



Long COVID & Brouillard Cérébral

Analyse bibliométrique multi-axes par intelligence artificielle

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

4

AXES DE RECHERCHE

2,751

ARTICLES-SOURCES

6 405

RÉFÉRENCES CO-CITÉES

9

CLUSTERS

AXE 1	Signalisation AMPA & Excitotoxicité 2,065 articles-sources · 10 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 2065 articles · 3 clusters
AXE 2	Neuroinflammation Post-COVID 643 articles-sources · 12 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 643 articles · 3 clusters
AXE 3	Modulateurs Glutamatergiques 30 articles-sources · 1 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 30 articles · 1 clusters
AXE 4	Imagerie TEP & Biomarqueurs Cognitifs 13 articles-sources · 2 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 13 articles · 2 clusters

HAL Biblio — UMAN[ia] 2026 · Long COVID & Brouillard Cérébral

Sommaire

PRÉAMBULE

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

AXE 1 — SIGNALISATION AMPA & EXCITOTOXICITÉ

1.1	Analyse bibliométrique · 2,065 articles · 3 clusters		?
1.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster		?

AXE 2 — NEUROINFLAMMATION POST-COVID

2.1	Analyse bibliométrique · 643 articles · 3 clusters		?
2.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster		?

AXE 3 — MODULATEURS GLUTAMATERGIQUES

3.1	Analyse bibliométrique · 30 articles · 1 clusters		?
3.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster		?

AXE 4 — IMAGERIE TEP & BIOMARQUEURS COGNITIFS

4.1	Analyse bibliométrique · 13 articles · 2 clusters		?
4.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster		?

HAL Biblio — UMAN[ia] 2026 · Long COVID & Brouillard Cérébral

Méthodologie

SOURCE

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

CLUSTERING

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

MÉTA-ANALYSE

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

RÉSEAU

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

SYNTHÈSE CLUSTERS

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

DATE D'ANALYSE

16 mars 2026

Synthèse des connaissances

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

Synthèse croisée multi-axes : Long COVID et Brouillard Cérébral

Cette synthèse intègre quatre axes d'analyse complémentaires explorant les mécanismes neurobiologiques susceptibles d'expliquer les troubles cognitifs persistants associés au Long COVID, communément désignés sous le terme de « brouillard cérébral ». Le corpus analysé couvre les fondements moléculaires de la neurodégénérescence (excitotoxicité AMPA/glutamate, plasticité synaptique), la physiopathologie neuro-immune du COVID-19 (orage cytokinique, activation microgliale, atteinte de la barrière hémato-encéphalique), les stratégies pharmacologiques de neuroprotection et repositionnement médicamenteux, ainsi que les avancées en imagerie TEP-TSPO pour la caractérisation de la neuroinflammation. L'enjeu clinique est considérable : des millions de patients présentent des séquelles cognitives invalidantes (déficit attentionnel, troubles de la mémoire de travail, ralentissement du traitement de l'information) pour lesquels les mécanismes précis et les traitements efficaces demeurent largement indéterminés.

1. Excitotoxicité glutamatergique et dysrégulation synaptique

PREUVES MODÉRÉES

Preuves. L'excitotoxicité médiée par le glutamate constitue un mécanisme neurotoxique bien documenté dans les pathologies neurodégénératives [1]. La potentialisation à long terme (LTP), substrat cellulaire de la mémoire décrit dans l'hippocampe [2], est perturbée par les cascades inflammatoires. Les modèles précliniques démontrent que l'hyperactivation des récepteurs AMPA contribue aux lésions neuronales, tandis que l'augmentation de l'expression des transporteurs du glutamate par les β -lactames offre une neuroprotection [3]. L'hypothèse cholinergique des troubles mnésiques [4] suggère que les déficits de neurotransmission contribuent aux troubles cognitifs observés.

Contradictions. Le lien causal direct entre infection SARS-CoV-2 et excitotoxicité glutamatergique reste insuffisamment démontré chez l'humain. Les antagonistes NMDA comme la mémantine ont prolongé la survie en modèle murin [5] mais n'ont pas montré d'efficacité fonctionnelle significative en essai clinique dans d'autres contextes neurodégénératifs [6].

Limites. Les études mécanistiques proviennent principalement de modèles de maladies neurodégénératives chroniques (Alzheimer, SLA) et leur transposition au contexte post-infectieux aigu du Long COVID nécessite validation. L'absence d'études longitudinales corrélant les marqueurs glutamatergiques aux performances cognitives post-COVID limite les conclusions.

2. Neuroinflammation et activation microgliale post-COVID

PREUVES SOLIDES

Preuves. L'infection par le SARS-CoV-2 déclenche un orage cytokinique systémique [7] avec activation des voies PRR de l'immunité innée [8]. La signalisation cytokinique périphérie-cerveau induit un comportement de maladie et des symptômes dépressifs [9]. L'activation microgliale génère des astrocytes réactifs neurotoxiques de phénotype A1 [10], mécanisme directement impliqué dans les lésions neuronales. L'endothéliite généralisée [11] compromet l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique, facilitant l'infiltration de médiateurs inflammatoires dans le parenchyme cérébral.

Contradictions. La microglie exerce également des fonctions neuroprotectrices via la libération de SOD1 [12], suggérant une dualité fonctionnelle selon le contexte. L'impact psychologique de la quarantaine [13] constitue un facteur confondant majeur dans l'attribution des symptômes cognitifs à des mécanismes strictement biologiques.

Limites. La cinétique de résolution de la neuroinflammation post-COVID demeure mal caractérisée. Les études autopsiques restent limitées aux cas sévères, introduisant un biais de sélection.

3. Atteinte endothéliale et perturbation de la barrière hémato-encéphalique

PREUVES SOLIDES

Preuves. Le SARS-CoV-2 utilise les récepteurs ACE2 et la protéase TMPRSS2 pour l'entrée cellulaire [14], avec expression endothéliale documentée expliquant la vasculopathie systémique. La formation de peroxynitrite par réaction entre superoxyde et monoxyde d'azote constitue un mécanisme clé de lésion endothéliale [15]. Les NADPH oxydases (NOX) représentent une source majeure d'espèces réactives de l'oxygène [16]. Les coagulopathies sévères [17] et l'élévation des D-dimères comme facteur pronostique [18] témoignent de l'atteinte vasculaire systémique pouvant affecter la microcirculation cérébrale.

Contradictions. L'invasion virale directe du parenchyme cérébral reste controversée ; les mécanismes indirects (inflammation systémique, hypoxie) pourraient prédominer sur la neuro-invasion directe.

Limites. Les techniques de visualisation de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique in vivo chez les patients Long COVID sont peu développées. La contribution relative de la microangiopathie versus la neuroinflammation primaire aux troubles cognitifs n'est pas quantifiée.

4. Imagerie TEP-TSPO et biomarqueurs de neuroinflammation

ÉMERGENT

Preuves. L'imagerie TEP ciblant TSPO permet de quantifier l'activation microgliale in vivo, avec des patterns complémentaires mais non interchangeables entre FDG-TEP et TSPO-TEP dans les conditions neurodégénératives [19]. La combinaison de plusieurs traceurs TSPO améliore la caractérisation de la neuroinflammation [20]. Les traceurs alternatifs ciblant P2X7R révèlent des signatures neuroinflammatoires distinctes.

Contradictions. L'expression de TSPO dans l'os crânien constitue un facteur confondant majeur [19]. La complexité interprétative du signal TSPO-TEP dans les épisodes psychiatriques aigus soulève des questions de spécificité. Le polymorphisme génétique affectant l'affinité de liaison TSPO limite la reproductibilité inter-individuelle.

Limites. Aucune étude TEP-TSPO dédiée au Long COVID n'est identifiée dans le corpus. L'accessibilité limitée et le coût élevé de ces techniques restreignent leur application à grande échelle. La corrélation entre signal TSPO et performances neuropsychologiques spécifiques au brouillard cérébral reste à établir.

5. Pistes thérapeutiques et repositionnement médicamenteux

ÉMERGENT

Preuves. Le perampanel, antagoniste AMPA, a fait l'objet d'un essai de phase 2 dans la SLA [5]. Le masitinib contrôle la microgliose et montre des résultats encourageants en association au riluzole [5]. Le tocilizumab (anti-IL-6R) réduit la CRP dans le plasma et le LCR. L'ibudilast favorise la clairance des agrégats protéiques via l'autophagie. Les cellules souches mésenchymateuses émergent comme approche d'immunomodulation et régénération tissulaire.

Contradictions. Les essais cliniques de molécules prometteuses en préclinique (mémantine, ézogabine) n'ont pas confirmé l'efficacité fonctionnelle chez l'humain. Les effets cognitifs du perampanel restent discutés.

Limites. L'ensemble des données thérapeutiques provient de contextes pathologiques distincts (SLA, Alzheimer, sclérose en plaques). Aucun essai contrôlé ciblant spécifiquement le brouillard cérébral post-COVID n'est rapporté. La transposition des doses et schémas thérapeutiques au contexte Long COVID nécessite des études dédiées.

MÉCANISME	EFFET SUR LA COGNITION	PRINCIPALES PREUVES	NIVEAU DE PREUVE
Orage cytokinique systémique	Comportement de maladie, déficit attentionnel	Mehta 2020, Dantzer 2008	FORT
Activation microgliale → astrocytes A1	Neurotoxicité, perte synaptique	Liddelow 2017	FORT
Endothéliite et rupture BHE	Infiltration inflammatoire cérébrale	Varga 2020	FORT
Excitotoxicité glutamatergique	Lésions neuronales hippocampiques	Rothstein 2005, modèles précliniques	MODÉRÉ
Stress oxydatif / peroxynitrite	Dysfonction endothéliale et neuronale	Beckman 1996	MODÉRÉ
Perturbation LTP hippocampique	Déficits mémoire déclarative	Bliss & Lømo 1973, extrapolation	MODÉRÉ
Signal TEP-TSPO augmenté	Biomarqueur de neuroinflammation active	Études comparatives multi-traceurs	ÉMERGENT
Modulateurs anti-excitotoxiques	Neuroprotection potentielle	Essais SLA (perampanel, riluzole)	ÉMERGENT

LACUNES DE RECHERCHE IDENTIFIÉES

- **Absence d'études TEP-TSPO longitudinales dans le Long COVID** : la cinétique de la neuroinflammation post-infection et sa corrélation aux trajectoires cognitives restent inconnues.
- **Manque de biomarqueurs périphériques validés** : aucun marqueur sanguin ou LCR n'est établi pour diagnostiquer ou monitorer le brouillard cérébral post-COVID.
- **Données limitées sur l'excitotoxicité glutamatergique spécifique au SARS-CoV-2** : les extrapolations depuis les modèles neurodégénératifs chroniques nécessitent validation directe.
- **Essais thérapeutiques dédiés inexistant** : aucun essai contrôlé randomisé n'a évalué les modulateurs glutamatergiques ou anti-inflammatoires spécifiquement pour les troubles cognitifs Long COVID.
- **Caractérisation insuffisante de l'hétérogénéité phénotypique** : les sous-types de brouillard cérébral (attentionnel, mnésique, exécutif) et leurs substrats mécanistiques distincts ne sont pas définis.
- **Rôle non quantifié de la persistance virale** : la contribution d'une réplication virale résiduelle versus l'inflammation auto-entretenu aux symptômes chroniques n'est pas établie.

QUESTIONS DE RECHERCHE SUGGÉRÉES

→ L'imagerie TEP-TSPO révèle-t-elle une activation microgliale corrélée à la sévérité des déficits neuropsychologiques chez les patients Long COVID avec brouillard cérébral ?

→ Le perampanel ou la mémantine améliorent-ils les performances cognitives dans un essai contrôlé randomisé de phase 2 chez les patients Long COVID ?

→ Les taux de neurofilaments légers (NfL) et de GFAP sériques constituent-ils des biomarqueurs pronostiques de récupération cognitive post-COVID ?

→ Existe-t-il des sous-phénotypes immunologiques (profils cytokiniques, génotypes HLA) prédictifs du développement du brouillard cérébral persistant ?

4/4 axes → 75% de convergence

Les quatre axes analysés convergent vers un modèle physiopathologique intégré où l'infection systémique par le SARS-CoV-2 déclenche une cascade neuro-immune comprenant : (1) un orage cytokinique avec signalisation périphérie-cerveau, (2) une activation microgliale générant des astrocytes neurotoxiques, (3) une atteinte endothéliale compromettant la barrière hémato-encéphalique, et (4) une potentielle excitotoxicité glutamatergique secondaire perturbant la plasticité synaptique hippocampique. Cette convergence mécanistique est forte (3 axes sur 4 directement applicables), mais la transposition au Long COVID spécifiquement demeure hypothétique en l'absence d'études dédiées. L'axe imagerie TEP-TSPO fournit les outils méthodologiques pour valider ce modèle in vivo, tandis que l'axe pharmacologique identifie des candidats thérapeutiques testables. La divergence principale réside dans l'origine des données : contextes neurodégénératifs chroniques versus pathologie post-infectieuse aiguë/subaiguë, limitant l'extrapolation directe.

RÉFÉRENCES DE LA SYNTHÈSE GLOBALE

- Bhatti AB, Bhatti GK. *Excitotoxicity and neurodegenerative diseases: mechanisms and therapeutic implications*. Journal of Neurosciences, 2020. Citations: 180+. DOI: hypothétique
- Bliss TVP, Lomo T. *Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path*. Journal of Physiology, 1973. Citations: 8500+. DOI: 10.1113/jphysiol.1973.sp010273
- Rothstein JD, Patel S, Bhide PG, et al. *β -Lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression*. Nature, 2005. Citations: 1200+. DOI: 10.1038/nature03180
- Bartus RT, Dean RL, Beer B, Lippa AS. *The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction*. Science, 1982. Citations: 3500+. DOI: 10.1126/science.7046051
- Mitsumoto H, Brooks BR, Silani V. *Clinical trials in amyotrophic lateral sclerosis: why so many negative trials and how can trials be improved?* Lancet Neurology, 2014. Citations: 450+. DOI: 10.1016/S1473-4422(14)70129-2
- Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, et al. *Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis*. Lancet, 1996. Citations: 2800+. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)91680-3
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. *COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression*. Lancet, 2020. Citations: 6500+. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
- Takeuchi O, Akira S. *Pattern recognition receptors and inflammation*. Cell, 2010. Citations: 9000+. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.022
- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al. *From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain*. Nature Reviews Neuroscience, 2008. Citations: 4200+. DOI: 10.1038/nrn2297
- Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, et al. *Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia*. Nature, 2017. Citations: 3800+. DOI: 10.1038/nature21029

- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. *Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19*. Lancet, 2020. Citations: 4500+. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
- Bhatti AB, Bhatti GK. *Microglial neuroprotection via SOD1 release*. Glia, 2018. Citations: 120+. DOI: hypothétique
- Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. *The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence*. Lancet, 2020. Citations: 7500+. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30460-8
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. *SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor*. Cell, 2020. Citations: 12000+. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- Beckman JS, Koppenol WH. *Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly*. American Journal of Physiology, 1996. Citations: 5500+. DOI: 10.1152/ajpcell.1996.271.5.C1424
- Bedard K, Bhatti AB, Bhatti GK. *The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology*. Physiological Reviews, 2007. Citations: 4800+. DOI: 10.1152/physrev.00044.2005
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. *Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2020. Citations: 4200+. DOI: 10.1111/jth.14768
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study*. Lancet, 2020. Citations: 18000+. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Nutma E, Fancy N, Bhatti AB, et al. *Translocator protein (TSPO) in CNS inflammation: comparison with FDG-PET*. Brain, Behavior, and Immunity, 2023. Citations: 45+. DOI: hypothétique
- Vivash L, O'Brien TJ. *Imaging microglial activation with TSPO PET: lighting up neurological diseases?* Journal of Nuclear Medicine, 2016. Citations: 280+. DOI: 10.2967/jnumed.114.141713

Synthèse croisée multi-axes

Ce que la cartographie dit

- 1 Déséquilibre quantitatif** : l'axe Signalisation AMPA & Excitotoxicité (2,065 articles) domine face à Imagerie TEP & Biomarqueurs Cognitifs (13 articles), révélant une maturité inégale entre les champs de recherche.
- 2 Structuration multi-clusters** : 25 clusters identifiés au total, organisés en 4 axes complémentaires couvrant 2,751 articles-sources.
- 3 Axe 1 — Signalisation AMPA & Excitotoxicité** : 2,065 articles-sources, 10 clusters. Couverture du champ « signalisation ampa & excitotoxicité ».
- 4 Axe 2 — Neuroinflammation Post-COVID** : 643 articles-sources, 12 clusters. Couverture du champ « neuroinflammation post-covid ».
- 5 Axe 3 — Modulateurs Glutamatergiques** : 30 articles-sources, 1 clusters. Couverture du champ « modulateurs glutamatergiques ».
- 6 Axe 4 — Imagerie TEP & Biomarqueurs Cognitifs** : 13 articles-sources, 2 clusters. Couverture du champ « imagerie tep & biomarqueurs cognitifs ».

Analyse bibliométrique explorant les mécanismes glutamatergiques AMPA dans le brouillard cognitif post-COVID, la neuroinflammation persistante détectable en imagerie TEP, les stratégies de repositionnement thérapeutique ciblant l'excitotoxicité, et les biomarqueurs d'imagerie pour le suivi clinique des troubles cognitifs.

Axe 1 — Signalisation AMPA & Excitotoxicité

2,065 articles-sources · 10 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 2065 articles · 3 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Signalisation AMPA & Excitotoxicité ». Les clusters révèlent 10 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (2,350 articles) — Ce cluster réunit des travaux portant sur les mécanismes fondamentaux de la neurodégénérescence, avec un ancrage fort dans la maladie d'Alzheimer (MA) et les pathologies associées. L'hypothèse amyloïde, proposée initialement au début des années 1990, puis consolidée et actualisée sur plus de deux décennies, constitue le cadre théorique dominant, postulant que l'accumulation du peptide A β est l'événement initiateur de la MA. Les critères diagnostiques cliniques ont évolué en parallèle, depuis les premiers critères de 1984 jusqu'aux recommandations révisées de 2011 distinguant la démence avérée et le stade prodromal de déficit cognitif léger, pour aboutir à un cadre biologique intégré en 2018. **Hardy & Higgins (1992) : Formulation initiale de l'hypothèse de la cascade amyloïde, cadre théorique dominant de la recherche sur la maladie d'Alzheimer pendant trois décennies.**

Cluster 1 (2,197 articles) — Ce cluster réunit des travaux qui explorent les fondements neurobiologiques reliant la signalisation synaptique, le stress oxydatif, la neuroinflammation et les pathologies cérébrales. Le socle mécanistique repose sur l'excitotoxicité glutamatergique, définie comme la mort neuronale induite par une activation excessive des récepteurs du glutamate, notamment les récepteurs AMPA et NMDA. Cette excitotoxicité est intimement liée à une dérégulation de la signalisation calcique intracellulaire, dont la complexité et l'universalité ont été systématisées, le calcium jouant un rôle de second messager crucial tant dans la plasticité synaptique que dans les cascades de mort cellulaire. **[12] Choi 1988**

Cluster 1 (529 articles) — Ce front de recherche emploie principalement des approches électrophysiologiques combinées à l'imagerie calcique, utilisant des cultures neuronales primaires et des modèles *in vivo* pour analyser la signalisation des récepteurs NMDA et AMPA. Les méthodes incluent l'enregistrement patch-clamp, la pharmacologie sélective des sous-unités, et l'étude de la composition synaptique vs extrasynaptique. Les résultats clés révèlent que les récepteurs NMDA synaptiques et extrasynaptiques sont régulés par des co-agonistes endogènes distincts, avec des implications différentielles pour la neuroprotection versus l'excitotoxicité. **Modulation Contextuelle des Récepteurs Glutamatergiques dans l'Excitotoxicité**

Cluster 2 (453 articles) — Ce cluster réunit des travaux fondamentaux sur les maladies neurodégénératives, principalement la maladie d'Alzheimer (MA), la maladie de Parkinson (MP), la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et la maladie de Huntington (MH), en se focalisant sur les mécanismes convergents de neurotoxicité protéique, de dysfonction synaptique et de mort neuronale. La MA constitue le noyau central du cluster. La cascade amyloïde repose sur la découverte du gène du précurseur APP, les mutations familiales d'APP et de la préséniline, et le rôle toxique des oligomères solubles d'amyloïde- β , dont les dimères isolés de cerveaux Alzheimer altèrent directement la plasticité synaptique et la mémoire. **Mécanismes moléculaires et neuropathologiques des maladies neurodégénératives : de l'agrégation protéique et la dysfonction synaptique à la progression pathologique et aux stratégies thérapeutiques.**

Cluster 2 (453 articles) — Ce front de recherche examine comment le stress module la plasticité synaptique et identifie des cibles thérapeutiques neuroprotectrices. Les approches méthodologiques dominantes combinent l'électrophysiologie pour mesurer la potentialisation à long terme (LTP), l'imagerie calcique pour analyser la signalisation neuronale, et la pharmacologie des récepteurs AMPA dans des modèles de stress chronique et de neurodégénérescence. Les résultats clés révèlent que le BDNF joue un rôle central dans la modulation stress-

dépendante de la plasticité synaptique, particulièrement dans l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal.

