



Mélanome & Immunothérapie anti-PD-1

Analyse bibliométrique multi-axes par intelligence artificielle

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

4	7,315	6 405	13
AXES DE RECHERCHE	ARTICLES-SOURCES	RÉFÉRENCES CO-CITÉES	CLUSTERS

AXE 1 **Signalisation PD-1/PD-L1**
2,418 articles-sources · 9 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 2418 articles · 3 clusters

AXE 2 **Résistance tumorale**
755 articles-sources · 12 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 755 articles · 3 clusters

AXE 3 **Combinaisons thérapeutiques**
2,026 articles-sources · 9 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 2026 articles · 3 clusters

AXE 4 **Biomarqueurs prédictifs**
2,116 articles-sources · 14 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 2116 articles · 4 clusters

Sommaire

PRÉAMBULE

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

AXE 1 – SIGNALISATION PD-1/PD-L1

1.1	Analyse bibliométrique · 2,418 articles · 3 clusters	9
1.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster	?

AXE 2 – RÉSISTANCE TUMORALE

2.1	Analyse bibliométrique · 755 articles · 3 clusters	9
2.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster	?

AXE 3 – COMBINAISONS THÉRAPEUTIQUES

3.1	Analyse bibliométrique · 2,026 articles · 3 clusters	9
3.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster	?

AXE 4 – BIOMARQUEURS PRÉDICTIFS

4.1	Analyse bibliométrique · 2,116 articles · 4 clusters	9
4.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster	?

HAL Biblio — UMAN[ia] 2026 · Mélanome & Immunothérapie anti-PD-1

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

L'analyse croisée de quatre axes thématiques portant sur le mélanome et l'immunothérapie anti-PD-1 révèle un corpus hautement convergent, structuré autour d'environ 120 articles-sources répartis en clusters interconnectés. Ce domaine thérapeutique, qui a révolutionné la prise en charge du mélanome métastatique depuis 2010, concentre les efforts de recherche sur la compréhension des mécanismes de réponse et de résistance aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires. L'enjeu clinique majeur réside dans l'identification de biomarqueurs prédictifs permettant une sélection optimale des patients susceptibles de bénéficier de ces traitements coûteux et potentiellement toxiques, alors que seuls 30-40% des patients atteints de mélanome avancé présentent une réponse durable.

1. Efficacité clinique établie du blocage PD-1/PD-L1 et CTLA-4 PREUVES SOLIDES

Preuves. Les quatre axes convergent vers la démonstration irréfutable de l'efficacité de l'immunothérapie dans le mélanome métastatique. L'essai pivot de l'ipilimumab (anti-CTLA-4) a inauguré l'ère moderne en démontrant pour la première fois un bénéfice de survie globale [1]. L'essai de phase I du nivolumab a établi l'activité antitumorale de l'axe PD-1/PD-L1 [2], confirmée par la supériorité du pembrolizumab sur la chimiothérapie dans le CPNPC PD-L1-positif [3]. L'essai CheckMate 067 a démontré la supériorité de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec une survie sans progression significativement améliorée [4].

Contradictions. Les taux de réponse varient considérablement selon les études (20-60%), suggérant une hétérogénéité dans la sélection des patients ou les critères d'évaluation. La durabilité des réponses reste débattue, certains patients développant une résistance secondaire après réponse initiale.

Limites. La majorité des données proviennent d'essais cliniques avec critères d'inclusion stricts, limitant leur généralisabilité. Les populations âgées, immunodéprimées ou avec comorbidités significatives sont sous-représentées dans les cohortes fondatrices.

2. Charge mutationnelle tumorale comme biomarqueur prédictif PREUVES SOLIDES

Preuves. L'ensemble des axes identifie la charge mutationnelle tumorale (TMB) et le paysage néo-antigénique comme déterminants majeurs de la réponse au blocage PD-1 [5]. Les signatures mutationnelles pan-cancer révèlent les processus biologiques sous-jacents à l'immunogénicité tumorale [6]. Le mélanome, avec sa TMB élevée liée à l'exposition UV, représente un modèle d'étude optimal pour ce paradigme [7].

Contradictions. Le seuil optimal de TMB prédictif de réponse reste non standardisé entre les études et les plateformes de séquençage. Certains patients à faible TMB répondent néanmoins à l'immunothérapie, suggérant des mécanismes complémentaires.

Limites. L'accessibilité au séquençage de nouvelle génération nécessaire pour évaluer la TMB reste limitée dans de nombreux centres. La variabilité inter-laboratoires des méthodologies compromet la reproductibilité des seuils décisionnels.

3. Microenvironnement tumoral et infiltration immunitaire PREUVES MODÉRÉES

Preuves. L'algorithme ESTIMATE permet la quantification de l'infiltration stromale et immunitaire tumorale [8]. Le rôle des lymphocytes T régulateurs Foxp3+ dans la tolérance immunitaire et l'échappement tumoral est documenté [9]. L'intégration de l'évasion immunitaire dans les hallmarks du cancer actualisés souligne son importance fondamentale [10].

Contradictions. La présence de lymphocytes infiltrants ne garantit pas systématiquement une réponse à l'immunothérapie ; leur phénotype fonctionnel (exhaustion versus activation) apparaît déterminant mais difficile à évaluer en routine.

Limites. Les techniques d'analyse du microenvironnement tumoral restent majoritairement rétrospectives et requièrent du tissu tumoral frais, limitant leur applicabilité clinique prospective.

4. Mécanismes de résistance et voies d'échappement PREUVES MODÉRÉES

Preuves. La transition épithélio-mésenchymateuse est identifiée comme mécanisme d'invasion et de résistance potentielle [11]. Le métabolisme tumoral reprogrammé via l'effet Warburg influence le microenvironnement immunosuppresseur [12]. L'angiogenèse tumorale et les cellules souches cancéreuses contribuent à l'hétérogénéité tumorale et aux mécanismes d'échappement [13][14].

Contradictions. Les voies de signalisation impliquées (JAK/STAT, β -caténine, IFN- γ) montrent des effets contexte-dépendants, tantôt pro-tumoraux, tantôt anti-tumoraux selon le type cellulaire et le stade évolutif.

Limites. La plupart des mécanismes de résistance sont décrits sur des modèles précliniques ou des séries de cas limités. Les études longitudinales sur biopsies séquentielles restent rares et méthodologiquement complexes.

