle squelettique révèle des patterns spécifiques de dégénérescence dans les myopathies, tandis que la caractérisation de la stéatose pancréatique émerge comme biomarqueur précoce du syndrome métabolique.

Ce front se distingue par son approche translationnelle, appliquant les mêmes principes d'imagerie quantitative à des pathologies diverses (cancer, myopathies, maladies métaboliques) pour comprendre les mécanismes communs de remodelage matriciel. L'accent est mis sur la standardisation des mesures de "qualité tissulaire" plutôt que sur la simple morphologie, ouvrant la voie à une médecine personnalisée basée sur les propriétés biomécaniques des tissus.

Front 5 — 22 articles

>Axe Intestin-Foie et Biomarqueurs dans la Stéatose Hépatique

Ce front de recherche se concentre sur les interactions complexes entre microbiote intestinal et pathologies hépatiques, particulièrement la NAFLD/MASLD. Les approches méthodologiques dominantes combinent l'analyse multi-omiques du microbiome, la caractérisation des métabolites microbiens, et l'identification de biomarqueurs pour le diagnostic précoce et le pronostic. Les chercheurs utilisent des analyses de réseau pharmacologique intégrées et des études d'intervention nutritionnelle ciblant spécifiquement l'axe intestin-foie.

Les résultats récents révèlent que la dysbiose microbienne influence directement la progression de la stéatose vers la fibrose hépatique, même chez les patients non-obèses. L'identification de métabolites microbiens comme biomarqueurs pronostiques émerge comme une approche prometteuse. Les interventions probiotiques montrent des effets bénéfiques sur la perméabilité intestinale et l'inflammation hépatique.

Ce qui distingue ce front est son approche systémique intégrant microbiote, métabolites et réponse inflammatoire dans une perspective thérapeutique personnalisée. L'accent sur les "crosstalk" multi-organes et le développement d'aliments fonctionnels préventifs représentent une évolution vers des stratégies préventives basées sur la modulation microbienne plutôt que sur les seules approches pharmacologiques traditionnelles.

Front 6 — 13 articles

>Pratiques cliniques et perceptions santé en médecine générale

Cette collection d'articles ne représente pas un front de recherche cohérent mais plutôt un ensemble hétérogène d'études observationnelles en soins primaires. Les approches méthodologiques dominantes sont des études transversales descriptives basées sur des questionnaires, menées principalement en Arabie Saoudite, explorant les connaissances, attitudes et pratiques (KAP) des populations sur diverses conditions médicales.

Les résultats récents documentent des lacunes importantes dans la sensibilisation du public concernant diverses pathologies (vitamine D, antidépresseurs, cryptorchidie), des pratiques à risque (auto-nettoyage auriculaire), et évaluent la qualité de vie dans des populations spécifiques. Une seule étude (#10) aborde l'élastographie thyroïdienne comme outil diagnostique, représentant l'unique lien avec les biomarqueurs d'imagerie mentionnés dans la requête.

Ce qui distingue ce "front" est son caractère géographiquement circonscrit (région du Golfe) et son focus sur la médecine familiale/soins primaires plutôt que sur la recherche biomédicale avancée. Il s'agit davantage d'un ensemble d'études épidémiologiques locales que d'un véritable front de recherche technologique sur les biomarqueurs ou l'imagerie métabolique.

Front 7 — 7 articles

>Imagerie Non-Invasive des Complications Métaboliques Gastro-Hépatiques

Ce front de recherche développe des approches diagnostiques intégrées combinant l'élastographie hépatique et l'imagerie métabolique pour évaluer les complications fibrotiques chez les patients obèses avec maladies gastro-intestinales. Les méthodologies dominantes incluent l'utilisation de l'élastographie pour mesurer la rigidité hépatique, l'évaluation non-invasive de la stéatose dans le contexte du syndrome métabolique, et l'élaboration de guidelines cliniques pour la prise en charge de l'obésité dans les pathologies digestives.

Les résultats récents montrent que jusqu'à 70% des patients avec maladie de Crohn développent encore des sténoses fibrotiques malgré les biothérapies, et que l'élastographie permet de détecter précocement la stéatose hépatique chez les femmes avec syndrome des ovaires polykystiques. Les nouvelles guidelines ESPEN/UEG établissent pour la première fois des recommandations evidence-based pour la gestion de l'obésité concomitante aux maladies digestives.

Ce qui distingue ce front est son approche multidisciplinaire intégrant gastro-entérologie, hépatologie et endocrinologie, avec un focus sur des biomarqueurs d'imagerie non-invasifs pour stratifier le risque métabolique et guider les décisions thérapeutiques, notamment en pré-transplantation hépatique.