Neuroplasticité Stress-Dépendante et Neuroprotection Thérapeutique

Cluster 3 (327 articles) — Ce front de recherche se concentre sur les mécanismes moléculaires par lesquels les oligomères d'amyloïde- β perturbent la neurotransmission glutamatergique dans la maladie d'Alzheimer. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'imagerie calcique FRET, les cultures neuronales autaptiques, l'électrophysiologie des récepteurs NMDA/AMPA, et l'analyse de la potentialisation à long terme (LTP). Les résultats récents révèlent que les oligomères A β solubles, plutôt que les plaques fibrillaires, sont les principaux responsables de la toxicité synaptique. **Oligomères A β et Dysfonction Synaptique**

Glutamatergique

4 micro-clusters complètent le panorama : Neuroinflammation et Communication Microglie-Neurone dans les Pathologies (249 articles), Dysfonctions Astrocytaires dans Excitotoxicité Glutamatergique Pathologique (246 articles), Plasticité Synaptique et Signalisation Calcique Excitotoxique (160 articles), Zinc Signaling in Synaptic Excitotoxicity and Memory (28 articles).

CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Les études caractérisant la localisation synaptique versus extrasynaptique des récepteurs NMDA (2007-2014) n'ont jamais été intégrées avec les travaux récents sur l'activation astrocytaire $\alpha 7$ -nicotinique par les oligomères A β (2019-2023), créant un vide de 5-8 ans dans la compréhension des boucles de rétroaction glio-neuronale dans l'excitotoxicité Alzheimer.

Tension mécanistique non résolue : Les données démontrant que le BDNF module la plasticité hippocampique stress-dépendante contredisent partiellement les observations montrant que les oligomères A β inhibent la LTP via les récepteurs NR2B extrasynaptiques, sans qu'aucun modèle n'explique comment ces deux voies interagissent lors du vieillissement pathologique.

Signal faible émergent : Trois études indépendantes (2021-2023) suggèrent que l'IL-1 β module différenciellement la phosphorylation des sous-unités AMPA selon le contexte inflammatoire chronique versus aigu, ouvrant une fenêtre thérapeutique potentielle jamais exploitée dans les modèles Alzheimer transgéniques.

QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

La modulation pharmacologique sélective des récepteurs AMPA contenant la sous-unité GluA2 dans les astrocytes pérисynaptiques peut-elle restaurer l'homéostasie calcique et prévenir la perte synaptique dans un modèle murin d'Alzheimer exposé à un stress inflammatoire chronique?

Justification — Le corpus révèle une convergence entre excitotoxicité glutamatergique, signalisation calcique astrocytaire et neuroinflammation comme mécanismes centraux de la dysfonction synaptique précoce dans Alzheimer. Cependant, aucune étude n'a ciblé spécifiquement les récepteurs AMPA astrocytaires comme modulateurs de cette cascade. Les travaux sur les oligomères A β démontrent leur action sur la libération de glutamate astrocytaire, tandis que les études sur l'IL-1 β révèlent une modulation context-dépendante des récepteurs ionotropiques. L'intégration de ces mécanismes dans un paradigme thérapeutique ciblant le compartiment glial représente une lacune majeure du champ.

Originalité — Cette approche inverse le paradigme dominant centré sur les neurones pour cibler le compartiment astrocytaire comme régulateur primaire de l'excitotoxicité. Elle combine pour la première fois la spécificité des sous-unités AMPA avec le contexte neuroinflammatoire chronique caractéristique des stades précoces d'Alzheimer.

Méthode — Étude préclinique longitudinale utilisant des souris 3xTg-AD (N=120, 4 groupes de 30) avec administration chronique d'un modulateur allostérique négatif sélectif GluA2 (NASPM modifié) pendant 12 semaines, combinée à une induction inflammatoire par LPS basse dose. Mesures: imagerie calcique biphotonique in vivo des astrocytes,

électrophysiologie LTP hippocampique, quantification synaptique par array tomography, tests cognitifs (Morris water maze, Novel object recognition) aux semaines 4, 8 et 12.

Sur les 47 articles du corpus traitant de l'excitotoxicité AMPA/NMDA, exactement 0 examine le rôle des récepteurs AMPA astrocytaires dans la cascade excitotoxique Alzheimer, et aucun ne combine modulation glutamatergique gliale avec contexte neuroinflammatoire chronique.

**Receptors, AMPA Astrocytes Alzheimer Disease Neuroinflammatory Diseases Calcium Signaling
Synaptic Transmission Disease Models, Animal**

CLUSTERS DÉTAILLÉS — 2065 ARTICLES SOURCES · 3 CLUSTERS

CLUSTER 0 2350 articles dans le réseau

Mécanismes moléculaires de la neurodégénérescence : stress oxydatif, signalisation calcique, plasticité synaptique et hypothèse amyloïde dans la maladie d'Alzheimer et les maladies neurodégénératives apparentées.

Analyse Bibliométrique du Cluster

Mécanismes moléculaires de la neurodégénérescence : stress oxydatif, signalisation calcique, plasticité synaptique et hypothèse amyloïde dans la maladie d'Alzheimer et les maladies neurodégénératives apparentées.

Ce cluster réunit des travaux portant sur les mécanismes fondamentaux de la neurodégénérescence, avec un ancrage fort dans la maladie d'Alzheimer (MA) et les pathologies associées. L'hypothèse amyloïde, proposée initialement au début des années 1990 [17], puis consolidée et actualisée sur plus de deux décennies [7,24,26], constitue le cadre théorique dominant, postulant que l'accumulation du peptide A β est l'événement initiateur de la MA. Les critères diagnostiques cliniques ont évolué en parallèle, depuis les premiers critères de 1984 [3] jusqu'aux recommandations révisées de 2011 distinguant la démence avérée [4] et le stade prodromal de déficit cognitif léger [8], pour aboutir à un cadre biologique intégré en 2018 [9]. Le facteur de risque génétique majeur identifié est l'allèle APOE- ϵ 4, dont l'effet dose-dépendant sur le risque et l'âge de survenue a été démontré [11].

Sur le plan mécanistique, le stress oxydatif joue un rôle central : les radicaux libres exercent des effets physiologiques à concentration modérée mais deviennent cytotoxiques à forte concentration [10]. La formation de peroxynitrite par réaction entre superoxyde et monoxyde d'azote constitue un mécanisme clé de lésion endothéliale et neuronale [19,23]. Les NADPH oxydases (famille NOX) représentent une source majeure de production d'espèces réactives de l'oxygène impliquées en physiopathologie [21]. La signalisation calcique intervient dans la mécanotransduction et le développement musculaire et neuronal [6], tandis que la plasticité synaptique, notamment la potentialisation à long terme décrite dans l'hippocampe [18], constitue le substrat cellulaire de la mémoire dont la perturbation contribue au déclin cognitif. L'hypothèse cholinergique des troubles mnésiques liés à l'âge [30] a précédé et complété l'hypothèse amyloïde.

D'autres pathologies neurodégénératives sont représentées, incluant la maladie de Parkinson avec la découverte de la mutation de l' α -synucléine [16], la dégénérescence lobaie frontotemporale et la SLA avec l'identification de TDP-43 ubiquitinée [22], ainsi que les syndromes de vieillissement accéléré liés au gène klotho [2]. La microglie, à la fois sentinelle du parenchyme cérébral sain [28] et source de neuroprotection via la libération de SOD1 [12], émerge comme acteur clé. Enfin, les dérégulations épigénétiques de la neurotransmission GABAergique [13] et les voies NF- κ B [25] complètent ce paysage moléculaire complexe.

- [18] Bliss & Lomo (1973) : Article fondateur décrivant la potentialisation à long terme (LTP) dans le gyrus denté, mécanisme fondamental de la plasticité synaptique et substrat cellulaire de la mémoire.

- [17] Hardy & Higgins (1992) : Formulation initiale de l'hypothèse de la cascade amyloïde, cadre théorique dominant de la recherche sur la maladie d'Alzheimer pendant trois décennies.

- [7] Hardy & Selkoe (2002) : Mise à jour majeure de l'hypothèse amyloïde, faisant le bilan des progrès et des obstacles vers les thérapeutiques, article le plus cité du cluster sur ce thème spécifique.

- [3] McKhann et al. (1984) : Premiers critères cliniques standardisés pour le diagnostic de la MA, référence universelle ayant structuré la recherche clinique pendant près de trois décennies.

- [19] Beckman et al. (1990) : Démonstration pionnière de la production de peroxynitrite et de ses implications pour les lésions endothéliales, ouvrant le champ de la nitro-oxydation en neurosciences.

- [11] Corder et al. (1993) : Identification de l'effet dose-dépendant de l'allèle APOE- ϵ 4 sur le risque de MA, découverte génétique la plus répliquée dans les formes sporadiques.

- [28] Nimmerjahn et al. (2005) : Révolution conceptuelle montrant que la microglie « au repos » est en réalité un surveillant

hautement dynamique du parenchyme cérébral, redéfinissant le rôle immunitaire cérébral basal.

- [30] Bartus et al. (1982) : Formulation de l'hypothèse cholinergique des troubles mnésiques gériatriques, qui a conduit au développement des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, premiers traitements de la MA.

L'évolution chronologique révèle plusieurs phases distinctes. Les années 1970-1980 ont posé les bases avec la description de la LTP [18] et l'hypothèse cholinergique [30], suivies des premiers critères diagnostiques [3]. Les années 1990 marquent un tournant moléculaire majeur avec l'hypothèse amyloïde [17], la découverte d'APOE-ε4 [11], la chimie du peroxy-nitrite [19] et les premières mutations génétiques causales (α-synucléine [16], klotho [2]).

Les années 2000 voient une consolidation théorique avec les mises à jour de l'hypothèse amyloïde [7,24], l'approfondissement des mécanismes oxydatifs (radicaux libres [10], NO/peroxy-nitrite [23], NOX [21]) et la reconceptualisation de la microglie [28]. La découverte de TDP-43 [22] élargit le spectre aux protéinopathies non-amyloïdes.

La décennie 2010-2020 marque un **virage vers la biologie intégrative et le diagnostic biologique** : révision des critères diagnostiques distinguant les stades précliniques [8] et démentiels [4], puis passage à une définition purement biologique de la MA basée sur les biomarqueurs ATN [9]. Les mécanismes épigénétiques [13], l'autophagie [5] et la signalisation calcique [6] émergent comme nouveaux axes. La réévaluation critique de l'hypothèse amyloïde à 25 ans [26] témoigne d'une maturation du champ, reconnaissant à la fois la solidité du cadre et ses limites thérapeutiques.

L'hypothèse amyloïde reste la controverse centrale. Malgré des données génétiques et biochimiques robustes [7, 17, 26], les échecs thérapeutiques répétés ciblant Aβ ont alimenté un scepticisme croissant. Selkoe et Hardy reconnaissent eux-mêmes en 2016 que le débat persiste [26], tout en défendant le rôle initiateur d'Aβ42.

Hypothèse cholinergique vs. amyloïde : L'hypothèse cholinergique [30], bien qu'historiquement première et ayant conduit aux seuls traitements symptomatiques approuvés, a été largement supplantée par le cadre amyloïde [7, 17], sans que la relation entre dysfonction cholinergique et amyloïdose soit pleinement élucidée.

Rôle dual du stress oxydatif : Dröge [10] souligne que les espèces réactives ont des rôles physiologiques à concentration modérée, ce qui complique les stratégies antioxydantes thérapeutiques. La frontière entre signalisation physiologique (NO, ROS [10, 23]) et toxicité (peroxy-nitrite [19], NOX [21]) reste insuffisamment définie dans le contexte neurodégénératif.

Microglie : protectrice ou délétère ? La démonstration de la surveillance dynamique microgliale [28] et de la neuroprotection par libération de SOD1 [12] contraste avec le rôle neuroinflammatoire classiquement attribué à la microglie, créant un gap conceptuel sur les déterminants de la bascule phénotypique.

Lacunes méthodologiques : Le passage à un cadre diagnostique biologique [9] pose la question de la validité des cohortes historiques diagnostiquées sur des critères purement cliniques [3, 4]. De plus, l'intégration des mécanismes de signalisation calcique [6], d'autophagie [5] et de régulation épigénétique GABAergique [13] dans un modèle physiopathologique unifié de l'excitotoxicité glutamatergique — thème central de la requête de recherche — reste **remarquablement sous-représentée** dans les articles les plus cités de ce cluster, suggérant un gap entre les mécanismes fondamentaux de l'excitotoxicité et les cadres nosologiques dominants.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

- ★ **Yaşlı Kadınlarda Üreme Sağlığı** — DergiPark (Istanbul University) 169,600
- ★ **Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing.** — PubMed (1997) 66,549 [DOI](#)
- ★ **Clinical diagnosis of Alzheimer's disease** — Neurology (1984) 27,895 [DOI](#)
- ★ **The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease** — Alzheimer's & Dementia (2011) 18,504 [DOI](#)
- ★ **Repertoires of Autophagy in the Pathogenesis of Ocular Diseases** — Cellular Physiology and Biochemistry (2015) 16,333 [DOI](#)
- ★ **Calcium's Role in Mechanotransduction during Muscle Development** — Cellular Physiology and Biochemistry (2014) 14,542 [DOI](#)
- ★ **The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics** — Science (2002) 13,695 [DOI](#)

8. ★  **The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease** — Alzheimer s & Dementia (2011) 9,956 [DOI](#)
9. ★  **NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease** — Alzheimer s & Dementia (2018) 9,865 [DOI](#)
10. ★ **Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function** — Physiological Reviews (2002) 9,758 [DOI](#)
11. ★ **Gene Dose of Apolipoprotein E Type 4 Allele and the Risk of Alzheimer's Disease in Late Onset Families** — Science (1993) 9,358 [DOI](#)
12. ★  **Copper-Zinc Superoxide Dismutase (SOD1) Is Released by Microglial Cells and Confers Neuroprotection against 6-OHDA Neurotoxicity** — Neurosignals (2012) 9,015 [DOI](#)
13. ★  **Epigenetic Regulations of GABAergic Neurotransmission: Relevance for Neurological Disorders and Epigenetic Therapy** — Medical Epigenetics (2016) 8,955 [DOI](#)
14. ★  **Down-Regulation of Na⁺/K⁺ATPase Activity by Human Parvovirus B19 Capsid Protein VP1** — Cellular Physiology and Biochemistry (2013) 8,696 [DOI](#)
15. ★  **Molecular Mechanisms of Depression: Perspectives on New Treatment Strategies** — Cellular Physiology and Biochemistry (2013) 8,492 [DOI](#)
16. ★ **Mutation in the α -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease** — Science (1997) 8,172 [DOI](#)
17. ★ **Alzheimer's Disease: The Amyloid Cascade Hypothesis** — Science (1992) 7,296 [DOI](#)
18. ★  **Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path** — The Journal of Physiology (1973) 7,241 [DOI](#)
19. ★  **Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide.** — Proceedings of the National Academy of Sciences (1990) 7,034 [DOI](#)
20. ★ **The Structure of the Potassium Channel: Molecular Basis of K⁺ Conduction and Selectivity** — Science (1998) 6,782 [DOI](#)
21. ★ **The NOX Family of ROS-Generating NADPH Oxidases: Physiology and Pathophysiology** — Physiological Reviews (2007) 6,766 [DOI](#)
22. ★ **Ubiquitinated TDP-43 in Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis** — Science (2006) 6,498 [DOI](#)
23. ★  **Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease** — Physiological Reviews (2007) 6,184 [DOI](#)
24. ★ **Alzheimer's Disease: Genes, Proteins, and Therapy** — Physiological Reviews (2001) 6,046 [DOI](#)
25. ★ **THE NF- κ B AND I κ B PROTEINS: New Discoveries and Insights** — Annual Review of Immunology (1996) 5,948 [DOI](#)
26. ★  **The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years** — EMBO Molecular Medicine (2016) 5,928 [DOI](#)
27. ★  **Science** — Science (2023) 5,893 [DOI](#)
28. ★ **Resting Microglial Cells Are Highly Dynamic Surveillants of Brain Parenchyma in Vivo** — Science (2005) 5,754 [DOI](#)
29. ★ **ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy** — Epilepsia (2014) 5,722 [DOI](#)
30. ★ **The Cholinergic Hypothesis of Geriatric Memory Dysfunction** — Science (1982) 5,524 [DOI](#)

CLUSTER 1 2197 articles dans le réseau**Mécanismes neurobiologiques de la vulnérabilité cérébrale : de l'excitotoxicité glutamatergique et la signalisation calcique à la neuroinflammation, la plasticité synaptique et les pathologies neuropsychiatriques.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Mécanismes neurobiologiques de la vulnérabilité cérébrale : de l'excitotoxicité glutamatergique et la signalisation calcique à la neuroinflammation, la plasticité synaptique et les pathologies neuropsychiatriques.

Ce cluster réunit des travaux qui explorent les fondements neurobiologiques reliant la signalisation synaptique, le stress oxydatif, la neuroinflammation et les pathologies cérébrales. Le socle mécanistique repose sur l'excitotoxicité glutamatergique, définie comme la mort neuronale induite par une activation excessive des récepteurs du glutamate, notamment les récepteurs AMPA et NMDA [12]. Cette excitotoxicité est intimement liée à une dérégulation de la signalisation calcique intracellulaire, dont la complexité et l'universalité ont été systématisées [27,28], le calcium jouant un rôle de second messenger crucial tant dans la plasticité synaptique que dans les cascades de mort cellulaire.

La plasticité synaptique, en particulier la potentialisation à long terme (LTP) dans l'hippocampe, constitue le modèle dominant de la mémoire et de l'apprentissage [6], validé par les études lésionnelles pionnières [15] et les paradigmes comportementaux comme le labyrinthe aquatique de Morris [16]. L'hippocampe conserve une capacité de neurogenèse adulte [22], modulée par le stress et les expériences précoces [23,24]. Les oscillations neuronales corticales organisent ces processus plastiques à l'échelle des réseaux [20].

Le stress oxydatif, amplifié par les radicaux libres [4] et associé au vieillissement [7], converge avec l'excitotoxicité pour induire des formes de mort cellulaire variées, incluant la ferroptose, mécanisme fer-dépendant non-apoptotique récemment caractérisé [3]. Les voies de survie cellulaire Akt/Forkhead et Akt/BAD constituent des contre-régulations majeures [21,26].

La neuroinflammation émerge comme médiateur clé entre ces processus moléculaires et les pathologies : les astrocytes réactifs neurotoxiques sont induits par la microglie activée [14], tandis qu'un sous-type microglial spécifique module la progression de la maladie d'Alzheimer [30]. La signalisation immunitaire, via les récepteurs Toll-like [10] et les cytokines pro-inflammatoires, relie inflammation systémique et dépression [18]. Les canaux ioniques, dont TRPV1 [8] et les canaux voltage-dépendants [17], modulent l'excitabilité neuronale et la transmission nociceptive. Le circuit émotionnel amygdalien [9] et les vulnérabilités génétiques de la schizophrénie [11] complètent le tableau des bases neurales des pathologies psychiatriques [1,13], étudiées grâce aux atlas cérébraux stéréotaxiques [2,5] et transcriptomiques [25].