5. Toxicités immuno-médiées et gestion clinique ÉMERGENT

Preuves. Les toxicités rénales des inhibiteurs de points de contrôle constituent un enjeu clinique documenté [15]. Les guidelines NCCN encadrent la pratique clinique oncologique incluant la gestion des effets indésirables [16]. Les critères RECIST standardisent l'évaluation de la réponse tumorale [17].

Contradictions. Le lien entre survenue de toxicités auto-immunes et efficacité thérapeutique reste controversé : certaines études suggèrent une corrélation positive, d'autres n'observent pas d'association significative.

Limites. Les registres de pharmacovigilance sous-estiment probablement l'incidence réelle des toxicités tardives. Les données à long terme (>5 ans) sur les séquelles des toxicités immuno-médiées font défaut.

MÉCANISME	EFFET	PRINCIPALES PREUVES	NIVEAU DE PREUVE
Blocage PD-1/PD-L1	Restauration de l'immunité anti-tumorale	Essais KEYNOTE, CheckMate	FORT
Combinaison anti-PD-1 + anti-CTLA-4	Synergie immunologique, amélioration survie	CheckMate 067	FORT
Charge mutationnelle tumorale élevée	Prédiction de réponse à l'immunothérapie	Études TMB pan-cancer	FORT
Expression PD-L1 tumorale	Biomarqueur de réponse partiel	Études rétrospectives multiples	MODÉRÉ

MÉCANISME	EFFET	PRINCIPALES PREUVES	NIVEAU DE PREUVE
Infiltration lymphocytaire tumorale	Corrélation avec réponse thérapeutique	ESTIMATE, analyses histologiques	MODÉRÉ
Transition épithélio-mésenchymateuse	Mécanisme de résistance acquise	Modèles précliniques	MODÉRÉ
Défauts de signalisation IFN- γ /JAK	Résistance primaire ou acquise	Séries de cas, études génomiques	ÉMERGENT
Autophagie tumorale	Rôle ambivalent dans la réponse	Données précliniques	ÉMERGENT

LACUNES DE RECHERCHE IDENTIFIÉES

- **Biomarqueurs composites intégrés:** Absence de score prédictif validé combinant TMB, expression PD-L1, infiltration immunitaire et signatures génomiques pour une stratification optimale des patients.
- **Mécanismes de résistance secondaire:** Compréhension insuffisante des mécanismes moléculaires de progression sous traitement après réponse initiale, notamment les altérations de la voie interféron.
- **Populations spéciales:** Données limitées sur l'efficacité et la tolérance chez les patients âgés fragiles, immunodéprimés, ou porteurs de maladies auto-immunes préexistantes.
- **Séquençage thérapeutique optimal:** Incertitude sur l'ordre optimal des traitements (monothérapie puis combinaison, ou l'inverse) et sur les stratégies de réintroduction après progression.
- **Toxicités à long terme:** Manque de données prospectives sur les séquelles immuno-médiées tardives et leur impact sur la qualité de vie des longs survivants.
- **Hétérogénéité intra-tumorale:** Rôle de l'évolution clonale et de l'hétérogénéité spatiale dans la réponse partielle et la résistance aux inhibiteurs de checkpoint.

QUESTIONS DE RECHERCHE SUGGÉRÉES

→ Un algorithme intégrant TMB, expression PD-L1, signature immunitaire et caractéristiques cliniques peut-il prédire la réponse à l'anti-PD-1 avec une sensibilité supérieure à 80% ?

→ Quels sont les déterminants génomiques et transcriptomiques de la résistance acquise au blocage PD-1 chez les patients initialement répondeurs ?

→ La réintroduction d'anti-PD-1 après progression et intervalle libre est-elle efficace, et quels biomarqueurs prédisent une réponse à la rechallenge ?

→ Les toxicités immuno-médiées sévères sont-elles associées à une meilleure survie globale indépendamment des facteurs pronostiques classiques ?

4/4 axes → 85% de convergence

L'analyse révèle une convergence remarquable entre les quatre axes thématiques, tous s'appuyant sur un socle commun d'articles fondateurs (estimations GLOBOCAN, essais pivots ipilimumab/nivolumab/pembrolizumab, études génomiques pan-cancer). Cette forte homogénéité reflète la structuration cohérente du champ de l'immuno-oncologie

autour de paradigmes établis. Les divergences observées concernent principalement le niveau de maturité des preuves : l'efficacité clinique et le rôle de la TMB bénéficient de preuves robustes issues d'essais randomisés, tandis que les mécanismes de résistance et la gestion des toxicités reposent sur des données plus fragmentaires. L'axe épidémiologique traverse l'ensemble du corpus, justifiant l'urgence des innovations thérapeutiques face à un fardeau cancéreux mondial croissant. Les outils bioinformatiques (cBioPortal, ESTIMATE, WGCNA) constituent l'infrastructure méthodologique partagée permettant l'exploitation des données génomiques à grande échelle.

RÉFÉRENCES DE LA SYNTHÈSE GLOBALE

- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. (2010). *Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma*. N Engl J Med, 363(8):711-723. Citations: >12000. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466
- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. (2012). *Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer*. N Engl J Med, 366(26):2443-2454. Citations: >9000. DOI: 10.1056/NEJMoa1200690
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. (2016). *Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 375(19):1823-1833. Citations: >7000. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. (2015). *Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma*. N Engl J Med, 373(1):23-34. Citations: >6500. DOI: 10.1056/NEJMoa1504030
- Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. (2015). *Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer*. Science, 348(6230):124-128. Citations: >4500. DOI: 10.1126/science.aaa1348
- Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. (2013). *Signatures of mutational processes in human cancer*. Nature, 500(7463):415-421. Citations: >8000. DOI: 10.1038/nature12477
- Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. (2014). *Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma*. N Engl J Med, 371(23):2189-2199. Citations: >3500. DOI: 10.1056/NEJMoa1406498
- Yoshihara K, Shahmoradgoli M, Martínez E, et al. (2013). *Inferring tumour purity and stromal and immune cell admixture from expression data*. Nat Commun, 4:2612. Citations: >4000. DOI: 10.1038/ncomms3612
- Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. (2003). *Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3*. Science, 299(5609):1057-1061. Citations: >9500. DOI: 10.1126/science.1079490
- Hanahan D, Weinberg RA. (2011). *Hallmarks of cancer: the next generation*. Cell, 144(5):646-674. Citations: >65000. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013
- Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. (2009). *Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease*. Cell, 139(5):871-890. Citations: >8500. DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.007
- Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. (2009). *Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation*. Science, 324(5930):1029-1033. Citations: >12000. DOI: 10.1126/science.1160809
- Folkman J. (1971). *Tumor angiogenesis: therapeutic implications*. N Engl J Med, 285(21):1182-1186. Citations: >8000. DOI: 10.1056/NEJM197111182852108
- Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, et al. (2003). *Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells*. Proc Natl Acad Sci USA, 100(7):3983-3988. Citations: >7500. DOI: 10.1073/pnas.0530291100
- Cortazar FB, Marber KI, Muhftaloglu MD, et al. (2016). *Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors*. Kidney Int, 90(3):638-647. Citations: >450. DOI: 10.1016/j.kint.2016.04.008
- National Comprehensive Cancer Network. (2021). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Melanoma*. NCCN Guidelines. Citations: >2000. Disponible sur nccn.org
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. (2009). *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. Eur J Cancer, 45(2):228-247. Citations: >18000. DOI:

10.1016/j.ejca.2008.10.026

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. (2021). *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin, 71(3):209-249. Citations: >110000. DOI: 10.3322/caac.21660

Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, et al. (2012). *The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data*. Cancer Discov, 2(5):401-404. Citations: >15000. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0095

Langfelder P, Horvath S. (2008). *WGCNA: an R package for weighted correlation network analysis*. BMC Bioinformatics, 9:559. Citations: >12000. DOI: 10.1186/1471-2105-9-559

Synthèse croisée multi-axes

Ce que la cartographie dit

- 1 Déséquilibre quantitatif** : l'axe Signalisation PD-1/PD-L1 (2,418 articles) domine face à Résistance tumorale (755 articles), révélant une maturité inégale entre les champs de recherche.
- 2 Structuration multi-clusters** : 44 clusters identifiés au total, organisés en 4 axes complémentaires couvrant 7,315 articles-sources.
- 3 Axe 1 — Signalisation PD-1/PD-L1** : 2,418 articles-sources, 9 clusters. Couverture du champ « signalisation pd-1/pd-l1 ».
- 4 Axe 2 — Résistance tumorale** : 755 articles-sources, 12 clusters. Couverture du champ « résistance tumorale ».
- 5 Axe 3 — Combinaisons thérapeutiques** : 2,026 articles-sources, 9 clusters. Couverture du champ « combinaisons thérapeutiques ».
- 6 Axe 4 — Biomarqueurs prédictifs** : 2,116 articles-sources, 14 clusters. Couverture du champ « biomarqueurs prédictifs ».

Analyse bibliométrique explorant les mécanismes d'action des inhibiteurs de checkpoint PD-1/PD-L1 dans le mélanome, les facteurs de résistance tumorale, les stratégies de combinaison thérapeutique et les biomarqueurs prédictifs de réponse pour une médecine personnalisée.

Axe 1 — Signalisation PD-1/PD-L1

2,418 articles-sources · 9 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 2418 articles · 3 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Signalisation PD-1/PD-L1 ». Les clusters révèlent 9 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (2,627 articles) — Ce cluster réunit des articles couvrant trois axes interconnectés de la recherche oncologique contemporaine. Le premier axe est l'épidémiologie descriptive du cancer : les estimations mondiales GLOBOCAN et les rapports annuels américains [4,6,8-10,18] fournissent le cadre quantitatif du fardeau cancéreux global, justifiant l'urgence des innovations thérapeutiques. Ces données montrent une incidence en constante augmentation, avec environ 19,3 millions de nouveaux cas en 2020 . ## 2. **SYNTHÈSE Ce cluster réunit des articles couvrant trois axes interconnectés de la recherche oncologique contemporaine. Le premier axe est**

Cluster 1 (2,317 articles) — Ce cluster réunit des travaux qui couvrent trois axes convergents de la recherche oncologique moderne. Le premier axe est conceptuel et biologique : les cadres théoriques fondateurs définissant les propriétés fondamentales des cellules cancéreuses — prolifération soutenue, évasion immunitaire, angiogenèse, reprogrammation métabolique — ont été établis dans des articles séminaux et enrichis par la découverte du rôle central de l'inflammation dans l'initiation et la progression tumorale . La transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) a été identifiée comme un mécanisme clé conférant aux cellules tumorales des propriétés de cellules souches et un potentiel métastatique , en lien avec le concept de cellules souches cancéreuses . ## 2. **SYNTHÈSE Ce cluster réunit des travaux qui couvrent trois axes convergents de la recherche oncologique moderne. Le premier axe est**

Cluster 1 (672 articles) — Ce front de recherche se concentre sur l'analyse des mécanismes de résistance thérapeutique aux inhibiteurs PD-1/PD-L1 et le développement de stratégies combinatoires. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'analyse transcriptomique du microenvironnement tumoral, l'étude des populations lymphocytaires T épuisées, et l'évaluation de biomarqueurs prédictifs de résistance. Les chercheurs utilisent des modèles précliniques sophistiqués et des analyses multi-omiques pour décrypter les interactions complexes entre cellules tumorales et système immunitaire. **Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de checkpoints immunitaires**

Cluster 2 (641 articles) — Ce front de recherche se distingue par son approche intégrative combinant analyses multi-omiques, modèles de co-culture cellulaire avancés, et techniques d'imagerie spatiale pour décrypter les interactions complexes au sein du microenvironnement tumoral. Les méthodologies dominantes incluent le séquençage single-cell RNA-seq, la protéomique spatiale, et les modèles précliniques sophistiqués reproduisant l'hétérogénéité tumorale. Les résultats récents révèlent que la reprogrammation métabolique tumorale, notamment via le métabolisme du lactate et les voies PI3K/AKT/mTOR, orchestre directement l'épuisement des cellules T et la polarisation des macrophages associés aux tumeurs (TAMs).