Front 8 — 4 articles

>Imagerie Non-Invasive de la Fibrose Adipocytaire

Ce front de recherche développe des technologies d'imagerie avancées pour caractériser la fibrose du tissu adipeux et la microangiopathie diabétique sans recours systématique à la biopsie. Les approches méthodologiques dominantes combinent l'imagerie photoacoustique multiéchelle, l'élastographie ultrasonore, et l'imagerie translucide pour visualiser les changements microvasculaires et structuraux du tissu adipeux in vivo.

Les résultats récents démontrent que l'imagerie photoacoustique peut détecter précocement les altérations microvasculaires diabétiques, tandis que les techniques d'élastographie quantifient efficacement la rigidité tissulaire liée à la fibrose adipocytaire. Ces approches permettent une stratification précise des phénotypes d'obésité et prédisent mieux la réponse aux thérapies anti-diabétiques et à la chirurgie bariatrique.

Ce qui distingue ce front est l'intégration de biomarqueurs d'imagerie non-invasifs pour transformer le diagnostic de la maladie du tissu adipeux liée à l'obésité (OrAD) en médecine de précision. Cette approche révolutionnaire permet un suivi longitudinal des patients et une personnalisation thérapeutique basée sur les sous-phénotypes individuels d'obésité, dépassant les limitations des évaluations cliniques conventionnelles.

Front 9 — 3 articles

>Sphingolipidoses métaboliques : biomarqueurs et imagerie diagnostique

Ce front de recherche combine l'étude des maladies lysosomales sphingolipidiques avec le développement de nouvelles approches diagnostiques non-invasives. Les méthodes dominantes incluent l'imagerie quantitative multimodale (IRM, échographie) pour évaluer l'atteinte hépatosplénique et médullaire, l'identification de biomarqueurs lipidiques circulants (particulièrement HDL cholestérol), et l'analyse des mécanismes cellulaires pathologiques comme la ferroptose autophagie-dépendante.

Les résultats récents révèlent que le HDL cholestérol constitue un biomarqueur prometteur d'activité pathologique dans les sphingolipidoses, particulièrement chez les adultes jeunes et minces présentant une hépatosplénomégalie inexpliquée. L'imagerie quantitative permet désormais une évaluation complète et non-invasive de l'extension de la maladie, réduisant potentiellement le recours aux biopsies. La découverte des liens entre ferroptose et autophagie ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Ce front se distingue par son approche translationnelle intégrant biomarqueurs métaboliques, imagerie avancée et mécanismes cellulaires fondamentaux, visant à améliorer le diagnostic précoce de maladies lysosomales souvent sous-diagnostiquées mais traitables.

Front 10 — 2 articles

>Vésicules Extracellulaires comme Biomarqueurs NAFLD

Ce front de recherche se concentre sur l'exploitation des vésicules extracellulaires (EVs) pour développer des biomarqueurs non-invasifs de la stéatose hépatique non-alcoolique (NAFLD). L'approche méthodologique dominante repose sur l'identification et la caractérisation systématique des protéines de surface des EVs circulantes, utilisant des stratégies protéomiques avancées pour découvrir des signatures moléculaires spécifiques à la NAFLD.

Les résultats récents démontrent que les EVs représentent des candidats biomarqueurs prometteurs, offrant une alternative non-invasive aux biopsies hépatiques traditionnelles pour le diagnostic et le pronostic de la NAFLD. Cette approche tire parti de la capacité des EVs à refléter l'état physiopathologique du foie et à circuler dans le sang, permettant un échantillonnage facilité.

Ce qui distingue ce front est son focus spécifique sur les protéines de surface des EVs plutôt que sur leur contenu intérieur, et son approche stratégique comprehensive pour valider ces biomarqueurs dans le contexte de l'épidémie mondiale croissante de NAFLD, répondant à un besoin clinique urgent de diagnostic précoce et non-invasif.

Front 11 — 2 articles**>Biomarqueurs sériques dans l'hépatopathie chronique virale**

Ce front de recherche se concentre sur l'identification et la caractérisation de biomarqueurs circulants pour évaluer la sévérité des lésions hépatiques dans l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC). Les approches méthodologiques dominantes combinent l'analyse de protéines inflammatoires comme la chémerine et le profilage lipidique détaillé, particulièrement des triglycérides, avec une stratification par sexe et génotype viral.

Les résultats récents révèlent que la chémerine constitue un biomarqueur prometteur corrélant avec l'inflammation hépatique et la progression de la maladie chez les patients VHC. Parallèlement, des modifications sex-spécifiques du métabolisme lipidique ont été identifiées, avec une diminution des triglycérides observée uniquement chez les hommes cirrhotiques et infectés par le génotype 3.

Ce qui distingue ce front est l'intégration de la dimension sexuelle dans l'analyse des biomarqueurs hépatiques, révélant un dimorphisme métabolique jusqu'alors sous-estimé. Cette approche personnalisée pourrait améliorer le monitoring non-invasif de la fibrose hépatique et orienter vers des stratégies thérapeutiques adaptées au sexe et au profil métabolique des patients.

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