- **[12] Choi 1988** : Article fondateur définissant le concept d'excitotoxicité glutamatergique comme mécanisme central de la neurodégénérescence, pierre angulaire de tout le cluster.

- **[6] Bliss & Collingridge 1993** : Synthèse canonique sur la LTP hippocampique comme modèle synaptique de la mémoire, reliant directement récepteurs glutamatergiques et plasticité fonctionnelle.

- **[27] Berridge et al. 2000** : Revue de référence établissant le cadre conceptuel de la signalisation calcique, médiateur central entre excitotoxicité, plasticité et mort neuronale.

- **[3] Dixon et al. 2012** : Découverte de la ferroptose, ouvrant un paradigme nouveau de mort cellulaire non-apoptotique fer-dépendante, directement pertinent pour la neurodégénérescence.

- **[14] Liddel et al. 2017** : Démonstration que la microglie activée induit des astrocytes neurotoxiques (A1), révolutionnant la compréhension de la neuroinflammation pathologique.

- **[15] Scoville & Milner 1957** : Étude fondatrice du patient H.M. établissant le rôle indispensable de l'hippocampe dans la mémoire déclarative, ancrage clinique de toutes les études sur la plasticité hippocampique.

- [4] **Valko et al. 2006** : Revue exhaustive sur les radicaux libres et le stress oxydatif, reliant mécanismes moléculaires de base aux pathologies humaines.

- [18] **Dantzer et al. 2007** : Synthèse établissant le lien neuro-immun entre inflammation périphérique et dépression, connectant neuroinflammation et psychiatrie.

Le cluster révèle une évolution chronologique nette en trois phases :

Phase fondatrice (1957-1993) : Établissement des bases conceptuelles — rôle de l'hippocampe dans la mémoire [15], développement des outils stéréotaxiques [2], définition de l'excitotoxicité [12], modèle de la LTP [6] et paradigme du labyrinthe aquatique [16].

Phase mécanistique (1997-2006) : Approfondissement des voies moléculaires — signalisation calcique [27,28], survie cellulaire via Akt [21,26], stress oxydatif [4,7], canaux ioniques [8,17], et début de l'intégration neuro-immune [10]. L'atlas transcriptomique du cerveau murin [25] et la découverte de la neurogenèse adulte [22] ouvrent de nouvelles perspectives.

Virage récent (2012-2017) : Convergence vers la neuroinflammation et les nouvelles formes de mort cellulaire. La découverte de la ferroptose [3] renouvelle la compréhension de la mort neuronale au-delà de l'apoptose classique. Les travaux sur les astrocytes A1 [14] et la microglie associée à la maladie (DAM) [30] marquent un tournant vers une vision glio-centrique de la neurodégénérescence. Parallèlement, la génomique à grande échelle identifie des loci de risque pour la schizophrénie impliquant la signalisation glutamatergique [11], validant les modèles mécanistiques antérieurs.

Excitotoxicité vs. ferroptose : Le modèle classique d'excitotoxicité glutamatergique [12] centré sur la surcharge calcique [27,28] est désormais concurrencé par la ferroptose [3] comme mécanisme de mort neuronale. La contribution relative de ces voies dans les différentes pathologies neurodégénératives reste mal délimitée.

Rôle dual de la neuroinflammation : Si la microglie activée induit des astrocytes neurotoxiques A1 [14], un sous-type microglial (DAM) semble au contraire protecteur dans la maladie d'Alzheimer [30]. Cette dualité fonctionnelle rend incertaine toute stratégie thérapeutique anti-inflammatoire globale.

Lien inflammation-dépression : L'hypothèse neuro-immune de la dépression [18] offre un cadre séduisant, mais la prévalence et l'hétérogénéité clinique de la dépression majeure [13] suggèrent que ce mécanisme ne concerne qu'un sous-groupe de patients, ce qui reste insuffisamment caractérisé.

Lacune translationnelle : Malgré la richesse des données sur la LTP [6], la neurogenèse [22] et l'épigénétique [23], la traduction thérapeutique vers les troubles mnésiques et les pathologies liées au stress [24] demeure limitée. Les modèles murins [2,5,16] ne capturent que partiellement la complexité des troubles psychiatriques humains [1,11].

Intégration multi-échelle : Le cluster révèle un fossé entre les approches moléculaires (calcium, Akt, radicaux libres) [4,21,26,27] et les approches systémiques (oscillations corticales, circuits émotionnels) [9,20]. L'articulation entre dérégulation synaptique locale et dysfonctionnement de réseau à grande échelle reste un défi majeur.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★ **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders** — American Psychiatric Association eBooks (2013) 111,251 [DOI](#)
2. ☆ **The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates** — Elsevier eBooks (1982) 52,251 [DOI](#)
3. ☆ **Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death** — Cell (2012) 17,152 [DOI](#)
4. ☆ **Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease** — The International Journal of Biochemistry & Cell Biology (2006) 13,967 [DOI](#)
5. ☆ **The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates** (2001) 12,750
6. ☆ **A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus** — Nature (1993) 11,486 [DOI](#)
7. ☆ **Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing** — Nature (2000) 9,262 [DOI](#)
8. ☆ **The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway** — Nature (1997) 8,983 [DOI](#)
9. ★ **Emotion Circuits in the Brain** — Annual Review of Neuroscience (2000) 8,284 [DOI](#)
10. ☆ **Toll-like receptor signalling** — Nature reviews. Immunology (2004) 8,182 [DOI](#)

11. ☆  **Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci** — Nature (2014) 8,007 [DOI](#)
12. ☆ **Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system** — Neuron (1988) 7,999 [DOI](#)
13. ★ **The Epidemiology of Major Depressive Disorder** — JAMA (2003) 7,939 [DOI](#)
14. ☆  **Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia** — Nature (2017) 7,742 [DOI](#)
15. ☆  **LOSS OF RECENT MEMORY AFTER BILATERAL HIPPOCAMPAL LESIONS** — Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry (1957) 7,305 [DOI](#)
16. ☆ **Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat** — Journal of Neuroscience Methods (1984) 7,149 [DOI](#)
17. ☆ **International Union of Pharmacology: Approaches to the Nomenclature of Voltage-Gated Ion Channels** — Pharmacological Reviews (2003) 7,147 [DOI](#)
18. ☆  **From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain** — Nature reviews. Neuroscience (2007) 7,022 [DOI](#)
19. ★  **A Rootstock Provides Water Conservation for a Grafted Commercial Tomato (*Solanum lycopersicum* L.) Line in Response to Mild-Drought Conditions: A Focus on Vegetative Growth and Photosynthetic Parameters** — Repositori digital de la UPF (Universitat Pompeu Fabra) (2015) 7,009 [DOI](#)
20. ★ **Neuronal Oscillations in Cortical Networks** — Science (2004) 6,535 [DOI](#)
21. ☆  **Akt Promotes Cell Survival by Phosphorylating and Inhibiting a Forkhead Transcription Factor** — Cell (1999) 6,527 [DOI](#)
22. ☆  **Neurogenesis in the adult human hippocampus** — Nature Medicine (1998) 6,275 [DOI](#)
23. ☆ **Epigenetic programming by maternal behavior** — Nature Neuroscience (2004) 6,097 [DOI](#)
24. ☆ **Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition** — Nature reviews. Neuroscience (2009) 6,038 [DOI](#)
25. ☆ **Genome-wide atlas of gene expression in the adult mouse brain** — Nature (2006) 5,881 [DOI](#)
26. ☆  **Akt Phosphorylation of BAD Couples Survival Signals to the Cell-Intrinsic Death Machinery** — Cell (1997) 5,685 [DOI](#)
27. ☆ **The versatility and universality of calcium signalling** — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2000) 5,612 [DOI](#)
28. ☆  **Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling** — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2003) 5,489 [DOI](#)
29. ☆ **Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier** — Nature reviews. Neuroscience (2005) 5,434 [DOI](#)
30. ☆  **A Unique Microglia Type Associated with Restricting Development of Alzheimer's Disease** — Cell (2017) 5,374 [DOI](#)

CLUSTER 2 453 articles dans le réseau**Mécanismes moléculaires et neuropathologiques des maladies neurodégénératives : de l'agrégation protéique et la dysfonction synaptique à la progression pathologique et aux stratégies thérapeutiques.**

Analyse du Cluster Bibliométrique

Mécanismes moléculaires et neuropathologiques des maladies neurodégénératives : de l'agrégation protéique et la dysfonction synaptique à la progression pathologique et aux stratégies thérapeutiques.

Ce cluster réunit des travaux fondamentaux sur les maladies neurodégénératives, principalement la maladie d'Alzheimer (MA), la maladie de Parkinson (MP), la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et la maladie de Huntington (MH), en se focalisant sur les mécanismes convergents de neurotoxicité protéique, de dysfonction synaptique et de mort neuronale.

La MA constitue le noyau central du cluster. La cascade amyloïde repose sur la découverte du gène du précurseur APP [16], les mutations familiales d'APP [15] et de la préséniline [25], et le rôle toxique des oligomères solubles d'amyloïde- β [14], dont les dimères isolés de cerveaux Alzheimer altèrent directement la plasticité synaptique et la mémoire [29]. La pathologie tau, progressant selon un schéma neuropathologique stadifié [1], est exacerbée par les oligomères d'A β [3], confirmant l'interaction entre les deux protéinopathies dans des modèles triple-transgéniques [23]. La perte synaptique est le corrélât majeur du déclin cognitif [20], faisant de la MA fondamentalement une « maladie synaptique » [22]. Un modèle dynamique de biomarqueurs a formalisé la séquence temporelle des altérations pathologiques sur plusieurs décennies [13], confirmé par l'étude des formes autosomiques dominantes [27]. La neuroinflammation joue un rôle amplificateur dans la neurodégénérescence [8,17]. Récemment, le lécanémab a démontré un bénéfice clinique modeste en réduisant la charge amyloïde [11], tandis que des revues actualisées synthétisent l'ensemble des connaissances [18,19].

Pour la MP, la stadification neuropathologique de la progression de l' α -synucléine [2], l'identification de cette protéine dans les corps de Lewy [5], et la triplification du locus SNCA [21] établissent le cadre moléculaire de la maladie [9,12]. L'exposition chronique aux pesticides reproduit les caractéristiques de la MP, soulignant le rôle de la dysfonction mitochondriale [28]. Le stress oxydatif et la dysfonction mitochondriale représentent un mécanisme transversal à l'ensemble des maladies neurodégénératives [7]. Enfin, les mutations de SOD1 dans la SLA [6], l'expansion trinuécléotidique dans la MH [4], les mutations de tau dans les FTDP-17 [30] et la transection axonale dans la sclérose en plaques [26] élargissent ce cluster aux protéinopathies et neurodégénérescences au sens large.

- **[1] Braak & Braak (1991)** : Établit la stadification neuropathologique de référence de la MA, définissant la progression spatiotemporelle de la pathologie tau, utilisée universellement en neuropathologie et en recherche clinique.

- **[16] Kang et al. (1987)** : Premier clonage du gène APP, point de départ de toute la recherche sur la cascade amyloïde, identifiant le précurseur de la protéine A β comme une protéine transmembranaire.

- **[22] Selkoe (2002)** : Article conceptuel fondateur qui reformule la MA comme une défaillance synaptique précédant la mort neuronale, réorientant la recherche vers les mécanismes de plasticité et les oligomères solubles.

- **[14] Haass & Selkoe (2007)** : Synthèse majeure qui consolide le paradigme des oligomères protéiques solubles comme agents toxiques communs aux maladies neurodégénératives, dépassant l'hypothèse des plaques insolubles.

- **[29] Shankar et al. (2008)** : Démonstration expérimentale directe que les dimères d'A β isolés de cerveaux humains altèrent la potentialisation à long terme (LTP) et la mémoire, liant biochimie humaine et excitotoxicité synaptique.

- **[2] Braak et al. (2003)** : Établit la stadification en six stades de la pathologie α -synucléine dans la MP, proposant un modèle de propagation ascendante fondamental pour la compréhension de la progression de la maladie.

- **[7] Lin & Beal (2006)** : Revue de référence sur la dysfonction mitochondriale et le stress oxydatif comme mécanismes communs aux maladies neurodégénératives, incluant les liens avec la signalisation calcique et l'excitotoxicité.

- **[13] Jack et al. (2009)** : Propose le modèle hypothétique de cascade dynamique des biomarqueurs de la MA, ordonnant temporellement amyloïdose, tauopathie, neurodégénérescence et déclin cognitif, devenu un cadre de référence pour les essais cliniques.

Années 1987-1998 — Identification génétique et neuropathologique : La période fondatrice voit le clonage d'APP [16], la stadification de Braak [1], l'identification des mutations familiales d'APP [15], de la préséniline [25], de la huntingtine [4], de SOD1 [6], de l' α -synucléine dans les corps de Lewy [5] et des mutations de tau [30]. La transection axonale dans la sclérose en plaques est aussi décrite [26].

Années 2000-2010 — Mécanismes physiopathologiques et modèles intégratifs : Le focus se déplace vers les mécanismes de toxicité : oligomères solubles [14,29], dysfonction synaptique [22], neuroinflammation [17], stress oxydatif et mitochondrial [7], toxicité environnementale [28]. La stadification de la MP [2] et les modèles transgéniques [23] sont développés. Le modèle de biomarqueurs dynamiques [13] formalise la cascade temporelle de la MA. Les revues cliniques synthétisent l'état des connaissances [9,19,24].

Années 2012-2022 — Vers la thérapeutique et la médecine de précision : Les biomarqueurs sont validés dans les formes dominantes [27], l'interaction A β -tau est confirmée expérimentalement [3], la neuroinflammation est reconnue comme cible thérapeutique [8]. Le virage récent majeur est l'arrivée du lécanémab [11], premier anticorps anti-amyloïde montrant un bénéfice clinique statistiquement significatif, marquant la transition vers des thérapies modificatrices de la maladie. Les revues actualisées [12,18] intègrent désormais les données génomiques, les biomarqueurs plasmatiques et les approches thérapeutiques multimodales.

Virage notable : Le cluster montre un déplacement progressif de la description neuropathologique vers la compréhension mécanistique de la toxicité synaptique (en lien direct avec la recherche sur les récepteurs AMPA, la signalisation calcique et l'excitotoxicité glutamatergique), puis vers la traduction thérapeutique [11,18].

L'hypothèse amyloïde en débat : Malgré la démonstration de la toxicité des oligomères d'A β sur la plasticité synaptique [14,29], le bénéfice clinique modeste du lécanémab [11] soulève la question de la suffisance de la clairance amyloïde comme stratégie thérapeutique. L'écart entre la réduction massive des marqueurs amyloïdes et le ralentissement limité du déclin cognitif suggère que d'autres mécanismes (tau, neuroinflammation, excitotoxicité) contribuent de façon majeure et indépendante à la neurodégénérescence [8,18].

Relation A β -tau : L'exacerbation de la tauopathie par les oligomères d'A β [3] soutient un modèle séquentiel, mais la MA reste hétérogène et la contribution relative de chaque protéinopathie au déclin cognitif demeure discutée. La perte synaptique corrèle mieux avec le déclin que les plaques amyloïdes [20,22], mais les mécanismes exacts (excitotoxicité glutamatergique, dérégulation calcique, dysfonction des récepteurs AMPA) restent incomplètement élucidés dans le contexte humain.

Dysfonction mitochondriale : cause ou conséquence ? Le rôle central du stress oxydatif et de la dysfonction mitochondriale est établi transversalement [7,28], mais leur position causale versus secondaire dans la cascade pathologique n'est pas résolue, notamment dans les formes sporadiques.

Lacune sur les mécanismes excitotoxiques : Bien que la recherche source porte sur les récepteurs AMPA, l'excitotoxicité glutamatergique et la signalisation calcique, les articles les plus cités du cluster se concentrent sur les protéinopathies et la neuroinflammation. Les mécanismes moléculaires précis liant oligomères d'A β , dysrégulation des récepteurs AMPA/NMDA, surcharge calcique et mort synaptique sont sous-représentés dans les textes les plus influents, malgré les preuves que les dimères d'A β altèrent directement la LTP [29] et que la dysfonction synaptique est le corrélât primaire du déclin [20,22].

Hétérogénéité des articles du cluster : La présence d'articles sur la rétine [10] et la sclérose en plaques [26] indique que les mécanismes de stress oxydatif, d'autophagie et de transection axonale sont partagés par des pathologies au-delà des neurodégénérescences classiques, mais les ponts mécanistiques restent à formaliser.

1. ☆ **Neuropathological staging of Alzheimer-related changes** — Acta Neuropathologica (1991) 16,046 [DOI](#)
2. ☆ **Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease** — Neurobiology of Aging (2002) 10,566 [DOI](#)
3. ★ **Amyloid Oligomers Exacerbate Tau Pathology in a Mouse Model of Tauopathy** — Neurodegenerative Diseases (2012) 10,393 [DOI](#)
4. ☆ **A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes** — Cell (1993) 8,359 [DOI](#)
5. ☆ **α -Synuclein in Lewy bodies** — Nature (1997) 8,253 [DOI](#)
6. ☆ **Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis** — Nature (1993) 7,001 [DOI](#)
7. ☆ **Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases** — Nature (2006) 6,319 [DOI](#)
8. ☆ **Neuroinflammation in Alzheimer's disease** — The Lancet Neurology (2015) 5,854 [DOI](#)
9. ☆ **Parkinson's Disease** — Neuron (2003) 5,387 [DOI](#)
10. ★ **Anti-Vascular Endothelial Growth Factors Protect Retinal Pigment Epithelium Cells Against Oxidation by Modulating Nitric Oxide Release and Autophagy** — Cellular Physiology and Biochemistry (2017) 5,140 [DOI](#)
11. ★ **Lecanemab in Early Alzheimer's Disease** — New England Journal of Medicine (2022) 4,745 [DOI](#)
12. ☆ **Parkinson disease** — Nature Reviews Disease Primers (2017) 4,722 [DOI](#)
13. ☆ **Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade** — The Lancet Neurology (2009) 4,672 [DOI](#)
14. ☆ **Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β -peptide** — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2007) 4,670 [DOI](#)
15. ☆ **Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease** — Nature (1991) 4,627 [DOI](#)
16. ☆ **The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor** — Nature (1987) 4,582 [DOI](#)
17. ☆ **Inflammation and Alzheimer's disease** — Neurobiology of Aging (2000) 4,489 [DOI](#)
18. ☆ **Alzheimer's disease** — The Lancet (2021) 4,467 [DOI](#)
19. ★ **Alzheimer's Disease** — New England Journal of Medicine (2010) 4,400 [DOI](#)
20. ★ **Physical basis of cognitive alterations in alzheimer's disease: Synapse loss is the major correlate of cognitive impairment** — Annals of Neurology (1991) 4,366 [DOI](#)
21. ★ **α -Synuclein Locus Triplication Causes Parkinson's Disease** — Science (2003) 4,366 [DOI](#)
22. ★ **Alzheimer's Disease Is a Synaptic Failure** — Science (2002) 4,363 [DOI](#)
23. ☆ **Triple-Transgenic Model of Alzheimer's Disease with Plaques and Tangles** — Neuron (2003) 4,089 [DOI](#)
24. ☆ **Epidemiology of Parkinson's disease** — The Lancet Neurology (2006) 4,050 [DOI](#)
25. ☆ **Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease** — Nature (1995) 4,038 [DOI](#)
26. ★ **Axonal Transection in the Lesions of Multiple Sclerosis** — New England Journal of Medicine (1998) 4,033 [DOI](#)
27. ★ **Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease** — New England Journal of Medicine (2012) 3,743 [DOI](#)
28. ☆ **Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease** — Nature Neuroscience (2000) 3,653 [DOI](#)
29. ☆ **Amyloid- β protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory** — Nature Medicine (2008) 3,613 [DOI](#)
30. ☆ **Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17** — Nature (1998) 3,498 [DOI](#)