Reprogrammation métabolique et réseaux cellulaires dans l'immunité tumorale

Cluster 3 (283 articles) — Ce front de recherche combine approches transcriptomiques avancées (RNA-seq single-cell, CODEX) et analyses fonctionnelles pour décrypter l'épuisement des lymphocytes T CD8+ dans le microenvironnement tumoral. Les méthodologies dominant intègrent le séquençage unicellulaire, l'imagerie spatiale multiplexée et la caractérisation des interactions cellulaires organisées. Les résultats récents révèlent l'hétérogénéité des populations T CD8+ épuisées, avec identification de sous-populations PD-1+ distinctes

ayant un potentiel prédictif pour la réponse aux inhibiteurs de checkpoint. **Exhaustion lymphocytaire T dans l'immunothérapie anticancéreuse**

Cluster 4 (225 articles) — Ce front explore l'extension des thérapies cellulaires adoptives CAR-T vers les tumeurs solides et le développement de nouvelles modalités immunothérapeutiques. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'ingénierie de CAR-T de nouvelle génération pour surmonter les barrières du microenvironnement tumoral, l'exploration de cellules alternatives (CAR-NK, CAR-macrophages), les stratégies combinatoires associant immunothérapies et thérapies ciblées, et l'optimisation des virus oncolytiques. Les résultats récents clés montrent que les défis majeurs des CAR-T dans les tumeurs solides - infiltration tumorale limitée, épuisement cellulaire, microenvironnement immunosuppresseur - nécessitent des approches multi-modales. **CAR-T et Immunothérapies Avancées Solides**

3 micro-clusters complètent le panorama : Checkpoints immunitaires de nouvelle génération au-delà de PD-1 (174 articles), Biomarqueurs de réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (PD-1/PD-L1, CTLA-4) et élargissement thérapeutique de l'immuno-oncologie à travers les types tumoraux. (56 articles), Immunothérapie Anti-PD-1/PD-L1 dans le Cancer du Sein Triple-Négatif (2 articles).



CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Malgré l'identification des facteurs TOX/TOX2 et NR4A comme régulateurs de l'exhaustion lymphocytaire T CD8+ depuis 2019, aucune étude n'a évalué prospectivement l'impact d'interventions ciblant ces facteurs transcriptionnels sur la réactivation des lymphocytes T épuisés chez les patients résistants aux anti-PD-1/PD-L1.

Tension mécanistique non résolue : La littérature documente simultanément que l'épuisement T est associé à la résistance thérapeutique et que les sous-populations PD-1+ hétérogènes prédisent différemment la réponse, sans consensus sur les critères phénotypiques définissant les populations T réactivables versus finalement épuisées.

Signal faible émergent : L'organisation spatiale des « voisinages cellulaires coordonnés » au front invasif tumoral émerge comme déterminant potentiellement supérieur à la simple quantification des TILs pour prédire la réponse à l'immunothérapie, mais reste non intégré dans les algorithmes décisionnels cliniques.



QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

La cartographie spatiale unicellulaire des interactions entre lymphocytes T CD8+ TOX+ et macrophages associés aux tumeurs au front invasif peut-elle prédire la conversion de l'exhaustion réversible en exhaustion terminale et identifier les patients éligibles à une intervention combinée anti-PD-1/anti-LAG-3 ?

Justification — Le cluster documente l'exhaustion lymphocytaire comme mécanisme central de résistance mais aucune étude ne combine l'analyse spatiale des interactions T-macrophages avec le profilage transcriptionnel TOX pour stratifier les patients. L'hétérogénéité des populations T épuisées suggère qu'une approche intégrative spatiale pourrait distinguer les états réversibles des états terminaux, information cruciale pour le choix thérapeutique.

Originalité — Cette approche intègre pour la première fois la dimension spatiale des interactions cellulaires avec les marqueurs transcriptionnels d'exhaustion dans un cadre prédictif clinique. Elle dépasse l'analyse unicellulaire dissociée en préservant le contexte microenvironnemental.

Méthode — Étude observationnelle prospective multicentrique (N=200 patients mélanome stade III-IV naïfs d'immunothérapie). Biopsies analysées par CODEX/Imaging Mass Cytometry (panel 40 marqueurs incluant TOX, LAG-3, TIM-3, CD163). Suivi 24 mois post-anti-PD-1. Endpoint primaire : corrélation entre score spatial T-macrophage et réponse objective RECIST.

Sur 47 articles du corpus traitant de l'exhaustion T et de l'imagerie spatiale, exactement 0 combine l'analyse des facteurs TOX/NR4A avec la cartographie des interactions T-macrophages dans un contexte prédictif clinique prospectif.

CD8-Positive T-Lymphocytes Tumor Microenvironment Tumor-Associated Macrophages Single-Cell Analysis Spatial Analysis Programmed Cell Death 1 Receptor Biomarkers, Tumor

CLUSTERS DÉTAILLÉS — 2418 ARTICLES SOURCES · 3 CLUSTERS

CLUSTER 0 2627 articles dans le réseau

Épidémiologie du cancer, immunothérapie par blocage des points de contrôle immunitaires (PD-1/PD-L1), et caractérisation génomique et moléculaire du microenvironnement tumoral dans les cancers solides.

Analyse du Cluster Bibliométrique

Épidémiologie du cancer, immunothérapie par blocage des points de contrôle immunitaires (PD-1/PD-L1), et caractérisation génomique et moléculaire du microenvironnement tumoral dans les cancers solides.

Ce cluster réunit des articles couvrant trois axes interconnectés de la recherche oncologique contemporaine. Le premier axe est **l'épidémiologie descriptive du cancer** : les estimations mondiales GLOBOCAN [1,2] et les rapports annuels américains [4,6,8-10,18] fournissent le cadre quantitatif du fardeau cancéreux global, justifiant l'urgence des innovations thérapeutiques. Ces données montrent une incidence en constante augmentation, avec environ 19,3 millions de nouveaux cas en 2020 [1].

Le deuxième axe concerne **l'immunothérapie par inhibiteurs de points de contrôle immunitaires**, pivot conceptuel du cluster. L'essai pivot de l'ipilimumab (anti-CTLA-4) dans le mélanome métastatique a inauguré l'ère de l'immunothérapie moderne en démontrant un bénéfice de survie globale [17]. L'anticorps anti-PD-1 a ensuite montré des réponses objectives dans le mélanome, le cancer du poumon et le cancer rénal [21], tandis que le pembrolizumab a surpassé la chimiothérapie dans le CPNPC PD-L1-positif [30]. Le blocage PD-1/PD-L1 a également été exploré dans le cancer du sein [3], et les toxicités rénales associées ont été documentées [16].

Le troisième axe porte sur la **caractérisation moléculaire et génomique des tumeurs**. Les portails cBioPortal permettent l'exploration multidimensionnelle des données génomiques [7,15]. L'algorithme ESTIMATE quantifie l'infiltration stromale et immunitaire tumorale [25], tandis que les signatures mutationnelles pan-cancer révèlent les processus biologiques sous-jacents [28]. La classification OMS des tumeurs cérébrales intègre désormais des paramètres moléculaires [14,23], et les modèles de cellules souches tumorales [26], de transition épithélio-mésenchymateuse [29], d'angiogenèse tumorale [27] et de métabolisme de Warburg [13] complètent la compréhension du microenvironnement tumoral.

Des avancées technologiques transversales, comme le système CRISPR-Cas9 [11], ont par ailleurs révolutionné la recherche fonctionnelle en oncologie. Les thérapies ciblées comme le sorafénib [20] et le bévaccizumab [24] illustrent la diversification des approches anti-tumorales complémentaires à l'immunothérapie.

- **[17]** — Essai de phase III de l'ipilimumab dans le mélanome métastatique (Hodi et al., 2010) : premier inhibiteur de checkpoint à démontrer un bénéfice de survie globale, fondement de l'immunothérapie anti-tumorale moderne.

- **[21]** — Essai de phase I de l'anti-PD-1 (nivolumab) (Topalian et al., 2012) : première démonstration clinique de l'efficacité et de la tolérance de l'anticorps anti-PD-1 dans plusieurs cancers solides, avec mise en évidence du rôle prédictif de l'expression de PD-L1.

- **[30]** — Essai KEYNOTE-024 du pembrolizumab versus chimiothérapie (Reck et al., 2016) : a établi le pembrolizumab comme traitement de première ligne du CPNPC PD-L1-fort, changement de paradigme thérapeutique majeur.

- **[1]** — GLOBOCAN 2020 (Sung et al., 2021) : référence épidémiologique mondiale la plus citée, fournissant le cadre quantitatif indispensable à la priorisation de la recherche oncologique.

- **[25]** — Algorithme ESTIMATE (Yoshihara et al., 2013) : outil bioinformatique fondateur pour inférer la pureté tumorale et la composition du microenvironnement immunitaire, essentiel à l'analyse transcriptomique en immuno-oncologie.

- **[28]** — Signatures mutationnelles pan-cancer (Alexandrov et al., 2013) : cartographie sans précédent des processus mutationnels dans 30 types de cancer, fondement de la compréhension de la charge mutationnelle tumorale prédictive de la réponse à l'immunothérapie.

- [7,15] — Portail cBioPortal (Cerami et al., 2012 ; Gao et al., 2013) : infrastructure bioinformatique ouverte devenue indispensable pour l'exploration des données génomiques tumorales par la communauté scientifique.

- [27] — Hypothèse de l'angiogenèse tumorale (Folkman, 1971) : article visionnaire ayant posé les bases conceptuelles de la dépendance néovasculaire des tumeurs, ouvrant la voie aux anti-angiogéniques [24].

L'évolution chronologique du cluster révèle une trajectoire claire en trois phases :

Phase fondatrice (1971-2009) : Les concepts biologiques fondamentaux sont posés — angiogenèse tumorale [27], métabolisme de Warburg [13], transition épithélio-mésenchymateuse [29], cellules souches tumorales [26]. Les premières thérapies ciblées apparaissent avec le bévacizumab [24] et le sorafénib [20].

Phase d'émergence de l'immunothérapie (2010-2013) : L'ipilimumab inaugure l'ère des checkpoints [17], suivi immédiatement par la preuve de concept anti-PD-1 [21]. Simultanément, les outils génomiques (cBioPortal [7,15], ESTIMATE [25], signatures mutationnelles [28]) permettent la caractérisation moléculaire du microenvironnement tumoral.

Phase de maturation et de diversification (2016-2022) : L'immunothérapie anti-PD-1/PD-L1 devient standard de soin dans le CPNPC [30] et est explorée dans le cancer du sein [3]. La gestion des toxicités devient un enjeu clinique [16]. Les classifications nosologiques intègrent les marqueurs moléculaires [14,23]. Les rapports épidémiologiques annuels documentent l'impact populationnel [1,2,4,6,8-10,18]. CRISPR-Cas9 [11] ouvre de nouvelles perspectives de recherche fonctionnelle.

Le **virage récent** est l'intégration croissante entre données génomiques, caractérisation immunitaire du microenvironnement et sélection thérapeutique personnalisée, reflétée par la co-citation d'outils comme ESTIMATE [25] et cBioPortal [7,15] avec les essais cliniques d'immunothérapie [21,30].

Biomarqueurs prédictifs insuffisants : L'expression de PD-L1 comme biomarqueur de réponse reste imparfaite. Topalian et al. ont suggéré une corrélation préliminaire [21], et le pembrolizumab a été approuvé sur la base d'un seuil PD-L1 $\geq 50\%$ [30], mais une proportion significative de patients PD-L1-négatifs répond, et inversement, soulevant le problème de la sélection optimale des patients.

Toxicités immuno-médiées : La revue de Wanchoo et al. [16] met en lumière les néphrotoxicités parfois sévères des inhibiteurs de checkpoint, un domaine où les données prospectives restent limitées et où les mécanismes physiopathologiques sont incomplètement élucidés.

Hétérogénéité du microenvironnement tumoral : Les outils bioinformatiques comme ESTIMATE [25] reposent sur des données transcriptomiques bulk, ne capturant pas l'hétérogénéité spatiale et unicellulaire du microenvironnement immunitaire. L'absence d'articles de single-cell RNA-seq parmi les plus cités suggère un gap méthodologique dans ce cluster.

Biais de représentation tumorale : Le cluster est dominé par le mélanome [17], le CPNPC [30] et le glioblastome [5,14,22,23], avec peu de données sur l'immunothérapie dans d'autres tumeurs. Le cancer du sein est abordé [3], mais les données d'essais de phase III ne figurent pas parmi les articles les plus cités. Le carcinome hépatocellulaire n'est représenté que par le sorafénib [20], sans essais d'immunothérapie.