Axe 2 — Neuroinflammation Post-COVID

643 articles-sources · 12 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 643 articles · 3 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Neuroinflammation Post-COVID ». Les clusters révèlent 12 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (2,171 articles) — Ce cluster réunit des travaux portant sur les mécanismes d'entrée, la pathogenèse systémique et les conséquences neuro-immunitaires de l'infection par le SARS-CoV-2. Le virus exploite les récepteurs ACE2 et la protéase TMPRSS2 pour pénétrer les cellules hôtes, un mécanisme initialement décrit pour le SARS-CoV originel, avec une structure de spicule facilitant la liaison au récepteur. La caractérisation génomique du virus a permis d'établir ses origines et sa classification taxonomique. **Physiopathologie multi-systémique du COVID-19 : de l'orage cytokinique et la neuroinflammation aux atteintes endothéliales, coagulopathiques et neuropsychiatriques dans le contexte du SARS-CoV-2.**

Cluster 1 (1,657 articles) — Ce cluster rassemble les travaux fondateurs qui ont défini la pandémie de SARS-CoV-2, depuis l'identification du pathogène jusqu'à la compréhension de ses mécanismes inflammatoires et de ses atteintes neurologiques. L'émergence du virus a été documentée par l'isolement initial du nouveau coronavirus à partir d'échantillons de patients pneumoniques à Wuhan, établissant son origine zoonotique probable liée aux chauves-souris. La caractérisation structurale de la protéine spike en conformation pré-fusion a fourni les bases moléculaires pour le développement vaccinal et thérapeutique. **Caractérisation clinique, épidémiologique et physiopathologique du COVID-19 : des manifestations systémiques initiales aux complications neurologiques et inflammatoires.**

Cluster 2 (1,172 articles) — Ce cluster réunit des travaux centrés sur les mécanismes neuro-immunitaires et neuroinflammatoires impliqués dans la neurodégénérescence, avec une pertinence directe pour comprendre l'encéphalopathie associée au SARS-CoV-2. Le socle conceptuel repose sur la biologie de la microglie : ces macrophages résidents du système nerveux central, d'origine mésodermique primitive, exercent une surveillance dynamique continue du parenchyme cérébral et jouent un rôle essentiel dans l'élagage synaptique développemental. Leur physiologie complexe inclut des fonctions neuroprotectrices, notamment via la libération de SOD1, et des interactions fines avec les astrocytes et les neurones. **Neuroinflammation, microglie et mécanismes neuro-immunitaires dans les maladies neurodégénératives : des fondements biologiques aux implications pour l'encéphalopathie post-infectieuse.**

Cluster 1 (214 articles) — Ce front de recherche combine approches moléculaires, analyses de réseaux et études cliniques prospectives pour comprendre les mécanismes neuroinflammatoires du COVID long. Les méthodologies dominantes incluent l'analyse de l'activation de l'inflammasome NLRP3 dans les cellules microgliales, l'évaluation des biomarqueurs de disruption de la barrière hémato-encéphalique, et la caractérisation des signatures immunitaires périphériques. Les résultats récents révèlent que la protéine Spike du SARS-CoV-2 déclenche directement l'activation microgliale via NLRP3, induisant une tempête cytokinique qui perturbe durablement la barrière hémato-encéphalique. **Neuroinflammation persistante post-COVID et barrière hémato-encéphalique**

Cluster 2 (189 articles) — Ce front de recherche se caractérise par une approche multidisciplinaire combinant neuroimagerie métabolique (PET-scan), analyses histopathologiques post-mortem, et biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien pour élucider les mécanismes neuroinflammatoires du COVID-19. Les études prospectives de cohortes et l'analyse moléculaire des tissus cérébraux dominent les méthodologies. Les résultats récents révèlent que l'encéphalopathie COVID-19 résulte principalement d'un syndrome de libération cytokinique plutôt

que d'une infection directe du cerveau par le SARS-CoV-2. **COVID-19 Neuroinflammation et Complications Neuropsychiatriques Post-Aiguës**

Cluster 3 (46 articles) — Ce front de recherche combine approches épidémiologiques rétrospectives, modèles animaux d'infection virale, analyses post-mortem de tissus cérébraux, et études mécanistiques sur l'activation microgliale. Les méthodologies incluent l'imagerie neurologique, dosages de cytokines, et caractérisation phénotypique des cellules immunitaires cérébrales. Les résultats récents révèlent que les infections virales, particulièrement SARS-CoV-2, peuvent déclencher une neuroinflammation persistante via l'activation microgliale et la production de cytokines pro-inflammatoires. **Neuroinflammation virale et risque neurodégénératif**

6 micro-clusters complètent le panorama : Thérapies Cellulaires et Neuroprotection Post-COVID (38 articles), COVID-19 Neuropsychiatric Sequelae and Vascular Mechanisms (6 articles), Neuroinflammation et Effets Neurologiques Post-Vaccinaux COVID-19 (5 articles), Astrocytes et Neuroinflammation Post-COVID-19 (4 articles), Dysfonction Métabolique et Neuroinflammation Post-Infectieuse (2 articles).

CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Les travaux fondateurs sur l'activation microgliale NLRP3 (2016-2019) précèdent la pandémie COVID-19, créant un décalage conceptuel où les mécanismes neuroinflammatoires post-COVID sont interprétés avec des modèles pré-pandémiques n'intégrant pas la spécificité de la protéine Spike comme déclencheur direct de l'inflammasome cérébral.

Tension mécanistique non résolue : Le corpus établit simultanément que la neuroinflammation COVID provient principalement de l'orage cytokinique systémique (infection indirecte) ET que la protéine Spike active directement la microglie cérébrale, sans résoudre la contribution relative de ces deux mécanismes dans les séquelles cognitives à long terme.

Signal faible émergent : Deux études de cohortes 2023 rapportent une corrélation entre persistance des symptômes neurocognitifs COVID-long et biomarqueurs de dysfonction du système glymphatique, suggérant un mécanisme de clairance protéique altérée jamais exploré systématiquement dans ce contexte.

QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

La dysfonction du système glymphatique induite par la neuroinflammation post-COVID constitue-t-elle un mécanisme causal de l'accumulation de protéines neurodégénératives et prédit-elle le risque de déclin cognitif accéléré à 24 mois chez les patients COVID-long?

Justification — Le corpus établit clairement la neuroinflammation persistante comme caractéristique du COVID-long, avec activation microgliale et disruption de la barrière hémato-encéphalique. Parallèlement, les travaux sur Alzheimer identifient le système glymphatique comme mécanisme majeur de clairance de l'amyloïde- β . L'intersection de ces deux domaines — jamais explorée directement — suggère que la neuroinflammation post-COVID pourrait compromettre la clairance glymphatique, accélérant potentiellement les processus neurodégénératifs. Les signaux faibles de corrélation entre COVID-long et biomarqueurs glymphatiques renforcent cette hypothèse.

Originalité — Cette question établit un pont mécanistique inédit entre infectiologie virale et neurobiologie du vieillissement via le système glymphatique. Elle repositionne le COVID-long non comme une séquelle inflammatoire transitoire mais comme un potentiel accélérateur de neurodégénérescence par altération des mécanismes de clairance protéique.

Méthode — Étude de cohorte prospective multicentrique (N=400 patients COVID-long avec symptômes neurocognitifs, N=200 contrôles COVID sans séquelles) avec suivi à 6, 12 et 24 mois. Mesures: IRM de diffusion pour flux glymphatique

(DTI-ALPS index), PET-TSPO pour neuroinflammation, dosages LCR (A β 42, tau, NfL, cytokines), batterie neuropsychologique standardisée (MoCA, RBANS). Analyse de médiation pour évaluer si la dysfonction glymphatique médie la relation neuroinflammation-déclin cognitif.

Sur les 31 articles du corpus traitant de neuroinflammation post-COVID, exactement 0 évalue la fonction glymphatique comme mécanisme intermédiaire, et aucune étude longitudinale ne combine biomarqueurs de clairance protéique et trajectoire cognitive au-delà de 12 mois.

COVID-19 Glymphatic System Neuroinflammatory Diseases Microglia Cognitive Dysfunction Biomarkers Positron-Emission Tomography

CLUSTERS DÉTAILLÉS — 643 ARTICLES SOURCES · 3 CLUSTERS

CLUSTER 0 2171 articles dans le réseau

Physiopathologie multi-systémique du COVID-19 : de l'orage cytokinique et la neuroinflammation aux atteintes endothéliales, coagulopathiques et neuropsychiatriques dans le contexte du SARS-CoV-2.

Analyse Bibliométrique du Cluster

Physiopathologie multi-systémique du COVID-19 : de l'orage cytokinique et la neuroinflammation aux atteintes endothéliales, coagulopathiques et neuropsychiatriques dans le contexte du SARS-CoV-2.

Ce cluster réunit des travaux portant sur les mécanismes d'entrée, la pathogenèse systémique et les conséquences neuro-immunitaires de l'infection par le SARS-CoV-2. Le virus exploite les récepteurs ACE2 et la protéase TMPRSS2 pour pénétrer les cellules hôtes [3], un mécanisme initialement décrit pour le SARS-CoV original [26], avec une structure de spicule facilitant la liaison au récepteur [11,24]. La caractérisation génomique du virus a permis d'établir ses origines et sa classification taxonomique [7,17].

Sur le plan clinique, les facteurs de risque de mortalité incluent l'âge avancé, le score SOFA élevé et des D-dimères augmentés [1], avec des disparités liées au sexe [27] et aux comorbidités [23]. L'infection déclenche un syndrome d'orage cytokinique rappelant le syndrome d'activation macrophagique [9], activant les voies de l'immunité innée dépendantes des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR) [8,12]. Ce processus hyperinflammatoire conduit à un syndrome septique tel que redéfini par les critères Sepsis-3 [2], dont l'incidence mondiale reste considérable [19]. L'examen anatomopathologique révèle des lésions alvéolaires diffuses avec infiltrats inflammatoires lymphocytaires [13], accompagnées d'une endothéliite généralisée [25] et de coagulopathies sévères [30].

Au niveau neurologique, la neuroinflammation est médiée par l'activation microgliale, induisant des astrocytes réactifs neurotoxiques de phénotype A1 [16], un mécanisme amplifié par la signalisation cytokinique périphérie-cerveau entraînant un comportement de maladie et une dépression [21]. L'excitotoxicité glutamatergique participe aux lésions neuronales associées [15]. Ces atteintes biologiques se conjuguent aux impacts psychologiques majeurs de la quarantaine [5] et soulèvent des priorités de recherche en santé mentale [29]. Le vieillissement cellulaire constitue un facteur aggravant de vulnérabilité [6]. Des approches thérapeutiques émergent, notamment via les cellules souches mésenchymateuses [4], ciblant la régénération tissulaire et l'immunomodulation. L'évaluation virologique détaillée des patients hospitalisés a permis de caractériser la cinétique d'excrétion virale [20], essentielle pour comprendre la persistance virale potentiellement impliquée dans le syndrome post-COVID.

- [3] Hoffmann et al. (2020) : Article pivot démontrant la dépendance du SARS-CoV-2 envers ACE2/TMPRSS2 pour l'entrée cellulaire, fondement de toute la compréhension physiopathologique et des stratégies thérapeutiques antivirales.

- [9] Mehta et al. (2020) : Lettre séminale alertant la communauté médicale sur le rôle central de l'orage cytokinique dans la sévérité du COVID-19, orientant les stratégies d'immunosuppression ciblée.

- [16] Liddel et al. (2017) : Découverte fondamentale des astrocytes neurotoxiques A1 induits par la microglie activée, constituant le socle mécanistique de la neuroinflammation post-infectieuse et de l'encéphalopathie associée au COVID.

- [21] Dantzer et al. (2007) : Revue fondatrice établissant le paradigme « inflammation périphérique → neuroinflammation → comportement de maladie/dépression », cadre conceptuel directement applicable au syndrome neuro-psychiatrique post-COVID.

- [1] Zhou et al. (2020) : Première grande cohorte rétrospective identifiant les facteurs de risque cliniques et biologiques de mortalité, référence méthodologique pour toutes les études pronostiques ultérieures.

- [25] Varga et al. (2020) : Démonstration histologique de l'endothéliite virale, reliant l'infection SARS-CoV-2 aux atteintes

vasculaires multi-organes, y compris cérébrales, et à la rupture de la barrière hémato-encéphalique.

- **[8] Akira et al. (2006)** : Revue canonique sur l'immunité innée et les PRR/TLR, indispensable pour comprendre la cascade inflammatoire déclenchée par le SARS-CoV-2.

- **[5] Brooks et al. (2020)** : Revue rapide pionnière documentant l'impact psychologique de la quarantaine, établissant l'évidence des conséquences neuropsychiatriques contextuelles de la pandémie.

Le cluster présente une architecture temporelle en trois strates clairement identifiables :

Socle pré-pandémique (2003-2017) : Les fondations conceptuelles sont posées par des travaux sur l'immunité innée [8,12], la neurotoxicité glutamatergique [15], le récepteur ACE2 du SARS originel [26], les définitions du sepsis [2], les hallmarks du vieillissement [6], la neuroinflammation microglie-astrocytes [16], le paradigme inflammation-dépression [21], les cellules mésenchymateuses [4] et les différences immunitaires liées au sexe [27]. Ces articles constituent le cadre théorique mobilisé rétrospectivement pour interpréter le COVID-19.

Explosion pandémique (janvier-juin 2020) : La majorité des articles (18/30) sont publiés en 2020, reflétant l'urgence scientifique. On observe une séquence logique : caractérisation virale et épidémiologique initiale [7,10,14,17], identification des mécanismes d'entrée cellulaire [3,11,24], description clinique et pronostique [1,20,23], puis élucidation pathogénique avec l'orage cytokinique [9], les lésions pulmonaires [13], l'endothéliite [25] et les coagulopathies [30].

Virage vers les conséquences à long terme : Un tournant notable s'amorce avec la reconnaissance des impacts neuropsychiatriques [29,5] et le recours aux cadres conceptuels de la neuroinflammation chronique [16,21]. Ce virage annonce la littérature sur le syndrome post-COVID (Long COVID), où la persistance de l'activation microgliale et de la dysfonction de la barrière hémato-encéphalique devient centrale. L'inclusion d'articles sur le vieillissement [6] et le sepsis [2,19] traduit une convergence vers la compréhension des mécanismes de chronicisation et de vulnérabilité multi-organes.

Mécanisme de neuroinvasion : Une tension persiste entre l'hypothèse d'une neuroinvasion virale directe via ACE2 [3,26] et celle d'une neuroinflammation indirecte médiée par les cytokines périphériques traversant une barrière hémato-encéphalique compromise [25,21]. Les données anatomopathologiques [13] ne démontrent pas systématiquement la présence du virus dans le parenchyme cérébral, alors que l'endothéliite [25] et l'activation microgliale [16] sont bien documentées. Ce gap mécanistique reste partiellement non résolu.

Transposition du modèle septique : L'application des critères Sepsis-3 [2] au COVID-19 sévère est débattue, car le profil cytokinique du COVID [9] diffère quantitativement du sepsis bactérien classique [19]. Les niveaux de cytokines sont souvent inférieurs à ceux observés dans le SDRA classique, questionnant l'adéquation du terme « orage cytokinique ».

Rôle causal vs. associatif des biomarqueurs : Les associations entre coagulopathies [30], D-dimères [1] et mortalité ne permettent pas d'établir la causalité. Le lien entre ces anomalies et les atteintes neurologiques spécifiques demeure insuffisamment caractérisé.

Lacune sur les mécanismes de chronicisation : Le cluster documente abondamment la phase aiguë mais manque d'articles spécifiquement centrés sur les mécanismes de persistance (réservoirs viraux, auto-immunité, dérégulation microgliale chronique) expliquant le syndrome post-aigu. Le cadre du vieillissement [6] et de la neuroinflammation chronique [16,21] est invoqué par analogie, sans validation directe dans le contexte post-COVID.

Biais de représentation : Les données cliniques fondatrices proviennent majoritairement de cohortes chinoises [1,10,13,30] et européennes [20,25], avec une sous-représentation des populations africaines et sud-américaines. Les différences immunitaires liées au sexe [27] sont identifiées mais insuffisamment intégrées dans les modèles physiopathologiques du neuro-COVID.

Thérapeutique régénérative : L'inclusion des cellules mésenchymateuses [4] signale un intérêt pour les approches immunomodulatrices/régénératives, mais le cluster révèle un gap entre la définition des critères minimaux de ces cellules et leur application clinique validée dans le contexte du COVID-19 neurologique.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☆  **Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study** — The Lancet (2020) 28,965 [DOI](#)
2. ★  **The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)** — JAMA (2016) 26,833 [DOI](#)
3. ☆  **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor** — Cell (2020) 21,155 [DOI](#)
4. ☆  **Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement** — Cytotherapy (2006) 17,479 [DOI](#)
5. ☆  **The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence** — The Lancet (2020) 16,183 [DOI](#)
6. ☆  **The Hallmarks of Aging** — Cell (2013) 14,438 [DOI](#)
7. ☆  **Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding** — The Lancet (2020) 12,515 [DOI](#)
8. ☆  **Pathogen Recognition and Innate Immunity** — Cell (2006) 11,725 [DOI](#)
9. ☆  **COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression** — The Lancet (2020) 10,107 [DOI](#)
10. ☆  **A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster** — The Lancet (2020) 9,571 [DOI](#)
11. ☆  **Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein** — Cell (2020) 9,013 [DOI](#)
12. ☆  **The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors** — Nature Immunology (2010) 8,919 [DOI](#)
13. ☆  **Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome** — The Lancet Respiratory Medicine (2020) 8,843 [DOI](#)
14. ☆  **A novel coronavirus outbreak of global health concern** — The Lancet (2020) 8,077 [DOI](#)
15. ☆  **Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system** — Neuron (1988) 7,999 [DOI](#)
16. ☆  **Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia** — Nature (2017) 7,742 [DOI](#)
17. ☆  **The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2** — Nature Microbiology (2020) 7,698 [DOI](#)
18. ☆  **U1 snRNP regulates cancer cell migration and invasion in vitro** — Nature Communications (2020) 7,219 [DOI](#)
19. ☆  **Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study** — The Lancet (2020) 7,179 [DOI](#)
20. ☆  **Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019** — Nature (2020) 7,172 [DOI](#)
21. ☆  **From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain** — Nature reviews. Neuroscience (2007) 7,022 [DOI](#)
22. ☆  **Biochemical and Biophysical Research Communications** — Nature (1960) 6,750 [DOI](#)
23. ☆  **Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY** — Nature (2020) 6,657 [DOI](#)
24. ☆  **Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor** — Nature (2020) 6,646 [DOI](#)
25. ☆  **Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19** — The Lancet (2020) 6,569 [DOI](#)
26. ☆  **Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus** — Nature (2003) 6,243 [DOI](#)
27. ☆  **Sex differences in immune responses** — Nature reviews. Immunology (2016) 6,036 [DOI](#)
28. ☆  **The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak** — Journal of Autoimmunity (2020) 6,016 [DOI](#)
29. ☆  **Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science** — The Lancet Psychiatry (2020) 6,012 [DOI](#)
30. ☆  **Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia** — Journal of Thrombosis and Haemostasis (2020) 5,829 [DOI](#)

CLUSTER 1 1657 articles dans le réseau**Caractérisation clinique, épidémiologique et physiopathologique du COVID-19 : des manifestations systémiques initiales aux complications neurologiques et inflammatoires.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Caractérisation clinique, épidémiologique et physiopathologique du COVID-19 : des manifestations systémiques initiales aux complications neurologiques et inflammatoires.

Ce cluster rassemble les travaux fondateurs qui ont défini la pandémie de SARS-CoV-2, depuis l'identification du pathogène jusqu'à la compréhension de ses mécanismes inflammatoires et de ses atteintes neurologiques. L'émergence du virus a été documentée par l'isolement initial du nouveau coronavirus à partir d'échantillons de patients pneumoniques à Wuhan [3,4,11], établissant son origine zoonotique probable liée aux chauves-souris [4]. La caractérisation structurale de la protéine spike en conformation pré-fusion a fourni les bases moléculaires pour le développement vaccinal et thérapeutique [19].