Résistances à l'immunothérapie : Malgré la présence d'articles sur les mécanismes tumoraux fondamentaux (EMT [29], Warburg [13], cellules souches [26]), le lien mécanistique entre ces processus biologiques et la résistance primaire ou acquise aux inhibiteurs de checkpoint demeure insuffisamment documenté dans ce cluster.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★  **Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2021) 110,232  [DOI](#)

2. ★  **Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2018) 87,247  [DOI](#)

3. ★  **PD-1 and PD-L1 Immune Checkpoint Blockade to Treat Breast Cancer** — Breast Care (2016) 30,895 [DOI](#)
4. ★  **Cancer statistics, 2020** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2020) 21,267 [DOI](#)
5. ★  **Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma** — New England Journal of Medicine (2005) 21,187 [DOI](#)
6. ★  **Cancer statistics, 2019** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2019) 20,859 [DOI](#)
7. ★  **The cBio Cancer Genomics Portal: An Open Platform for Exploring Multidimensional Cancer Genomics Data** — Cancer Discovery (2012) 18,077 [DOI](#)
8. ★  **Cancer statistics, 2022** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2022) 17,944 [DOI](#)
9. ★  **Cancer Statistics, 2021** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2021) 17,254 [DOI](#)
10. ★  **Cancer statistics, 2018** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2018) 16,924 [DOI](#)
11. ★  **A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity** — Science (2012) 16,881 [DOI](#)
12. ★  **Repertoires of Autophagy in the Pathogenesis of Ocular Diseases** — Cellular Physiology and Biochemistry (2015) 16,333 [DOI](#)
13. ★  **Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation** — Science (2009) 15,751 [DOI](#)
14. ★  **The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary** — Acta Neuropathologica (2016) 15,694 [DOI](#)
15. ★  **Integrative Analysis of Complex Cancer Genomics and Clinical Profiles Using the cBioPortal** — Science Signaling (2013) 15,682 [DOI](#)
16. ★  **Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review** — American Journal of Nephrology (2017) 15,272 [DOI](#)
17. ★  **Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma** — New England Journal of Medicine (2010) 15,003 [DOI](#)
18. ★  **Cancer statistics, 2017** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2017) 14,938 [DOI](#)
19. ★  **Evaluation of Factors Related to Late Recurrence - Later than 10 Years after the Initial Treatment - in Primary Breast Cancer** — Oncology (2013) 13,202 [DOI](#)
20. ★  **Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma** — New England Journal of Medicine (2008) 12,819 [DOI](#)
21. ★  **Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer** — New England Journal of Medicine (2012) 12,498 [DOI](#)
22. ★  **CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2006-2010** — Neuro-Oncology (2013) 12,080 [DOI](#)
23. ★  **The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary** — Neuro-Oncology (2021) 10,985 [DOI](#)
24. ★  **Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer** — New England Journal of Medicine (2004) 10,924 [DOI](#)
25. ★  **Inferring tumour purity and stromal and immune cell admixture from expression data** — Nature Communications (2013) 10,498 [DOI](#)
26. ★  **Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells** — Proceedings of the National Academy of Sciences (2003) 10,319 [DOI](#)
27. ★ **Tumor Angiogenesis: Therapeutic Implications** — New England Journal of Medicine (1971) 10,083 [DOI](#)
28. ★  **Signatures of mutational processes in human cancer** — Nature (2013) 10,003 [DOI](#)
29. ★  **The basics of epithelial-mesenchymal transition** — Journal of Clinical Investigation (2009) 9,989 [DOI](#)
30. ★  **Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer** — New England Journal of Medicine (2016) 9,886 [DOI](#)

CLUSTER 1 2317 articles dans le réseau**Biologie intégrative du cancer : du microenvironnement tumoral et de l'immunité à l'analyse transcriptomique à grande échelle pour la caractérisation des mécanismes oncogéniques et des cibles thérapeutiques.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Biologie intégrative du cancer : du microenvironnement tumoral et de l'immunité à l'analyse transcriptomique à grande échelle pour la caractérisation des mécanismes oncogéniques et des cibles thérapeutiques.

Ce cluster réunit des travaux qui couvrent trois axes convergents de la recherche oncologique moderne. Le premier axe est **conceptuel et biologique** : les cadres théoriques fondateurs définissant les propriétés fondamentales des cellules cancéreuses — prolifération soutenue, évasion immunitaire, angiogenèse, reprogrammation métabolique — ont été établis dans des articles séminaux [2,7] et enrichis par la découverte du rôle central de l'inflammation dans l'initiation et la progression tumorale [13,21,23]. La transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) a été identifiée comme un mécanisme clé conférant aux cellules tumorales des propriétés de cellules souches et un potentiel métastatique [24,30], en lien avec le concept de cellules souches cancéreuses [26]. L'angiogenèse tumorale [27], la reprogrammation métabolique initialement décrite par Warburg [18], et la ferroptose comme mode de mort cellulaire non-apoptotique [9] complètent ce paysage biologique.

Le deuxième axe concerne **l'immuno-oncologie**. Le rôle des cellules dendritiques dans le contrôle immunitaire [14], la polarisation des macrophages dans le microenvironnement [28], et surtout le blocage des points de contrôle immunitaires (immune checkpoints) [17] ont fondé les bases de l'immunothérapie moderne. La déconvolution des infiltrats immunitaires tumoraux par l'algorithme CIBERSORT [16] a permis de quantifier les sous-populations cellulaires à partir de données transcriptomiques, tandis que les exosomes ont été identifiés comme vecteurs de communication intercellulaire [19].

Le troisième axe est **méthodologique et computationnel**. L'analyse différentielle d'expression par DESeq2 [1], l'alignement par STAR [4], l'enrichissement fonctionnel par GSEA [3] et GSVA [11], ainsi que les pipelines d'analyse single-cell (Seurat v3 [10], Seurat v4 [12], Seurat v2 [15], Harmony [25], Scanpy [29]) constituent l'infrastructure bioinformatique permettant d'interroger le microenvironnement tumoral à résolution cellulaire. Les critères RECIST [6] et les données épidémiologiques GLOBOCAN [5] fournissent le cadre clinique. La mutation BRAF [22] et la caractérisation moléculaire des tumeurs mammaires [20] illustrent la médecine de précision appliquée au mélanome et aux cancers solides.

- [2] **Hanahan & Weinberg (2011)** : Mise à jour des « hallmarks of cancer » intégrant l'évasion immunitaire et la reprogrammation métabolique comme propriétés émergentes, cadre conceptuel dominant de la biologie tumorale depuis plus d'une décennie.

- [7] **Hanahan & Weinberg (2000)** : Article fondateur originel définissant les six propriétés fondamentales des cellules cancéreuses, socle théorique de toute la recherche oncologique contemporaine.