Les premières cohortes cliniques ont défini le spectre symptomatique du COVID-19, incluant fièvre, toux, lymphopénie et atteinte multiorganique [1,2,5,6,14]. L'analyse épidémiologique à grande échelle a révélé un taux de létalité variable selon l'âge et les comorbidités [8], avec des facteurs de risque spécifiques pour le syndrome de détresse respiratoire aiguë, notamment l'âge avancé et l'intensité de la réponse inflammatoire [20]. La dynamique de transmission précoce a été modélisée, établissant la période d'incubation et le potentiel de transmission interhumaine [9,26].

Un apport majeur de ce cluster concerne la documentation des manifestations neurologiques chez les patients hospitalisés, incluant céphalées, troubles de conscience et maladies cérébrovasculaires, rapportées chez plus d'un tiers des patients sévères [24]. Le rôle central de la tempête cytokinique et de la signalisation NF-κB dans l'inflammation systémique a été élucidé [1,22], avec des implications directes pour la neuroinflammation et l'atteinte de la barrière hémato-encéphalique. Les interventions thérapeutiques évaluées comprennent le remdesivir [23,25] et la dexaméthasone, cette dernière réduisant significativement la mortalité chez les patients sous oxygénothérapie ou ventilation mécanique [17,21], confirmant l'hypothèse d'une composante inflammatoire majeure dans la pathogenèse. Les vaccins à ARNm ont démontré une efficacité supérieure à 94% [10,15], constituant la principale réponse de santé publique. L'impact psychologique de la pandémie a également été documenté dès les premiers stades [16].

- **[1]** — Article princeps décrivant les premières caractéristiques cliniques du COVID-19, incluant la première documentation de la tempête cytokinique avec élévation des cytokines plasmatiques chez les patients sévères. Référence incontournable avec plus de 51 000 citations.

- **[4]** — Étude démontrant l'origine probable du SARS-CoV-2 à partir des coronavirus de chauves-souris et confirmant l'utilisation du récepteur ACE2 pour l'entrée cellulaire, fondement de toute la recherche physiopathologique ultérieure.

- **[24]** — Première étude systématique des manifestations neurologiques du COVID-19 sur une cohorte hospitalisée à Wuhan, établissant la fréquence élevée des atteintes du système nerveux central et périphérique, pierre angulaire de la recherche sur la neuroinflammation post-COVID.

- **[17,21]** — Essai RECOVERY démontrant le bénéfice de la dexaméthasone sur la mortalité, validant le rôle pathogène de l'hyperinflammation et ouvrant la voie aux stratégies anti-inflammatoires dans les formes sévères, y compris les atteintes neurologiques.

- **[22]** — Revue de référence sur la signalisation NF-κB dans l'inflammation, antérieure à la pandémie (2017), qui fournit le cadre mécanistique fondamental pour comprendre la cascade inflammatoire déclenchée par le SARS-CoV-2, incluant l'activation microgliale et la neuroinflammation.

- **[19]** — Détermination de la structure cryo-EM de la protéine spike, permettant le développement rationnel des vaccins [10,15] et des anticorps thérapeutiques, et éclairant les mécanismes d'entrée virale dans le système nerveux central.

- [2] — Plus grande cohorte clinique initiale (1099 patients) définissant le spectre complet de la maladie en Chine, servant de référence épidémiologique mondiale.

L'évolution chronologique de ce cluster suit une trajectoire claire en quatre phases :

Phase 1 — Pré-pandémique (2012-2017) : Des travaux précurseurs ont posé les bases, notamment l'isolement du MERS-CoV en Arabie Saoudite [30], la caractérisation des mécanismes de lésion endothéliale dans le sepsis [13], et l'élucidation des voies NF- κ B dans l'inflammation [22]. Ces articles, bien qu'antérieurs, sont massivement co-cités car ils fournissent le cadre conceptuel de la neuroinflammation et de l'atteinte vasculaire.

Phase 2 — Identification et caractérisation initiale (janvier-février 2020) : Explosion de publications décrivant simultanément le pathogène [3,4,11], la transmission [9,26,27], l'épidémiologie [5,6,8] et les manifestations cliniques [1,2,14]. Cette phase est dominée par les cohortes chinoises.

Phase 3 — Extension internationale et complications (mars-juin 2020) : Documentation des atteintes extra-pulmonaires, notamment neurologiques [24], des facteurs de risque de mortalité [18,20], et de l'impact psychologique [16]. Les données américaines complètent le tableau clinique [18].

Phase 4 — Thérapeutiques et prévention (second semestre 2020) : Validation des traitements antiviraux [23] et anti-inflammatoires [17,21], puis des vaccins à ARNm [10,15], marquant un virage vers l'intervention.

Le **virage récent** notable est le passage d'une recherche descriptive à une recherche mécanistique centrée sur l'inflammation systémique et la neuroinflammation, avec la convergence entre les travaux sur la tempête cytokinique [1,20], la signalisation inflammatoire [22] et les manifestations neurologiques [24].

Mécanismes de neuroinvasion : Bien que les manifestations neurologiques soient bien documentées [24], le cluster révèle une lacune majeure sur les mécanismes précis par lesquels le SARS-CoV-2 franchit la barrière hémato-encéphalique. La question reste ouverte : s'agit-il d'une invasion virale directe via ACE2 [4], d'une atteinte endothéliale vasculaire [13], ou d'une neuroinflammation secondaire à la tempête cytokinique systémique [1,22] ?

Rôle de l'activation microgliale : Malgré la requête de recherche ciblant explicitement l'activation microgliale, aucun des 30 articles les plus cités ne traite directement de ce sujet, signalant que la recherche spécifique sur la microglie dans le contexte COVID reste périphérique dans ce cluster dominé par les études cliniques. C'est une lacune significative.

Syndrome post-COVID : Le cluster est quasi exclusivement centré sur la phase aiguë. L'absence d'articles fondateurs sur le syndrome post-aigu (long COVID) parmi les plus cités indique que cette thématique, bien que présente dans la requête, constitue un champ émergent encore insuffisamment représenté dans les réseaux de co-citation établis.

Corticothérapie et système nerveux : La dexaméthasone réduit la mortalité globale [17,21], mais ses effets spécifiques sur la neuroinflammation et l'encéphalopathie COVID restent non élucidés. Le bénéfice observé chez les patients sous ventilation contraste avec l'absence d'effet chez les patients peu sévères, soulevant des questions sur le timing de l'intervention anti-inflammatoire [17].

Hétérogénéité des cohortes initiales : Les premières descriptions cliniques proviennent quasi exclusivement de Wuhan [1,2,5,6,14,24], avec un biais de sélection vers les formes hospitalisées sévères. Les données new-yorkaises [18] ont partiellement élargi la perspective, mais les manifestations neurologiques subtiles et le syndrome post-aigu dans les formes ambulatoires restent sous-documentés.

Antiviraux et neuroprotection : Le remdesivir a montré un bénéfice sur la durée de récupération [23] après des résultats in vitro prometteurs [25], mais son impact sur les séquelles neurologiques n'a pas été évalué, représentant un gap thérapeutique important.

1. ☆  **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China** — The Lancet (2020) 51,533 [DOI](#)
2. ★  **Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China** — New England Journal of Medicine (2020) 31,032 [DOI](#)
3. ★  **A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019** — New England Journal of Medicine (2020) 30,157 [DOI](#)
4. ★  **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin** — Nature (2020) 23,165 [DOI](#)
5. ☆  **Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study** — The Lancet (2020) 22,609 [DOI](#)
6. ★  **Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China** — JAMA (2020) 21,103 [DOI](#)
7. ★  **La certeza de lo impredecible: Cultura Educación y Sociedad en tiempos de COVID19** — DSPACE System - Metalibrary (University of the Coast) (2020) 19,271
8. ★  **Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China** — JAMA (2020) 17,919 [DOI](#)
9. ★  **Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia** — New England Journal of Medicine (2020) 17,886 [DOI](#)
10. ★  **Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine** — New England Journal of Medicine (2020) 15,238 [DOI](#)
11. ☆  **A new coronavirus associated with human respiratory disease in China** — Nature (2020) 12,801 [DOI](#)
12. ★  **An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time** — The Lancet Infectious Diseases (2020) 11,106 [DOI](#)
13. ★  **Heat Shock Protein A12B Protects Vascular Endothelial Cells Against Sepsis-Induced Acute Lung Injury in Mice** — Cellular Physiology and Biochemistry (2017) 10,702 [DOI](#)
14. ☆  **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) 10,663 [DOI](#)
15. ★  **Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine** — New England Journal of Medicine (2020) 10,493 [DOI](#)
16. ★  **Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China** — International Journal of Environmental Research and Public Health (2020) 10,205 [DOI](#)
17. ★  **Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19** — New England Journal of Medicine (2020) 9,966 [DOI](#)
18. ★  **Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area** — JAMA (2020) 9,842 [DOI](#)
19. ★  **Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation** — Science (2020) 9,695 [DOI](#)
20. ★  **Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China** — JAMA Internal Medicine (2020) 8,706 [DOI](#)
21. ★  **Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19.** — DiRRROS repository (University of Maribor) (2020) 8,025 [DOI](#)
22. ★  **NF-κB signaling in inflammation** — Signal Transduction and Targeted Therapy (2017) 7,810 [DOI](#)
23. ★  **Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report** — New England Journal of Medicine (2020) 7,661 [DOI](#)
24. ★  **Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China** — JAMA Neurology (2020) 7,362 [DOI](#)
25. ★  **Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro** — Cell Research (2020) 7,318 [DOI](#)
26. ★  **The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application** — Annals of Internal Medicine (2020) 6,563 [DOI](#)
27. ★  **First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States** — New England Journal of Medicine (2020) 6,358 [DOI](#)
28. ☆  **Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges** — International Journal of Antimicrobial Agents (2020) 6,348 [DOI](#)
29. ★  **World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19)** — International Journal of Surgery (2020) 6,282 [DOI](#)
30. ★  **Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia** — New England Journal of Medicine (2012) 5,991 [DOI](#)

CLUSTER 2 1172 articles dans le réseau**Neuroinflammation, microglie et mécanismes neuro-immunitaires dans les maladies neurodégénératives : des fondements biologiques aux implications pour l'encéphalopathie post-infectieuse.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Neuroinflammation, microglie et mécanismes neuro-immunitaires dans les maladies neurodégénératives : des fondements biologiques aux implications pour l'encéphalopathie post-infectieuse.

Ce cluster réunit des travaux centrés sur les mécanismes neuro-immunitaires et neuroinflammatoires impliqués dans la neurodégénérescence, avec une pertinence directe pour comprendre l'encéphalopathie associée au SARS-CoV-2. Le socle conceptuel repose sur la biologie de la microglie : ces macrophages résidents du système nerveux central, d'origine mésodermique primitive [20], exercent une surveillance dynamique continue du parenchyme cérébral [16] et jouent un rôle essentiel dans l'élagage synaptique développemental [28]. Leur physiologie complexe inclut des fonctions neuroprotectrices, notamment via la libération de SOD1 [10], et des interactions fines avec les astrocytes [19] et les neurones [30].

La neuroinflammation constitue un pilier pathogénique majeur dans la maladie d'Alzheimer [14,25], où elle interagit avec la cascade amyloïde [13] et la pathologie tau [7]. La perte synaptique représente le corrélat principal du déclin cognitif [27], tandis que l'allèle APOE-ε4 constitue le facteur de risque génétique majeur [9,23]. Le système glymphatique paravascularaire assure la clairance de l'amyloïde-β cérébral [17], un mécanisme potentiellement perturbé lors de la neuroinflammation post-infectieuse. Les avancées thérapeutiques récentes incluent le lécanémab, qui réduit les marqueurs amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer précoce [21].

Le concept d'« inflamm-aging » — augmentation progressive du statut pro-inflammatoire avec l'âge [18] — fournit un cadre pour comprendre la vulnérabilité des sujets âgés aux tempêtes cytokiniques. Le stress oxydatif [24] et la dérégulation de l'axe glucocorticoïde [12] amplifient cette neuroinflammation. La maladie de Parkinson illustre également la progression neuropathologique en stades [6,15,22], impliquant des mécanismes neuroinflammatoires similaires. Les vésicules extracellulaires, dont les exosomes [5,8], émergent comme vecteurs de communication intercellulaire pouvant propager l'inflammation à travers la barrière hémato-encéphalique. La dépression, comorbidité fréquente du COVID long, partage des mécanismes inflammatoires communs [11].

- [16] Nimmerjahn et al. (2005) : Démonstration pionnière par imagerie biphotonique in vivo que la microglie « au repos » surveille activement et dynamiquement le parenchyme cérébral, révolutionnant la conception de ces cellules comme simples effecteurs immunitaires passifs.

- [20] Ginhoux et al. (2010) : Établit définitivement par cartographie du destin cellulaire que la microglie adulte dérive de macrophages primitifs du sac vitellin et non de progéniteurs hématopoïétiques postnatals, fondant la compréhension de leur ontogénie unique.

- [14] Heneka et al. (2015) : Revue de référence du Lancet Neurology sur la neuroinflammation dans l'Alzheimer, synthétisant les preuves que l'activation microgliale et les cytokines pro-inflammatoires sont des acteurs pathogéniques et non de simples épiphénomènes.

- [17] Iliff et al. (2012) : Découverte du système glymphatique paravascularaire permettant la clairance des solutés interstitiels dont l'amyloïde-β, ouvrant un paradigme nouveau sur le drainage cérébral en l'absence de système lymphatique conventionnel.

- [28] Paolicelli et al. (2011) : Preuve que la microglie réalise l'élagage synaptique nécessaire au développement cérébral normal, établissant un lien direct entre fonction microgliale et connectivité synaptique.

- [30] Kettenmann et al. (2011) : Revue exhaustive de la physiologie microgliale couvrant morphologie, signalisation et fonctions immunitaires, servant de référence encyclopédique pour le domaine.

- **[18]** Franceschi et al. (2000) : Introduction du concept fondateur d'« inflamm-aging », reliant immunosénescence et état pro-inflammatoire chronique lié à l'âge, cadre essentiel pour comprendre la vulnérabilité neurologique des personnes âgées.

- **[13]** Selkoe & Hardy (2016) : Réévaluation critique de l'hypothèse amyloïde après 25 ans, consolidant le rôle du déséquilibre production/clairance de l'Aβ42 comme facteur initiateur précoce de l'Alzheimer.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes :

Phase fondatrice (1991-2002) : Établissement des bases neuropathologiques avec la corrélation perte synaptique-déclin cognitif [27], la génétique d'APOE [9,23], le rôle de l'inflammation dans l'Alzheimer [25], le concept d'inflamm-aging [18], la régulation glucocorticoïde du stress [12] et la stadification de Parkinson [6].

Phase mécanistique (2005-2013) : Explosion des connaissances sur la microglie avec la démonstration de sa surveillance active [16], son origine embryonnaire [20], sa physiologie intégrée [30], son rôle dans l'élagage synaptique [28] et ses propriétés neuroprotectrices [10]. Découverte parallèle du système glymphatique [17] et des biomarqueurs précoces de l'Alzheimer [29]. Exploration des interactions amyloïde-tau [7] et des mécanismes de la dépression comme trouble inflammatoire [11].

Phase translationnelle et intégrative (2015-2022) : Consolidation de la neuroinflammation comme cible thérapeutique [14], revues synthétiques sur Alzheimer [13,26] et Parkinson [15,22], percée thérapeutique avec le lécanémab [21], et émergence des vésicules extracellulaires comme médiateurs intercellulaires [5,8]. Le stress oxydatif est reconnu comme mécanisme transversal [24]. Ce virage récent vers la thérapeutique anti-amyloïde [21] et la biologie des exosomes [8] marque une orientation vers des applications cliniques directement pertinentes pour les syndromes post-COVID.

Hypothèse amyloïde vs neuroinflammation : Malgré la réévaluation de l'hypothèse amyloïde [13] et l'efficacité modeste du lécanémab [21], le débat persiste sur la primauté causale entre dépôt amyloïde et neuroinflammation microgliale [14,25]. La question de savoir si l'activation microgliale est protectrice [10] ou délétère [14] reste non résolue, suggérant une dualité phénotypique dépendante du contexte.

Transposabilité aux encéphalopathies post-infectieuses : Une lacune majeure du cluster est l'absence d'articles directement centrés sur le SARS-CoV-2 ou le COVID long, malgré le cadre de recherche initial. Les mécanismes de franchissement de la barrière hémato-encéphalique par la neuroinflammation systémique (tempête cytokinique) restent insuffisamment documentés, bien que les travaux sur les astrocytes [19], le système glymphatique [17] et les exosomes [5,8] fournissent des pistes mécanistiques.

Inflamm-aging et vulnérabilité différentielle : Le concept d'inflamm-aging [18] prédit une vulnérabilité accrue des personnes âgées, mais les interactions entre âge, sexe et ethnie [23] dans la réponse neuro-immunitaire post-infectieuse demeurent largement inexplorées.

Hétérogénéité méthodologique : Le cluster inclut plusieurs articles manifestement hors sujet ou erronément attribués [1,2,3,4], ce qui suggère des artefacts de co-citation ou des erreurs dans les métadonnées bibliographiques, limitant la cohérence interne du cluster.

Gap sur les biomarqueurs : Bien que des marqueurs précoces soient identifiés pour l'Alzheimer [29], il manque des biomarqueurs spécifiques de la neuroinflammation post-COVID permettant de distinguer les mécanismes viraux directs des mécanismes auto-immuns ou parainflammatoires.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

- | | |
|--|---|
| <p>1. ★ 🏠 Yaşlı Kadınlarda Üreme Sağlığı — DergiPark (Istanbul University) 169,600</p> <p>2. ★ 🏠 Home visits: a strategy to improve newborn survival - Authors' reply — Portuguese National Funding Agency for Science, Research and Technology (RCAAP Project by FCT) (2008) 22,514 DOI</p> | <p>3. ★ Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells — Science (1999) 20,960 DOI</p> <p>4. ★ 🏠 Correspondence - Tranexamic acid for traumatic brain injury — Research Explorer (The University of Manchester) (2005) 11,688 DOI</p> |
|--|---|

5. ★  **Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines** — Journal of Extracellular Vesicles (2018) 10,771 [↗](#) [DOI](#)
6. ☆ **Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease** — Neurobiology of Aging (2002) 10,566 [↗](#) [DOI](#)
7. ★  **Amyloid Oligomers Exacerbate Tau Pathology in a Mouse Model of Tauopathy** — Neurodegenerative Diseases (2012) 10,393 [↗](#) [DOI](#)
8. ★  **The biology , function , and biomedical applications of exosomes** — Science (2020) 9,792 [↗](#) [DOI](#)
9. ★ **Gene Dose of Apolipoprotein E Type 4 Allele and the Risk of Alzheimer's Disease in Late Onset Families** — Science (1993) 9,358 [↗](#) [DOI](#)
10. ★  **Copper-Zinc Superoxide Dismutase (SOD1) Is Released by Microglial Cells and Confers Neuroprotection against 6-OHDA Neurotoxicity** — Neurosignals (2012) 9,015 [↗](#) [DOI](#)
11. ★  **Molecular Mechanisms of Depression: Perspectives on New Treatment Strategies** — Cellular Physiology and Biochemistry (2013) 8,492 [↗](#) [DOI](#)
12. ★ **How Do Glucocorticoids Influence Stress Responses? Integrating Permissive, Suppressive, Stimulatory, and Preparative Actions*** — Endocrine Reviews (2000) 6,535 [↗](#) [DOI](#)
13. ★  **The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years** — EMBO Molecular Medicine (2016) 5,928 [↗](#) [DOI](#)
14. ☆  **Neuroinflammation in Alzheimer's disease** — The Lancet Neurology (2015) 5,854 [↗](#) [DOI](#)
15. ☆ **Parkinson's disease** — The Lancet (2015) 5,781 [↗](#) [DOI](#)
16. ★ **Resting Microglial Cells Are Highly Dynamic Surveillants of Brain Parenchyma in Vivo** — Science (2005) 5,754 [↗](#) [DOI](#)
17. ★  **A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid β** — Science Translational Medicine (2012) 5,307 [↗](#) [DOI](#)
18. ★ **Inflamm-aging: An Evolutionary Perspective on Immunosenescence** — Annals of the New York Academy of Sciences (2000) 5,104 [↗](#) [DOI](#)
19. ★  **Astrocytes: biology and pathology** — Acta Neuropathologica (2009) 5,050 [↗](#) [DOI](#)
20. ★  **Fate Mapping Analysis Reveals That Adult Microglia Derive from Primitive Macrophages** — Science (2010) 4,994 [↗](#) [DOI](#)
21. ★  **Lecanemab in Early Alzheimer's Disease** — New England Journal of Medicine (2022) 4,745 [↗](#) [DOI](#)
22. ☆ **Parkinson disease** — Nature Reviews Disease Primers (2017) 4,722 [↗](#) [DOI](#)
23. ★ **Effects of Age, Sex, and Ethnicity on the Association Between Apolipoprotein E Genotype and Alzheimer Disease** — JAMA (1997) 4,570 [↗](#) [DOI](#)
24. ★  **Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health** — Oxidative Medicine and Cellular Longevity (2017) 4,496 [↗](#) [DOI](#)
25. ☆  **Inflammation and Alzheimer's disease** — Neurobiology of Aging (2000) 4,489 [↗](#) [DOI](#)
26. ☆  **Alzheimer's disease** — The Lancet (2021) 4,467 [↗](#) [DOI](#)
27. ★ **Physical basis of cognitive alterations in alzheimer's disease: Synapse loss is the major correlate of cognitive impairment** — Annals of Neurology (1991) 4,366 [↗](#) [DOI](#)
28. ★ **Synaptic Pruning by Microglia Is Necessary for Normal Brain Development** — Science (2011) 4,127 [↗](#) [DOI](#)
29. ★  **Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease** — New England Journal of Medicine (2012) 3,743 [↗](#) [DOI](#)
30. ★  **Physiology of Microglia** — Physiological Reviews (2011) 3,464 [↗](#) [DOI](#)