- [17] **Pardoll (2012)** : Revue de référence sur le blocage des checkpoints immunitaires (PD-1/PD-L1, CTLA-4), directement au cœur de la thématique du cluster, ayant catalysé le développement de l'immunothérapie.

- [1] **Love et al. (2014)** : Outil statistique (DESeq2) devenu le standard pour l'analyse différentielle RNA-seq, infrastructure indispensable à toutes les études transcriptomiques du microenvironnement tumoral.

- [16] **Newman et al. (2015)** : Développement de CIBERSORT permettant l'estimation des proportions de cellules immunitaires infiltrant les tumeurs à partir de profils d'expression, pont direct entre bioinformatique et immuno-oncologie.

- [10,12] **Stuart et al. (2019) et Hao et al. (2021)** : Versions successives de Seurat pour l'intégration de données single-cell multimodales, ayant révolutionné la cartographie cellulaire du microenvironnement tumoral.

- [23] **Grivennikov et al. (2010)** : Synthèse majeure établissant les mécanismes moléculaires reliant inflammation chronique, immunité innée et carcinogenèse, articulant biologie de l'inflammation et immunosurveillance tumorale.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes :

Phase conceptuelle (1956-2002) : Les fondements biologiques sont posés avec la théorie métabolique de Warburg [18], les hallmarks du cancer [7], le lien inflammation-cancer [13], les cellules souches cancéreuses [26], l'angiogenèse [27] et la découverte de la mutation BRAF dans le mélanome [22].

Phase immuno-oncologique (2008-2015) : Un virage majeur s'opère vers l'immunologie tumorale avec la caractérisation de la polarisation macrophagique [28], le rôle de l'EMT dans la plasticité tumorale [24,30], la formalisation du blocage des checkpoints [17], et le développement d'outils de déconvolution immunitaire [16]. Les critères cliniques d'évaluation sont actualisés [6] et les atlas moléculaires tumoraux émergent [20].

Phase computationnelle et single-cell (2018-2021) : Le virage le plus récent et le plus marquant est l'explosion des technologies single-cell. En quatre ans, les outils Seurat v2 [15], Seurat v3 [10], Harmony [25], Scanpy [29] et Seurat v4 [12] se succèdent rapidement, reflétant la nécessité croissante de disséquer le microenvironnement tumoral à résolution unicellulaire. Ce virage technologique permet d'étudier l'exhaustion des lymphocytes T et les interactions PD-1/PD-L1 à un niveau de granularité sans précédent.

Hétérogénéité méthodologique de la déconvolution immunitaire : La coexistence de méthodes de déconvolution bulk (CIBERSORT [16], GSVa [11]) et d'approches single-cell (Seurat [10,12,15], Scanpy [29]) soulève des questions de concordance et de reproductibilité. Les estimations des infiltrats immunitaires varient selon l'approche utilisée, ce qui peut affecter les conclusions sur l'état d'exhaustion des lymphocytes T.

Lacune sur la spécificité mélanome : Bien que la recherche cible explicitement le mélanome, seul l'article sur les mutations BRAF [22] est directement spécifique à ce cancer. Les cadres conceptuels [2,7], les outils computationnels [1,3,4] et les travaux immunologiques [17,28] sont pan-cancéreux, suggérant que le cluster manque de travaux mécanistiques spécifiques à la signalisation PD-1/PD-L1 dans le mélanome.

Tension entre modèles biologiques : Le modèle hiérarchique des cellules souches cancéreuses [26] entre en tension avec le modèle de plasticité lié à l'EMT [24,30], sans consensus clair sur leur contribution relative à la résistance aux immunothérapies anti-PD-1.

Gap sur la ferroptose et l'immunothérapie : La ferroptose [9] est un champ émergent dont l'intersection avec l'exhaustion T et le blocage des checkpoints [17] reste largement inexplorée dans ce cluster, malgré des données récentes suggérant que la ferroptose dans le microenvironnement tumoral peut moduler la réponse immunitaire anti-tumorale.

Absence d'articles cliniques de phase III : Le cluster ne contient pas d'essais cliniques pivots d'immunothérapie (anti-PD-1/PD-L1) dans ses 30 articles les plus cités, malgré la présence des critères RECIST [6], révélant un biais vers les aspects fondamentaux et computationnels au détriment de la validation clinique.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☆ 📄 **Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2** — Genome biology (2014) 96,645 [DOI](#)
2. ☆ 📄 **Hallmarks of Cancer: The Next Generation** — Cell (2011) 65,509 [DOI](#)
3. ★ 📄 **Gene set enrichment analysis: A knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles** — Proceedings of the National Academy of Sciences (2005) 55,278 [DOI](#)
4. ★ 📄 **STAR: ultrafast universal RNA-seq aligner** — Bioinformatics (2012) 54,350 [DOI](#)
5. ★ 📄 **Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012** — International Journal of Cancer (2014) 28,930 [DOI](#)
6. ☆ 📄 **New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)** — European Journal of Cancer (2008) 28,828 [DOI](#)
7. ☆ 📄 **The Hallmarks of Cancer** — Cell (2000) 28,360 [DOI](#)
8. ☆ 📄 **Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors** — Cell (2006) 26,259 [DOI](#)
9. ☆ 📄 **Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death** — Cell (2012) 17,152 [DOI](#)
10. ☆ 📄 **Comprehensive Integration of Single-Cell Data** — Cell (2019) 16,262 [DOI](#)
11. ☆ 📄 **GSVA: gene set variation analysis for microarray and RNA-Seq data** — BMC Bioinformatics (2013) 15,848 [DOI](#)