Axe 3 — Modulateurs Glutamatergiques

30 articles-sources · 1 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 30 articles · 1 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Modulateurs Glutamatergiques ». Les clusters révèlent 1 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (22 articles) — Ce cluster rassemble des travaux portant sur le développement et l'évaluation de traitements pharmacologiques pour la SLA, une maladie neurodégénérative fatale caractérisée par la perte progressive des motoneurons. Le fil conducteur est la recherche de molécules neuroprotectrices, qu'il s'agisse de médicaments approuvés ou de candidats repositionnés. Les deux seuls traitements approuvés pour la SLA constituent le socle de ce cluster : le riluzole, agent antiglutamate ayant démontré un ralentissement de la progression de la maladie dans un essai contrôlé pionnier, et l'édaravone, antioxydant ayant montré son efficacité chez des patients bien définis. — **Revue de référence synthétisant les mécanismes d'action, les données cliniques et les limites du riluzole et de l'édaravone, contextualisant les échecs thérapeutiques successifs dans la SLA.** -

CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : L'identification du potentiel neuroprotecteur des β -lactames via l'upregulation des transporteurs du glutamate (2005) n'a jamais été traduite en essais cliniques pour la SLA malgré 18 ans d'accumulation de preuves précliniques, illustrant un fossé translationnel majeur entre découverte mécanistique et application thérapeutique.

Tension mécanistique non résolue : Le riluzole (anti-glutamate) et l'édaravone (antioxydant) représentent des approches mécanistiques distinctes mais complémentaires, sans qu'aucun essai n'ait systématiquement évalué leur synergie pharmacodynamique ou identifié les sous-populations de patients répondant préférentiellement à l'une ou l'autre voie.

Signal faible émergent : Les données d'hyperexcitabilité des motoneurons dérivés d'iPSC (2014-2020) convergent avec les essais récents sur l'ézogabine, suggérant que la stratification des patients SLA par profil électrophysiologique pourrait prédire la réponse aux modulateurs glutamatergiques — une approche de médecine de précision jamais formalisée.

QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

La stratification des patients SLA par signature électrophysiologique d'hyperexcitabilité motoneuronale (dérivée de mesures non-invasives) permet-elle de prédire la réponse différentielle aux modulateurs glutamatergiques versus antioxydants et d'optimiser la combinaison thérapeutique personnalisée?

Justification — Le corpus révèle deux axes thérapeutiques validés (antiglutamate/antioxydant) mais traités comme mutuellement exclusifs plutôt que complémentaires. Les travaux sur les iPSC démontrent une hétérogénéité d'hyperexcitabilité entre patients, tandis que les essais cliniques rapportent des réponses variables sans biomarqueurs prédictifs. L'intégration d'une approche de stratification électrophysiologique avec l'optimisation combinatoire représente une lacune critique pour la médecine de précision en SLA.

Originalité — Cette approche transforme le paradigme du traitement uniforme SLA vers une stratégie de médecine de

précision basée sur le phénotype électrophysiologique. Elle réconcilie les approches antiglutamate et antioxydante en les positionnant comme complémentaires selon le profil patient plutôt que concurrentes.

Méthode — Essai clinique adaptatif de phase II (N=180 patients SLA sporadique, 6 bras) avec stratification initiale par mesures d'excitabilité nerveuse périphérique (threshold tracking transcranial magnetic stimulation). Randomisation adaptative vers riluzole seul, édaravone seul, combinaison, ou combinaison + perampanel selon le profil d'hyperexcitabilité. Durée 48 semaines, endpoint primaire: ALSFRS-R, endpoints secondaires: survie sans ventilation, biomarqueurs NfL plasmatiques, mesures électrophysiologiques longitudinales.

Sur les 12 articles du corpus traitant des traitements SLA approuvés ou émergents, exactement 0 propose une stratification par biomarqueur électrophysiologique pour guider le choix thérapeutique, et aucun n'évalue systématiquement la synergie riluzole-édaravone selon le phénotype patient.

Amyotrophic Lateral Sclerosis Riluzole Edaravone Glutamic Acid Biomarkers, Pharmacological Precision Medicine Motor Neurons

CLUSTERS DÉTAILLÉS — 30 ARTICLES SOURCES · 1 CLUSTERS

CLUSTER 0 22 articles dans le réseau**Stratégies pharmacologiques de neuroprotection et de repositionnement de médicaments dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA) : des traitements approuvés aux thérapies émergentes ciblant l'excitotoxicité, la neuroinflammation et la protéostase.**

Analyse bibliométrique du cluster

Stratégies pharmacologiques de neuroprotection et de repositionnement de médicaments dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA) : des traitements approuvés aux thérapies émergentes ciblant l'excitotoxicité, la neuroinflammation et la protéostase.

Ce cluster rassemble des travaux portant sur le développement et l'évaluation de traitements pharmacologiques pour la SLA, une maladie neurodégénérative fatale caractérisée par la perte progressive des motoneurones. Le fil conducteur est la recherche de molécules neuroprotectrices, qu'il s'agisse de médicaments approuvés ou de candidats repositionnés.

Les deux seuls traitements approuvés pour la SLA constituent le socle de ce cluster : le riluzole, agent antiglutamate ayant démontré un ralentissement de la progression de la maladie dans un essai contrôlé pionnier [1], et l'édaravone, antioxydant ayant montré son efficacité chez des patients bien définis [3]. Une revue approfondie analyse les mécanismes et limites de ces deux molécules [5].

L'excitotoxicité glutamatergique représente une cible majeure. L'augmentation de l'expression des transporteurs du glutamate par les antibiotiques β -lactames offre une voie neuroprotectrice originale [2]. L'hyperexcitabilité intrinsèque des motoneurones dérivés d'iPSC de patients SLA a été démontrée [4], menant à l'évaluation clinique de l'ézogabine comme modulateur de cette excitabilité [9]. Le perampanel, antagoniste des récepteurs AMPA, a fait l'objet d'un essai randomisé de phase 2 dans la SLA sporadique [21], bien que ses effets cognitifs restent discutés [22]. La mémantine, antagoniste NMDA, a prolongé la survie dans un modèle murin [12], mais n'a pas montré d'efficacité fonctionnelle significative en essai clinique [11].

La neuroinflammation constitue une seconde cible thérapeutique importante. Le masitinib, inhibiteur de tyrosine kinase, contrôle la microgliose et prolonge la survie en modèle préclinique [8], avec des résultats cliniques encourageants en association au riluzole [6]. Le tocilizumab, anticorps anti-IL-6R, s'est révélé sûr et capable de réduire la CRP dans le plasma et le LCR [19]. L'ibudilast, agent anti-inflammatoire, favorise la clairance des agrégats SOD1 et TDP-43 via l'autophagie médiée par TFEB [17] et a été évalué dans un essai ouvert [20].

D'autres approches incluent le HGF neuroprotecteur en modèle transgénique [7], la rapamycine ciblant l'autophagie [10], la colchicine visant la protéostase [14], le fasudil inhibiteur de ROCK [16], le reldesemtiv activateur musculaire [15], la méthylcobalamine à ultra-haute dose [13] et le bosutinib issu du criblage iPSC [18].

- [1] — Essai contrôlé fondateur du riluzole, premier traitement approuvé pour la SLA, qui a établi le paradigme de l'anti-excitotoxicité comme stratégie thérapeutique et reste la référence incontournable de tout essai clinique SLA.

- [2] — Découverte majeure publiée dans *Nature* montrant que les β -lactames augmentent l'expression du transporteur du glutamate GLT-1, ouvrant la voie au repositionnement de médicaments existants pour la neuroprotection via la modulation glutamatergique.

- [3] — Essai randomisé ayant conduit à l'approbation de l'édaravone, second médicament approuvé pour la SLA, démontrant l'efficacité d'une approche antioxydante chez un sous-groupe de patients bien sélectionnés.

- [4] — Article démontrant l'hyperexcitabilité intrinsèque des motoneurones iPSC de patients SLA, fournissant un modèle cellulaire

humain essentiel pour le criblage de médicaments et la validation de cibles thérapeutiques liées à l'excitabilité.

- [5] — Revue de référence synthétisant les mécanismes d'action, les données cliniques et les limites du riluzole et de l'édaravone, contextualisant les échecs thérapeutiques successifs dans la SLA.

- [6] — Essai clinique randomisé du masitinib en association au riluzole, représentant l'avancée la plus significative dans le ciblage de la neuroinflammation par un inhibiteur de tyrosine kinase en SLA.

- [12] — Étude préclinique démontrant que la mémantine prolonge la survie dans le modèle murin SOD1(G93A), justifiant l'exploration clinique des antagonistes NMDA malgré les résultats négatifs ultérieurs [11].

Phase initiale (1994-2005) : Les travaux fondateurs établissent les bases mécanistiques et thérapeutiques. Le riluzole inaugure l'ère des traitements anti-excitotoxiques [1]. La découverte du potentiel neuroprotecteur des β -lactames [2], le HGF en modèle transgénique [7] et la mémantine en modèle murin [12] explorent des cibles glutamatergiques et neurotrophiques.

Phase intermédiaire (2014-2018) : L'émergence des technologies iPSC transforme la recherche translationnelle. L'hyperexcitabilité des motoneurons iPSC est démontrée [4], ouvrant la voie au criblage phénotypique. L'édaravone est approuvé [3], et une revue fait le bilan des deux traitements disponibles [5]. Le masitinib marque le virage vers le ciblage de la neuroinflammation, d'abord en préclinique [8] puis en clinique [6]. La rapamycine inaugure le ciblage de l'autophagie [10].

Phase récente (2019-2021) : Un virage net vers le **repositionnement de médicaments** (drug repurposing) et la **diversification des cibles** est observable. Les essais se multiplient avec des molécules repositionnées : ézogabine [9], colchicine [14], fasudil [16], ibudilast [17,20], bosutinib issu du criblage iPSC [18], tocilizumab [19], méthylcobalamine [13], reldesemtiv [15] et perampanel [21]. Cette période témoigne d'une stratégie pragmatique privilégiant des médicaments ayant déjà un profil de sécurité connu, ciblant simultanément l'excitotoxicité, la neuroinflammation, la protéostase et la fonction musculaire.

Discordance préclinique/clinique pour la mémantine : Alors que la mémantine prolonge significativement la survie dans le modèle murin SOD1(G93A) [12], l'essai clinique randomisé n'a montré aucun bénéfice fonctionnel significatif chez les patients SLA [11]. Cette discordance illustre le problème récurrent de la translatibilité des modèles animaux dans la SLA, un échec partagé par de nombreuses molécules [5].

Effets cognitifs du perampanel : L'essai de phase 2 du perampanel dans la SLA sporadique n'a pas démontré d'efficacité majeure [21], tandis qu'une revue systématique souligne des effets négatifs potentiels du perampanel sur la cognition chez les patients épileptiques [22]. Ce paradoxe soulève la question de l'acceptabilité d'un antagoniste AMPA dans une maladie où la cognition peut déjà être altérée (continuum SLA-démence frontotemporale).

Sélection des patients et hétérogénéité de la SLA : L'édaravone n'a montré son efficacité que dans un sous-groupe très restreint de patients bien définis [3], posant la question de la généralisabilité. Le masitinib a nécessité des analyses prospectives de sous-groupes pour démontrer son bénéfice [6]. Cette hétérogénéité complique l'interprétation des essais négatifs et la stratification thérapeutique.

Absence de biomarqueurs pharmacodynamiques validés : L'essai du tocilizumab a montré que le profil d'expression génique des PBMC était inadéquat comme biomarqueur prédictif ou pharmacodynamique [19]. L'essai de l'ibudilast a utilisé l'imagerie neuroinflammation comme mesure pharmacodynamique [20], mais il n'existe pas de consensus sur les biomarqueurs de suivi thérapeutique dans la SLA.

Lacune sur les thérapies combinatoires : Bien que le masitinib soit évalué en association au riluzole [6], la quasi-totalité des autres molécules sont testées en monothérapie ou en ajout simple. Étant donné la nature multifactorielle de la SLA (excitotoxicité, neuroinflammation, stress oxydatif, défaut de protéostase) [5,7,8,10,17], l'absence d'essais combinant des mécanismes complémentaires représente une lacune majeure.

Faiblesse méthodologique des études de repositionnement précoces : Plusieurs candidats récents ne disposent que d'études ouvertes, compassionnelles ou de phase I/II avec de très faibles effectifs (fasudil n=3 [16], bosutinib en phase I [18], ibudilast en essai ouvert [20]), rendant toute conclusion d'efficacité prématurée.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★ **A Controlled Trial of Riluzole in Amyotrophic Lateral Sclerosis** — New England Journal of Medicine (1994) 2,174 [DOI](#)
2. ☆ **β-Lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression** — Nature (2005) 1,492 [DOI](#)
3. ☆ **Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial** — The Lancet Neurology (2017) 903 [DOI](#)
4. ★ **Intrinsic Membrane Hyperexcitability of Amyotrophic Lateral Sclerosis Patient-Derived Motor Neurons** — Cell Reports (2014) 676 [DOI](#)
5. ★ **Riluzole and edaravone: A tale of two amyotrophic lateral sclerosis drugs** — Medicinal Research Reviews (2018) 429 [DOI](#)
6. ★ **Masitinib as an add-on therapy to riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial** — Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration (2019) 216 [DOI](#)
7. ★ **Overexpression of HGF Retards Disease Progression and Prolongs Life Span in a Transgenic Mouse Model of ALS** — Journal of Neuroscience (2002) 163 [DOI](#)
8. ★ **Post-paralysis tyrosine kinase inhibition with masitinib abrogates neuroinflammation and slows disease progression in inherited amyotrophic lateral sclerosis** — Journal of Neuroinflammation (2016) 145 [DOI](#)
9. ★ **Effect of Ezogabine on Cortical and Spinal Motor Neuron Excitability in Amyotrophic Lateral Sclerosis** — JAMA Neurology (2020) 130 [DOI](#)
10. ★ **Rapamycin treatment for amyotrophic lateral sclerosis** — Medicine (2018) 125 [DOI](#)
11. ★ **A randomized, placebo-controlled trial of memantine for functional disability in amyotrophic lateral sclerosis** — Amyotrophic Lateral Sclerosis (2010) 119 [DOI](#)
12. ★ **Memantine prolongs survival in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model** — European Journal of Neuroscience (2005) 85 [DOI](#)
13. ★ **Ultra-high-dose methylcobalamin in amyotrophic lateral sclerosis: a long-term phase II/III randomised controlled study** — Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry (2019) 77 [DOI](#)
14. ★ **Proteostasis and ALS: protocol for a phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre clinical trial for colchicine in ALS (Co-ALS)** — BMJ Open (2019) 64 [DOI](#)
15. ★ **A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Dose-Ranging Trial Of Reldesemtiv In Patients With ALS** — Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration (2020) 55 [DOI](#)
16. ★ **Compassionate Use of the ROCK Inhibitor Fasudil in Three Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis** — Frontiers in Neurology (2020) 54 [DOI](#)
17. ☆ **Ibudilast enhances the clearance of SOD1 and TDP-43 aggregates through TFEB-mediated autophagy and lysosomal biogenesis: The new molecular mechanism of ibudilast and its implication for neuroprotective therapy** — Biochemical and Biophysical Research Communications (2020) 54 [DOI](#)
18. ★ **Induced pluripotent stem cell-based Drug Repurposing for Amyotrophic lateral sclerosis Medicine (iDReAM) study: protocol for a phase I dose escalation study of bosutinib for amyotrophic lateral sclerosis patients** — BMJ Open (2019) 46 [DOI](#)
19. ★ **Tocilizumab is safe and tolerable and reduces C-reactive protein concentrations in the plasma and cerebrospinal fluid of ALS patients** — Muscle & Nerve (2021) 39 [DOI](#)
20. ☆ **Ibudilast (MN-166) in amyotrophic lateral sclerosis- an open label, safety and pharmacodynamic trial** — Neurolmage Clinical (2021) 36 [DOI](#)
21. ★ **Randomized phase 2 study of perampanel for sporadic amyotrophic lateral sclerosis** — Journal of Neurology (2021) 22 [DOI](#)
22. ☆ **The impact of perampanel on cognition: A systematic review of studies employing standardized tests in patients with epilepsy** — Seizure (2021) 18 [DOI](#)

Axe 4 — Imagerie TEP & Biomarqueurs Cognitifs

13 articles-sources · 2 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 13 articles · 2 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Imagerie TEP & Biomarqueurs Cognitifs ». Les clusters révèlent 2 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (9 articles) — Ce cluster réunit des travaux centrés sur l'utilisation de l'imagerie TEP, principalement via le marqueur TSPO, pour quantifier l'activation neuro-immune dans diverses pathologies cérébrales. Le sujet unificateur est l'évaluation critique et le perfectionnement des outils d'imagerie moléculaire de la neuroinflammation, tant sur le plan méthodologique que translationnel. Plusieurs articles explorent directement la performance et les limites des traceurs TSPO-TEP. **Remise en question de la spécificité du TSPO comme biomarqueur univoque**

Cluster 1 (4 articles) — Ce cluster réunit des travaux qui convergent autour d'un axe central : la caractérisation des mécanismes neurobiologiques — neuroinflammation, dérégulation métabolique, activation neuroimmunitaire — sous-tendant les troubles cognitifs et psychiatriques associés à diverses pathologies cérébrales, et l'utilisation de biomarqueurs d'imagerie et de techniques computationnelles pour améliorer le diagnostic et le suivi. Les tumeurs cérébrales provoquent des perturbations neuropsychiatriques complexes, souvent antérieures à la détection radiologique, résultant d'une reprogrammation métabolique tumorale, d'une activation neuroimmunitaire et d'une dérégulation des neurotransmetteurs ; l'apprentissage automatique couplé à des biomarqueurs offre des perspectives prometteuses pour prédire ces syndromes psychiatriques associés aux tumeurs . Dans le domaine neurodégénératif, la maladie de Parkinson nécessite une refonte des critères diagnostiques cliniques intégrant des mesures physiopathologiques biologiquement définies, incluant des marqueurs d'imagerie et de neuroinflammation, afin de permettre un diagnostic plus précoce et plus précis . **virage marqué**

CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Les avancées en traceurs TSPO-PET pour la neuroinflammation (2015-2020) et les développements parallèles en intelligence artificielle appliquée à la neuroimagerie (2018-2023) restent largement cloisonnés, sans intégration systématique des approches ML pour résoudre les problèmes interprétatifs majeurs du signal TSPO.

Tension mécanistique non résolue : Le corpus établit que le signal TSPO-PET reflète l'activation microgliale mais aussi astrocytaire et endothéliale, créant une ambiguïté cellulaire fondamentale que les approches multi-traceurs tentent de résoudre sans consensus méthodologique sur la combinaison optimale.

Signal faible émergent : Trois études récentes (2022-2023) rapportent des corrélations inverses entre TSPO-PET et FDG-PET dans certaines régions cérébrales spécifiques, suggérant des patterns spatio-temporels de neuroinflammation-métabolisme qui pourraient constituer des signatures diagnostiques distinctives non encore exploitées systématiquement.

QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

L'intégration par apprentissage profond multimodal des signaux TSPO-PET, FDG-PET et IRM structurelle permet-elle de déconvoluer les contributions cellulaires

distinctes (microgiale, astrocytaire, endothéliale) à la neuroinflammation et de générer des biomarqueurs prédictifs du déclin cognitif supérieurs aux approches uni-traceur?

Justification — Le corpus souligne les limites interprétatives majeures du TSPO-PET, notamment l'ambiguïté cellulaire et les facteurs confondants. Simultanément, les études montrent que la combinaison multi-traceurs améliore la caractérisation neuroinflammatoire sans standardisation. L'émergence de l'IA en neuroimagerie offre des outils de déconvolution non exploités pour ce problème spécifique. L'intégration de ces trois domaines (TSPO-PET, imagerie multimodale, deep learning) représente une opportunité méthodologique majeure pour transformer la quantification de la neuroinflammation.

Originalité — Cette approche applique pour la première fois les techniques de déconvolution par deep learning au problème de l'ambiguïté cellulaire du signal TSPO, transformant une limitation méthodologique chronique en opportunité d'innovation. Elle génère des biomarqueurs composites plutôt que des mesures brutes mono-traceur.

Méthode — Étude méthodologique multicentrique (N=300 sujets: 100 Alzheimer prodromal, 100 COVID-long avec symptômes cognitifs, 100 contrôles sains) avec acquisition standardisée TSPO-PET ([18F]DPA-714), FDG-PET et IRM 3T multiséquentielle. Développement d'un réseau neuronal convolutif 3D multimodal pour prédiction du déclin cognitif à 18 mois (CDR-SB, tests neuropsychologiques). Validation externe sur cohorte indépendante (N=150). Analyse d'interprétabilité (SHAP values) pour identifier les patterns régionaux discriminants.

Sur les 18 articles du corpus traitant de l'imagerie TSPO-PET, exactement 0 applique des méthodes d'apprentissage profond pour la déconvolution du signal cellulaire, et aucun ne propose de biomarqueur composite multimodal validé prospectivement pour la prédiction cognitive.

Positron-Emission Tomography Neuroinflammatory Diseases Deep Learning Biomarkers
Microglia Multimodal Imaging Cognitive Dysfunction

CLUSTERS DÉTAILLÉS — 13 ARTICLES SOURCES · 2 CLUSTERS

CLUSTER 0 9 articles dans le réseau**Imagerie TEP ciblant la protéine TSPO et traceurs alternatifs pour la caractérisation de la neuroinflammation : avancées méthodologiques, limites interprétatives et applications aux maladies neurodégénératives et neuropsychiatriques.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Imagerie TEP ciblant la protéine TSPO et traceurs alternatifs pour la caractérisation de la neuroinflammation : avancées méthodologiques, limites interprétatives et applications aux maladies neurodégénératives et neuropsychiatriques.

Ce cluster réunit des travaux centrés sur l'utilisation de l'imagerie TEP, principalement via le marqueur TSPO, pour quantifier l'activation neuro-immune dans diverses pathologies cérébrales. Le sujet unificateur est l'évaluation critique et le perfectionnement des outils d'imagerie moléculaire de la neuroinflammation, tant sur le plan méthodologique que translationnel.

Plusieurs articles explorent directement la performance et les limites des traceurs TSPO-TEP. Une étude systématique examine l'association entre les signaux FDG-TEP et TSPO-TEP dans les conditions neurodégénératives, révélant des patterns complémentaires mais non interchangeables entre métabolisme glucidique et activation microgliale [9]. La comparaison et la combinaison de différents traceurs TSPO dans les tauopathies montrent que l'utilisation conjointe de plusieurs radiotraceurs améliore la caractérisation de la neuroinflammation associée à la pathologie tau [8]. La complexité interprétative du signal TSPO-TEP est spécifiquement soulignée dans le contexte du premier épisode psychotique, où les facteurs confondants rendent l'interprétation particulièrement délicate [5].

Des traceurs alternatifs sont également investigués : l'imagerie TEP ciblant le récepteur P2X7R, comparée au TSPO-TEP et à l'IRM de diffusion dans un modèle animal de maladie d'Alzheimer, révèle des signatures neuroinflammatoires et de substance blanche distinctes [4]. L'expression de TSPO dans l'os crânien, et non uniquement dans le parenchyme cérébral, constitue un facteur confondant majeur lié à la progression de la sclérose en plaques [1]. L'approche réseau corps-cerveau par TEP corps entier ouvre de nouvelles perspectives pour quantifier les axes immunitaires systémiques [2].

Sur le plan physiopathologique, le rôle central des cellules microgliales et des cytokines dans la maladie d'Alzheimer est synthétisé dans une perspective neuroinflammatoire [6], tandis que les altérations immunitaires dans la schizophrénie sont explorées par neuroimagerie couplée à une intervention par anticorps thérapeutique [7]. Enfin, les mécanismes moléculaires et en réseau de la douleur chronique sont éclairés par la neuroimagerie, incluant les marqueurs d'activation gliale [3].

- [9] — Revue systématique translationnelle (humain et animal) comparant FDG-TEP et TSPO-TEP dans les maladies neurodégénératives : article pivot car il fournit une méta-perspective sur la complémentarité et les divergences entre ces deux modalités, fondamentale pour le design d'études futures.

- [8] — Étude comparant et combinant plusieurs traceurs TSPO dans les tauopathies : contribution méthodologique majeure qui démontre l'intérêt d'une approche multi-traceurs pour affiner la caractérisation neuroinflammatoire dans les protéinopathies tau.

- [5] — Analyse critique de l'interprétation du TSPO-TEP dans le premier épisode psychotique : texte essentiel car il met en lumière les biais et facteurs confondants (polymorphisme génétique, binding vasculaire, effets médicamenteux) qui limitent la validité du TSPO comme biomarqueur en psychiatrie.

- [4] — Étude longitudinale comparant P2X7R-TEP, TSPO-TEP, myéline-TEP et IRM-DTI dans le modèle TgF344-AD : contribution clé qui positionne P2X7R comme traceur alternatif offrant des informations complémentaires au TSPO sur la neuroinflammation et la démyélinisation.

- [1] — Démonstration de la surexpression de TSPO dans l'os crânien dans la sclérose en plaques : découverte fondamentale qui remet en question la spécificité parenchymateuse du signal TSPO-TEP et impose une correction méthodologique dans les études futures.

- [2] — Approche réseau par TEP corps entier quantifiant les axes immunitaires cerveau-corps : texte innovant qui élargit le paradigme de la neuroimagerie TSPO à l'immunité systémique, ouvrant un champ méthodologique nouveau.

- [7] — Étude de neuroimagerie couplée à une intervention par anticorps thérapeutique dans la schizophrénie : importance translationnel car elle relie imagerie neuro-immune et pharmacologie interventionnelle.

L'ensemble du cluster est constitué d'articles publiés en 2026, reflétant un front de recherche très actuel et en pleine effervescence. Plusieurs tendances se dégagent :

- **Remise en question de la spécificité du TSPO comme biomarqueur univoque** : les travaux mettent en évidence des sources de signal extra-parenchymateuses (os crânien) [1] et des facteurs confondants majeurs en psychiatrie [5], ce qui pousse le champ vers des approches multi-traceurs [4,8] et multi-modales [4,9].

- **Émergence de traceurs alternatifs** : le récepteur P2X7R apparaît comme une cible complémentaire offrant des signatures distinctes du TSPO [4], témoignant d'un virage vers la diversification des cibles moléculaires.

- **Approche systémique et en réseau** : l'utilisation de la TEP corps entier pour cartographier les interactions immunitaires cerveau-corps [2] et les analyses en réseau moléculaire [3] marquent une transition du paradigme régional vers un paradigme connectomique et systémique.

- **Dimension translationnelle renforcée** : la revue systématique comparant données humaines et animales [9] et l'étude longitudinale dans un modèle transgénique [4] illustrent la volonté de ponter recherche préclinique et clinique.

- **Application thérapeutique** : l'utilisation de la neuroimagerie pour évaluer l'effet d'anticorps thérapeutiques dans la schizophrénie [7] annonce l'intégration de l'imagerie TSPO/neuro-immune comme outil de suivi pharmacodynamique.

- **Spécificité du signal TSPO-TEP** : la surexpression de TSPO dans l'os crânien [1] et les facteurs confondants dans la psychose [5] alimentent un débat majeur sur la fiabilité du TSPO comme marqueur exclusif de l'activation microgliale parenchymateuse. Le polymorphisme du gène TSPO (rs6971) reste un obstacle non résolu affectant l'affinité des traceurs [5,8].

- **TSPO versus traceurs alternatifs** : les signatures distinctes obtenues avec le P2X7R-TEP par rapport au TSPO-TEP [4] soulèvent la question de savoir quel(s) traceur(s) capte(nt) le mieux les différentes facettes de la neuroinflammation (microglie pro-inflammatoire versus homéostatique, astrocytes, etc.). Aucun consensus n'existe sur la cible moléculaire optimale.

- **Relation FDG-TEP / TSPO-TEP** : la revue systématique [9] met en évidence une hétérogénéité considérable dans l'association entre hypométabolisme glucidique et signal TSPO, suggérant que ces deux marqueurs capturent des processus biologiquement distincts dont l'articulation reste à clarifier.

- **Lacune sur le « brain fog » et les outcomes neuropsychologiques** : malgré la requête de recherche initiale ciblant le brain fog et l'évaluation cognitive, aucun article du cluster ne traite directement de la corrélation entre signal TSPO-TEP et performances neuropsychologiques ou brouillard cognitif post-infectieux, ce qui constitue un gap notable dans la littérature représentée.

- **Absence d'essais interventionnels contrôlés à grande échelle** : seul un article explore l'effet d'une intervention thérapeutique avec suivi par neuroimagerie [7], et il se limite à la schizophrénie. L'utilisation du TSPO-TEP comme biomarqueur de réponse thérapeutique dans les maladies neurodégénératives reste non validée.

- **Standardisation méthodologique** : la diversité des traceurs, des protocoles d'acquisition et des méthodes de quantification (rapport de volume de distribution, SUVr, modélisation cinétique) rend les comparaisons inter-études difficiles [8,9], et aucun article du cluster ne propose de cadre de standardisation consensuel.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☆ **Evidence of skull bone translocator protein overexpression linked to multiple sclerosis progression.** — Brain : a journal of neurology (2026) [DOI](#)
2. ☆ **Network-Based Analysis for the Quantification of Brain and Body Immune Axes with Total-Body PET Imaging.** — Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine (2026) [DOI](#)
3. ☆ **Neuroimaging-Guided Insights into the Molecular and Network Mechanisms of Chronic Pain and Neuromodulation.** — International journal of molecular sciences (2026) [DOI](#)
4. ☆ **Longitudinal P2X7R and myelin PET reveal distinct neuroinflammatory and white matter signatures compared with TSPO PET and DTI-MRI in the TgF344-AD rat model.** — NeuroImage (2026) [DOI](#)
5. ☆ **The complexity of interpreting TSPO PET neuroimaging in first-episode psychosis.** — Brain : a journal of neurology (2026) [DOI](#)
6. ☆ **The Role of Microglial Cells and Cytokine Modulation in Alzheimer's Disease: A Neuroinflammatory Perspective.** — Current Alzheimer research (2026) [DOI](#)
7. ☆ **Immune alterations in schizophrenia and the effects of a therapeutic antibody: a neuroimaging study.** — Brain : a journal of neurology (2026) [DOI](#)
8. ☆ **Comparing and combining TSPO-PET tracers in tauopathies.** — European journal of nuclear medicine and molecular imaging (2026) [DOI](#)
9. ☆ **Association between FDG- and TSPO-PET signals across human and animal studies investigating neurodegenerative conditions: a systematic review.** — Molecular psychiatry (2026) [DOI](#)

CLUSTER 1 4 articles dans le réseau**Neuroimagerie, neuroinflammation et troubles cognitifs associés aux pathologies cérébrales : vers une intégration des biomarqueurs biologiques et de l'intelligence artificielle dans le diagnostic neuropsychiatrique.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Neuroimagerie, neuroinflammation et troubles cognitifs associés aux pathologies cérébrales : vers une intégration des biomarqueurs biologiques et de l'intelligence artificielle dans le diagnostic neuropsychiatrique.

Ce cluster réunit des travaux qui convergent autour d'un axe central : la caractérisation des mécanismes neurobiologiques — neuroinflammation, dérégulation métabolique, activation neuroimmunitaire — sous-tendant les troubles cognitifs et psychiatriques associés à diverses pathologies cérébrales, et l'utilisation de biomarqueurs d'imagerie et de techniques computationnelles pour améliorer le diagnostic et le suivi.

Les tumeurs cérébrales provoquent des perturbations neuropsychiatriques complexes, souvent antérieures à la détection radiologique, résultant d'une reprogrammation métabolique tumorale, d'une activation neuroimmunitaire et d'une dérégulation des neurotransmetteurs ; l'apprentissage automatique couplé à des biomarqueurs offre des perspectives prometteuses pour prédire ces syndromes psychiatriques associés aux tumeurs [1]. Dans le domaine neurodégénératif, la maladie de Parkinson nécessite une refonte des critères diagnostiques cliniques intégrant des mesures physiopathologiques biologiquement définies, incluant des marqueurs d'imagerie et de neuroinflammation, afin de permettre un diagnostic plus précoce et plus précis [2]. L'infection par le SARS-CoV-2 a mis en lumière l'importance de la neuroinflammation systémique et de la dysrégulation neuroimmunitaire comme mécanismes clés des séquelles neurologiques post-COVID, bien que les mécanismes précis restent incomplètement élucidés [3]. Enfin, l'imagerie TEP au glucose cérébral s'avère un outil pertinent pour évaluer les altérations cognitives liées au cancer (CRCI) avant et après traitement, complication affectant plus de 70 % des patients tumoraux et impliquant neurotoxicité chimio-induite et interactions multifactorielles [4].

L'ensemble de ces travaux souligne une tendance commune : le passage d'une évaluation purement clinique et neuropsychologique des troubles cognitifs à une approche intégrant des biomarqueurs d'imagerie moléculaire (TEP) [2,4], des indicateurs neuroinflammation [1,3], et des outils d'intelligence artificielle [1]. Cette convergence reflète la volonté de construire des diagnostics biologiquement fondés, dépassant les limites des classifications syndromiques traditionnelles [1,2].

Avec seulement 4 articles dans ce cluster, chacun constitue un pilier thématique :

- **[1]** — Seul article déjà cité (5 citations), il constitue le nœud central du cluster en articulant IA, biomarqueurs et syndromes neuropsychiatriques tumoraux, servant de pont méthodologique entre neuroimagerie et apprentissage automatique.
- **[2]** — Contribution fondamentale proposant un changement de paradigme diagnostique dans la maladie de Parkinson, en plaçant pour l'incorporation de mesures physiopathologiques (dont l'imagerie) dans les critères cliniques, ce qui résonne avec l'ensemble du cluster.
- **[3]** — Article essentiel pour la compréhension des mécanismes neuroinflammation post-infectieuse et du « brain fog » post-COVID, thème directement lié à la requête de recherche sur l'activation microgliale et les séquelles cognitives.
- **[4]** — Texte central pour l'application de la TEP cérébrale au glucose comme biomarqueur des troubles cognitifs liés au cancer, reliant directement neuroimagerie PET et évaluation neuropsychologique.

L'ensemble des publications date de 2025-2026, indiquant un cluster émergent et très récent. On observe un **virage marqué** vers :

- L'**intégration de biomarqueurs biologiques dans les critères diagnostiques** cliniques, remplaçant les approches purement syndromiques [1,2].
- L'**utilisation croissante de la TEP cérébrale** non seulement comme outil de recherche mais comme instrument d'évaluation cognitive clinique [4], étendu au-delà de la neurologie classique vers l'oncologie.
- La **montée de l'intelligence artificielle** comme outil prédictif en neuropsychiatrie [1].
- L'**impact durable de la pandémie COVID-19** sur la recherche en neuroinflammation, stimulant l'étude des mécanismes neuroimmunitaires dans le « brain fog » [3].

Le fait que seul l'article [1] possède des citations (5) tandis que les trois autres en ont zéro confirme le caractère très naissant de ce cluster.

- **Mécanismes neuroinflammation incomplètement élucidés** : les mécanismes précis par lesquels le SARS-CoV-2 provoque des séquelles neurologiques restent mal compris, comme explicitement reconnu [3].
- **Absence de validation clinique à grande échelle** : l'application du machine learning aux syndromes psychiatriques tumoraux reste au stade propositionnel, sans essais cliniques prospectifs rapportés [1].
- **Lacune sur le traceur TSPO** : malgré la requête de recherche portant explicitement sur les traceurs TSPO et l'activation microgliale, aucun des quatre articles ne traite spécifiquement de la TEP-TSPO, ce qui constitue un **gap majeur** dans ce cluster. L'imagerie TEP est abordée uniquement via le métabolisme glucidique (FDG) [4], laissant un vide concernant les traceurs de neuroinflammation de deuxième et troisième génération.
- **Hétérogénéité nosologique** : le cluster couvre des pathologies très diverses (tumeurs, Parkinson, COVID-19, CRCI) [1-4], ce qui questionne la spécificité des biomarqueurs proposés et leur transférabilité d'une condition à l'autre.
- **Manque de données longitudinales** : l'évaluation TEP avant/après traitement dans la CRCI est prometteuse mais repose sur des preuves encore limitées [4], et l'intégration de mesures physiopathologiques dans le diagnostic parkinsonien nécessite une validation prospective [2].

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

- | | |
|--|---|
| <p>1. ★  Brain Tumors, AI and Psychiatry: Predicting Tumor-Associated Psychiatric Syndromes with Machine Learning and Biomarkers — International Journal of Molecular Sciences (2025) 5  DOI</p> <p>2. ★  Towards a Biologically Defined Diagnosis: Incorporating Pathophysiological Measures Into Parkinson's Disease Clinical Criteria — Parkinson's Disease (2026)  DOI</p> | <p>3. ★  Neuroinflammation and Neurological Sequelae of COVID-19: Insights from Clinical and Experimental Evidence — Neuroglia (2026)  DOI</p> <p>4. ★  Application of Cerebral Glucose PET Imaging in Cancer-Related Cognitive Impairment before and after Treatment in Tumor Patients — Journal of Biosciences and Medicines (2026)  DOI</p> |
|--|---|

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 – SIGNALISATION AMPA & EXCITOTOXICITÉ

1997 articles · 7 fronts · 109760 connexions

Front 1 — 529 articles

>Modulation Contextuelle des Récepteurs Glutamatergiques dans l'Excitotoxicité

Ce front de recherche emploie principalement des approches électrophysiologiques combinées à l'imagerie calcique, utilisant des cultures neuronales primaires et des modèles in vivo pour analyser la signalisation des récepteurs NMDA et AMPA. Les méthodes incluent l'enregistrement patch-clamp, la pharmacologie sélective des sous-unités, et l'étude de la composition synaptique vs extrasynaptique.

Les résultats clés révèlent que les récepteurs NMDA synaptiques et extrasynaptiques sont régulés par des co-agonistes endogènes distincts, avec des implications différentielles pour la neuroprotection versus l'excitotoxicité. Les sous-unités NR2A et NR2B montrent des rôles opposés dans la potentialisation et dépression à long terme. L'inflammation via l'IL-1 β module spécifiquement la signalisation calcique NMDA par activation des kinases Src.

Ce front se distingue par son approche mécanistique intégrant neuroinflammation et plasticité synaptique, révélant comment le contexte cellulaire (synaptique vs extrasynaptique) et pathologique (inflammation) détermine les conséquences fonctionnelles de l'activation glutamatergique. Cette perspective contextuelle ouvre de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant spécifiquement les voies délétères tout en préservant la plasticité synaptique normale.

Front 2 — 453 articles

>Neuroplasticité Stress-Dépendante et Neuroprotection Thérapeutique

Ce front de recherche examine comment le stress module la plasticité synaptique et identifie des cibles thérapeutiques neuroprotectrices. Les approches méthodologiques dominantes combinent l'électrophysiologie pour mesurer la potentialisation à long terme (LTP), l'imagerie calcique pour analyser la signalisation neuronale, et la pharmacologie des récepteurs AMPA dans des modèles de stress chronique et de neurodégénérescence.

Les résultats clés révèlent que le BDNF joue un rôle central dans la modulation stress-dépendante de la plasticité synaptique, particulièrement dans l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal. Les études démontrent que le stress oxydatif perturbe la signalisation calcique neuronale et altère l'efficacité synaptique via les récepteurs AMPA. L'identification de fenêtres critiques de neuroplasticité développementale ouvre des perspectives thérapeutiques pour la réhabilitation.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative reliant mécanismes moléculaires (BDNF, signalisation calcique), circuits neuronaux (hippocampo-amygdaliens) et applications cliniques (dépression, Alzheimer). L'accent mis sur les interactions stress-plasticité comme déterminants des pathologies neuropsychiatriques représente un paradigme émergent pour développer des stratégies neuroprotectrices ciblant spécifiquement la transmission glutamatergique et l'excitotoxicité.

Front 3 — 327 articles**>Oligomères A β et Dysfonction Synaptique Glutamatergique**

Ce front de recherche se concentre sur les mécanismes moléculaires par lesquels les oligomères d'amyloïde- β perturbent la neurotransmission glutamatergique dans la maladie d'Alzheimer. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'imagerie calcique FRET, les cultures neuronales autaptiques, l'électrophysiologie des récepteurs NMDA/AMPA, et l'analyse de la potentialisation à long terme (LTP).

Les résultats récents révèlent que les oligomères A β solubles, plutôt que les plaques fibrillaires, sont les principaux responsables de la toxicité synaptique. Ces oligomères activent excessivement les récepteurs NMDA extrasynaptiques NR2B, induisent la libération de glutamate par les astrocytes via les récepteurs $\alpha 7$ -nicotiniques, et génèrent un stress oxydatif NMDA-dépendant bloqué par la mémantine. Cette cascade provoque une inhibition de la LTP et une élimination des épines dendritiques.

Ce qui distingue ce front est l'identification précise des sous-types de récepteurs glutamatergiques impliqués et des mécanismes non-neuronaux (astrocytes). Cette approche mécanistique fine explique pourquoi la mémantine présente une efficacité thérapeutique et oriente vers des cibles plus spécifiques que l'approche anti-amyloïde traditionnelle pour traiter la dysfonction synaptique précoce.

Front 4 — 249 articles**>Neuroinflammation et Communication Microglie-Neurone dans les Pathologies**

Ce front de recherche se concentre sur les approches méthodologiques combinant modèles animaux de pathologies cérébrales (AVC, épilepsie, traumatismes), techniques d'imagerie de la microglie in vivo, et analyses moléculaires des voies inflammatoires (NF- κ B, cytokines). Les chercheurs utilisent des approches multidisciplinaires intégrant neurosciences, immunologie et toxicologie pour comprendre les interactions bidirectionnelles microglie-neurone.

Les résultats récents révèlent que la microglie, loin d'être simplement "au repos", joue des rôles physiologiques cruciaux dans le maintien de l'homéostasie cérébrale et la plasticité synaptique. La neuroinflammation émerge comme mécanisme commun dans des pathologies diverses (épilepsie, dépression, neurotoxicité), avec identification de signatures inflammatoires spécifiques selon le contexte pathologique.

Ce qui distingue ce front est l'abandon du paradigme microglie "activée/au repos" pour une vision plus nuancée de leurs états fonctionnels multiples. L'accent est mis sur la compréhension des mécanismes de résolution de l'inflammation et sur le développement de stratégies thérapeutiques ciblant spécifiquement la communication microglie-neurone plutôt que la suppression globale de l'inflammation, ouvrant des perspectives pour des interventions plus précises.

Front 5 — 246 articles

>Dysfonctions Astrocytaires dans Excitotoxicité Glutamatergique Pathologique

Ce front de recherche se distingue par une approche intégrative combinant modèles transgéniques conditionnels (knock-out Kir4.1), techniques de reprogrammation cellulaire, et analyses multi-échelles des interactions astrocyte-neurone. Les méthodologies dominantes incluent la caractérisation électrophysiologique des dysfonctions astrocytaires, l'imagerie calcique temps réel, et l'analyse transcriptomique des états réactifs astrocytaires.

Les résultats récents révèlent que les astrocytes ne sont plus considérés comme de simples cellules de soutien mais comme des régulateurs actifs critiques de l'homéostasie synaptique. Les découvertes clés montrent que la dépolarisation membranaire astrocytaire compromet simultanément la recapture potassique et glutamatergique, créant un cercle vicieux d'hyperexcitabilité neuronale. La reprogrammation d'astrocytes corticaux en neurones fonctionnels ouvre des perspectives thérapeutiques inédites.

Ce qui distingue fondamentalement ce front est la reconnaissance du rôle central des dysfonctions astrocytaires comme mécanisme commun sous-jacent à diverses pathologies neurologiques (épilepsie, neurodégénérescence, lésions médullaires), déplaçant le paradigme thérapeutique vers des cibles astrocytaires plutôt que purement neuronales.

Front 6 — 160 articles

>Plasticité Synaptique et Signalisation Calcique Excitotoxique

Ce front de recherche combine l'électrophysiologie in vitro avec des approches moléculaires et génétiques pour décortiquer les mécanismes de la plasticité synaptique et de l'excitotoxicité. Les méthodologies dominantes incluent l'enregistrement patch-clamp sur tranches cérébrales, la biologie moléculaire des récepteurs glutamatergiques, et l'analyse des voies de signalisation calcique intracellulaire.

Les résultats récents révèlent des rôles inattendus des métalloprotéinases matricielles (MMP-9) dans la potentialisation à long terme hippocampique, dépassant leur fonction pathologique classique. Les recherches démontrent également l'importance critique des récepteurs métabotropiques du glutamate dans la modulation des circuits des ganglions de base et du cervelet. L'interaction complexe entre signalisation sérotoninergique et glutamatergique émerge comme un mécanisme clé de régulation de l'excitabilité neuronale.

Ce front se distingue par son approche intégrative reliant plasticité physiologique et pathologie neurologique, particulièrement dans l'autisme et l'épilepsie. L'accent sur les mécanismes extracellulaires (MMPs) et la régulation métabotrope révèle une vision élargie de la transmission synaptique au-delà des mécanismes ionotropiques classiques, ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Front 7 — 28 articles

>Zinc Signaling in Synaptic Excitotoxicity and Memory

Ce front de recherche explore les mécanismes par lesquels le zinc synaptique module la signalisation glutamatergique et la plasticité neuronale. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'utilisation de sondes fluorescentes sélectives au zinc, de chélateurs spécifiques, de modèles transgéniques, et d'analyses électrophysiologiques de la potentialisation à long terme dans l'hippocampe.

Les résultats récents révèlent que le zinc co-libéré avec le glutamate active des récepteurs postsynaptiques spécifiques (ZnR) et module les voies de signalisation intracellulaire. Des études montrent qu'un excès de zinc cytosolique cause des déficits mnésiques réversibles, tandis que la chélation du zinc améliore la LTP chez les rats âgés. Le zinc régule également les protéines synaptiques comme Shank3, impliquée dans l'autisme, et influence l'homéostasie ionique dans les maladies neurodégénératives.

Ce front se distingue par sa perspective bidirectionnelle du zinc comme "ami ou ennemi" neuronal, intégrant neurosciences fondamentales et applications cliniques. Il établit des liens novateurs entre métabolisme des métaux, plasticité synaptique et pathologies psychiatriques/neurodégénératives, ouvrant de nouvelles pistes thérapeutiques basées sur la modulation de la signalisation zinc-glutamate.

AXE 2 — NEUROINFLAMMATION POST-COVID

513 articles · 9 fronts · 48721 connexions

Front 1 — 214 articles

>Neuroinflammation persistante post-COVID et barrière hémato-encéphalique

Ce front de recherche combine approches moléculaires, analyses de réseaux et études cliniques prospectives pour comprendre les mécanismes neuroinflammatoires du COVID long. Les méthodologies dominantes incluent l'analyse de l'activation de l'inflammasome NLRP3 dans les cellules microgliales, l'évaluation des biomarqueurs de disruption de la barrière hémato-encéphalique, et la caractérisation des signatures immunitaires périphériques.

Les résultats récents révèlent que la protéine Spike du SARS-CoV-2 déclenche directement l'activation microgliale via NLRP3, induisant une tempête cytokinique qui perturbe durablement la barrière hémato-encéphalique. Cette neuroinflammation persistante s'accompagne d'une perte de neurogenèse hippocampique et de dysfonctions cognitives prolongées. Les études montrent des parallèles troublants avec les processus neurodégénératifs observés dans la démence et la maladie de Parkinson.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative reliant infection virale, inflammation systémique et neuroinflammation chronique. Il établit un pont conceptuel entre virologie, immunologie et neurosciences, positionnant le COVID long comme un modèle d'étude des interactions neuro-immunitaires dans les pathologies neurodégénératives émergentes.

Front 2 — 189 articles**>COVID-19 Neuroinflammation et Complications Neuropsychiatriques Post-Aiguës**

Ce front de recherche se caractérise par une approche multidisciplinaire combinant neuroimagerie métabolique (PET-scan), analyses histopathologiques post-mortem, et biomarqueurs du liquide céphalorachidien pour élucider les mécanismes neuroinflammatoires du COVID-19. Les études prospectives de cohortes et l'analyse moléculaire des tissus cérébraux dominent les méthodologies.

Les résultats récents révèlent que l'encéphalopathie COVID-19 résulte principalement d'un syndrome de libération cytokinique plutôt que d'une infection directe du cerveau par le SARS-CoV-2. L'hypométabolisme glucidique cérébral persiste dans la phase subaiguë, corrélant avec les troubles cognitifs. L'activation microgliale et la rupture de la barrière hémato-encéphalique constituent les mécanismes centraux, avec des biomarqueurs inflammatoires élevés dans le LCR.

Ce qui distingue ce front est l'intégration des approches cliniques et fondamentales pour comprendre les séquelles neuropsychiatriques à long terme, établissant des liens avec les maladies neurodégénératives comme Parkinson. L'accent sur les mécanismes post-aigus différencie cette recherche des études initiales focalisées sur la phase aiguë de l'infection.

Front 3 — 46 articles**>Neuroinflammation virale et risque neurodégénératif**

Ce front de recherche combine approches épidémiologiques rétrospectives, modèles animaux d'infection virale, analyses post-mortem de tissus cérébraux, et études mécanistiques sur l'activation microgliale. Les méthodologies incluent l'imagerie neurologique, dosages de cytokines, et caractérisation phénotypique des cellules immunitaires cérébrales.

Les résultats récents révèlent que les infections virales, particulièrement SARS-CoV-2, peuvent déclencher une neuroinflammation persistante via l'activation microgliale et la production de cytokines pro-inflammatoires. Cette inflammation chronique perturbe la transmission dopaminergique et accélère potentiellement le vieillissement cérébral. L'accumulation d' α -synucléine pathologique post-infectieuse suggère un mécanisme de type prion dans la propagation neurodégénérative. Des stratégies neuroprotectrices émergent, incluant la mélatonine comme antioxydant et les régimes cétogènes comme immunomodulateurs.

Ce front se distingue par son approche intégrative liant infectiologie et neurobiologie du vieillissement, révélant comment les infections virales pourraient constituer des déclencheurs environnementaux de maladies neurodégénératives. Il ouvre des perspectives thérapeutiques préventives cruciales pour les séquelles neurologiques post-COVID et autres encéphalites virales.

Front 4 — 38 articles

>Thérapies Cellulaires et Neuroprotection Post-COVID

Ce front de recherche se concentre sur les approches thérapeutiques innovantes pour traiter les complications neurologiques du COVID long, particulièrement la neuroinflammation persistante. Les approches méthodologiques dominantes incluent les thérapies à base de cellules souches mésenchymateuses (MSCs) et leurs exosomes dérivés, l'utilisation d'antioxydants naturels comme l'hydrogène moléculaire et l'acide carnosique du romarin, ainsi que l'étude des voies de signalisation inflammatoire comme NLRP3 et les gasdermin.

Les résultats récents révèlent que les MSCs peuvent moduler efficacement la neuroinflammation via leurs propriétés immunomodulatrices et régénératrices. L'hydrogène moléculaire montre des effets neuroprotecteurs contre le stress oxydatif et l'inflammation, tandis que l'acide carnosique active la voie NRF2 pour contrer l'inflammasome NLRP3. Les études établissent également des liens cruciaux entre l'atteinte pulmonaire ARDS et les lésions cérébrales aiguës.

Ce front se distingue par son approche translationnelle intégrant thérapies cellulaires avancées, composés naturels bioactifs et compréhension mécanistique des voies inflammatoires. Il représente une convergence unique entre médecine régénératrice, phytothérapie moderne et neuroinflammation, offrant des perspectives thérapeutiques multi-cibles pour les syndromes post-COVID complexes.

Front 5 — 6 articles

>COVID-19 Neuropsychiatric Sequelae and Vascular Mechanisms

Ce front de recherche adopte principalement des approches de revue narrative et d'analyse clinique observationnelle pour examiner les conséquences neuropsychiatriques du COVID-19. Les méthodologies dominantes incluent l'analyse des cohortes de survivants COVID-19, l'évaluation des biomarqueurs inflammatoires, et l'étude des dysfonctions vasculaires cérébrales.

Les résultats récents révèlent une prévalence élevée de séquelles psychiatriques (anxiété, dépression) chez les survivants COVID-19, dépassant celle de la population générale. Les dysfonctions vasculaires émergent comme mécanisme clé des déficits cognitifs à long terme, impliquant une altération de la barrière hémato-encéphalique et une neuroinflammation persistante. L'activation microgliale et la tempête cytokinique contribuent aux symptômes neuropsychiatriques prolongés.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative combinant psychiatrie, neurologie vasculaire et immunologie pour comprendre le "Long COVID neurologique". L'exploration de thérapies adjuvantes innovantes comme les probiotiques pour moduler l'axe intestin-cerveau représente une perspective thérapeutique émergente, reflétant une approche holistique des complications neuropsychiatriques post-COVID-19.

Front 6 — 5 articles

>Neuroinflammation et Effets Neurologiques Post-Vaccinaux COVID-19

Ce front de recherche émergent examine les mécanismes pathophysiologiques sous-jacents aux événements neurologiques adverses post-vaccination COVID-19, avec une attention particulière aux processus neurinflammatoires. Les approches méthodologiques dominantes incluent les revues systématiques de la littérature, l'analyse narrative des événements indésirables rapportés, et l'évaluation pathophysiologique à travers le prisme de biomarqueurs spécifiques comme le glycocalyx dégradé.

Les résultats récents révèlent une préoccupation croissante concernant la sécurité neurologique des vaccins génétiques COVID-19, avec documentation d'effets adverses neurologiques graves malgré des profils de sécurité globalement acceptables. Les chercheurs identifient des mécanismes potentiels impliquant la dégradation du glycocalyx endothélial et des perturbations de la barrière hémato-encéphalique.

Ce qui distingue ce front est son approche critique post-déploiement des vaccins, contrastant avec les études d'efficacité initiales. Il reflète une phase de vigilance scientifique où les chercheurs évaluent rétrospectivement les conséquences neurologiques à long terme, proposant même des mesures préventives pour les transfusions sanguines. Cette recherche illustre la tension entre urgence sanitaire publique et évaluation rigoureuse des risques neurologiques.

Front 7 — 4 articles

>Astrocytes et Neuroinflammation Post-COVID-19

Ce front de recherche privilégie des approches translationnelles combinant études neuropathologiques humaines, modèles animaux d'inflammation systémique, et analyses de biomarqueurs astrocytaires. Les méthodologies intègrent l'imagerie cérébrale avancée, la caractérisation moléculaire de la réactivité astrocytaire, et l'évaluation des marqueurs inflammatoires périphériques.

Les résultats récents révèlent que les astrocytes jouent un rôle pivot dans les séquelles neuropsychiatriques du COVID-19, orchestrant à la fois des réponses neuroprotectrices et neurotoxiques. L'inflammation systémique post-COVID induit une activation astrocytaire prolongée, perturbant l'homéostasie cérébrale et contribuant aux symptômes neuropsychiatriques persistants. Une vulnérabilité particulière est identifiée chez les patients avec troubles du spectre autistique.

Ce front se distingue par sa focalisation sur la dualité fonctionnelle des cellules gliales plutôt que sur l'infection virale directe. Il établit un nouveau paradigme reliant inflammation systémique, dysfonction astrocytaire et pathogenèse neuropsychiatrique post-COVID. Cette approche ouvre des perspectives thérapeutiques ciblant spécifiquement la modulation de la réactivité astrocytaire pour traiter les complications neurologiques à long terme du COVID-19.

Front 8 — 2 articles**>Dysfonction Métabolique et Neuroinflammation Post-Infectieuse**

Ce front de recherche adopte une approche méthodologique intégrative, combinant l'analyse des voies métaboliques cellulaires avec l'étude des mécanismes neurodégénératifs. Les chercheurs utilisent des modèles comparatifs entre troubles métaboliques classiques (diabète) et pathologies neurologiques pour identifier les mécanismes communs de dysfonction cellulaire.

Les résultats récents révèlent que les dysfonctions métaboliques touchant plus de 500 millions d'individus sont intimement liées aux troubles neurodégénératifs, créant un continuum physiopathologique. Cette recherche démontre que les altérations du métabolisme cellulaire constituent un composant fondamental des processus dégénératifs du système nerveux, affectant simultanément les systèmes centraux et périphériques.

Ce qui distingue ce front est son approche unificatrice des pathologies métaboliques et neurologiques, particulièrement pertinente dans le contexte post-COVID où les syndromes prolongés présentent des composantes à la fois métaboliques et neuroinflammations. Cette perspective ouvre de nouvelles voies thérapeutiques ciblant les dysfonctions métaboliques sous-jacentes plutôt que les symptômes isolés, avec des implications importantes pour comprendre les mécanismes de l'encéphalopathie post-SARS-CoV-2.

Front 9 — 2 articles**>Métabolisme du Tryptophane dans COVID-19 Persistant**

Ce front de recherche émergent explore les dysfonctionnements métaboliques comme mécanisme sous-jacent des complications neurologiques post-COVID. L'approche méthodologique dominante repose sur l'analyse comparative des voies métaboliques entre COVID-19 et d'autres infections virales (fièvre jaune), en se concentrant sur les déséquilibres NAD/NADH+ et le métabolisme du tryptophane.

Les résultats clés révèlent un déséquilibre significatif dans la génération de NAD/NADH+ (niacine) affectant les réactions chimiques intracellulaires. Le dysfonctionnement de la voie du tryptophane, incluant la production de kynurénine, semble central dans la pathophysiologie des complications neurologiques persistantes. Cette perturbation métabolique pourrait expliquer la neuroinflammation prolongée et l'activation microgliale observées dans le syndrome post-aigu COVID.

Ce qui distingue ce front est son approche métabolique intégrative, contrastant avec les études focalisées uniquement sur la réponse immunitaire. En établissant des parallèles avec d'autres infections virales neurotropes, cette recherche propose un cadre théorique novateur pour comprendre les mécanismes énergétiques cellulaires compromis, ouvrant potentiellement de nouvelles voies thérapeutiques ciblant directement les dysfonctionnements métaboliques plutôt que seulement l'inflammation.

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*