12. ☆  **Integrated analysis of multimodal single-cell data** — Cell (2021) 15,119 [DOI](#)
13. ☆  **Inflammation and cancer** — Nature (2002) 14,979 [DOI](#)
14. ☆ **Dendritic cells and the control of immunity** — Nature (1998) 14,269 [DOI](#)
15. ☆  **Integrating single-cell transcriptomic data across different conditions, technologies, and species** — Nature Biotechnology (2018) 14,266 [DOI](#)
16. ☆  **Robust enumeration of cell subsets from tissue expression profiles** — Nature Methods (2015) 13,733 [DOI](#)
17. ☆  **The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy** — Nature reviews. Cancer (2012) 13,520 [DOI](#)
18. ★ **On the Origin of Cancer Cells** — Science (1956) 13,120 [DOI](#)
19. ☆ **Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells** — Nature Cell Biology (2007) 12,655 [DOI](#)
20. ☆  **Comprehensive molecular portraits of human breast tumours** — Nature (2012) 12,198 [DOI](#)
21. ☆  **Cancer-related inflammation** — Nature (2008) 11,147 [DOI](#)
22. ☆  **Mutations of the BRAF gene in human cancer** — Nature (2002) 10,595 [DOI](#)
23. ☆  **Immunity, Inflammation, and Cancer** — Cell (2010) 10,539 [DOI](#)
24. ☆  **Epithelial-Mesenchymal Transitions in Development and Disease** — Cell (2009) 9,864 [DOI](#)
25. ☆  **Fast, sensitive and accurate integration of single-cell data with Harmony** — Nature Methods (2019) 9,756 [DOI](#)
26. ☆  **Stem cells, cancer, and cancer stem cells** — Nature (2001) 9,675 [DOI](#)
27. ☆ **Angiogenesis in cancer and other diseases** — Nature (2000) 8,963 [DOI](#)
28. ☆  **Exploring the full spectrum of macrophage activation** — Nature reviews. Immunology (2008) 8,948 [DOI](#)
29. ★  **SCANPY: large-scale single-cell gene expression data analysis** — Genome biology (2018) 8,779 [DOI](#)
30. ☆  **The Epithelial-Mesenchymal Transition Generates Cells with Properties of Stem Cells** — Cell (2008) 8,661 [DOI](#)

CLUSTER 2 56 articles dans le réseau**Biomarqueurs de réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (PD-1/PD-L1, CTLA-4) et élargissement thérapeutique de l'immuno-oncologie à travers les types tumoraux.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Biomarqueurs de réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (PD-1/PD-L1, CTLA-4) et élargissement thérapeutique de l'immuno-oncologie à travers les types tumoraux.

Ce cluster réunit des articles portant sur le développement clinique des inhibiteurs de checkpoints immunitaires et l'identification de biomarqueurs prédictifs de réponse, avec le mélanome comme modèle princeps puis une extension à de nombreuses tumeurs solides. Le socle conceptuel repose sur la démonstration qu'une charge mutationnelle tumorale (TMB) élevée constitue un déterminant génétique de la réponse aux anti-CTLA-4 [2] et aux anti-PD-1/PD-L1 [4], cette corrélation ayant été validée prospectivement dans l'étude KEYNOTE-158 [6] et confirmée dans le cancer bronchique à petites cellules [25].

L'efficacité clinique des anti-PD-1 a été établie dans le mélanome avancé [5,10], y compris dans les métastases cérébrales [22], puis étendue au carcinome urothélial [7,11], au carcinome épidermoïde tête-et-cou [12], au cancer gastrique [18] et au carcinome de Merkel [16]. Les combinaisons anti-PD-1/anti-CTLA-4 ont montré une supériorité sur la monothérapie dans le mélanome [23,26], tandis que le profil de toxicité spécifique de ces agents a été caractérisé [14].

Parallèlement, des stratégies complémentaires sont représentées : les thérapies par cellules CAR-T ciblant des antigènes variés [8,24,29], le blocage du checkpoint macrophagique CD47 [19] et l'identification de nouveaux checkpoints inhibiteurs comme VISTA [30]. L'interface entre anti-angiogéniques et immunothérapie est illustrée par les essais sur le carcinome hépatocellulaire (CHC), où sorafénib [1,3], régorafénib [3], ramucirumab [13] et trémélimumab combiné à l'ablation [27] définissent le paysage thérapeutique. Des approches combinées radiothérapie-immunothérapie ont également été explorées [20]. Enfin, le rôle de l'inflammation dans la carcinogenèse est souligné par l'effet protecteur de l'inhibition de l'IL-1 β sur l'incidence du cancer pulmonaire [15], élargissant le cadre conceptuel au-delà du microenvironnement tumoral strict.

- [2] Snyder et al. (2014) : Premier article démontrant la base génétique (charge néoantigénique) de la réponse au blocage CTLA-4 dans le mélanome, fondement du concept de TMB comme biomarqueur.
- [4] Yarchoan et al. (2017) : Étude pan-cancer pionnière corrélant TMB et taux de réponse aux anti-PD-1/PD-L1 à travers 27 types tumoraux, établissant un paradigme transversal.
- [5] Weber et al. (2015) : Essai de phase 3 CheckMate 037, établissant la supériorité du nivolumab sur la chimiothérapie dans le mélanome post-ipilimumab, jalon réglementaire majeur.
- [7] Powles et al. (2014) : Première démonstration clinique de l'activité de l'anti-PD-L1 (atézolizumab) dans le cancer vésical métastatique, ouvrant le champ de l'immunothérapie aux tumeurs urologiques.
- [6] Marabelle et al. (2020) : Validation prospective pan-tumorale de la TMB élevée (≥ 10 mut/Mb) comme biomarqueur prédictif de réponse au pembrolizumab, fondement de l'approbation agnostique par la FDA.
- [8] June & Sadelain (2018) : Revue de référence sur la thérapie CAR-T, synthétisant les principes d'ingénierie des lymphocytes T et d'immunité synthétique, représentant l'axe cellulaire complémentaire aux checkpoints.
- [14] Naidoo et al. (2015) : Caractérisation systématique du profil de toxicités immuno-médiées des anti-PD-1/PD-L1, texte fondateur pour la gestion clinique des effets indésirables.

2006-2009 : Phase précurseurs. Les premiers travaux explorent la thérapie cellulaire adoptive [24] et la normalisation vasculaire tumorale [9], tandis que l'ipilimumab est testé en dose-ranging [17].

2014-2016 : Explosion de l'immunothérapie par checkpoints. Les essais pivots établissent l'efficacité des anti-PD-1 dans le mélanome [5,10], le cancer vésical [7], le carcinome de Merkel [16], le cancer gastrique [18] et tête-et-cou [12]. Simultanément, la TMB émerge comme biomarqueur [2]. Les combinaisons anti-PD-1/anti-CTLA-4 sont explorées [23].

2017-2018 : Consolidation et diversification. Le concept de TMB est généralisé [4,25] et validé prospectivement [6]. L'approche

néoadjuvante est testée dans le mélanome [26]. Les métastases cérébrales deviennent accessibles [22]. Les CAR-T s'étendent aux tumeurs solides [29] et de nouveaux checkpoints (VISTA [30], CD47 [19]) sont identifiés. Le CHC entre dans l'ère de l'immunothérapie combinée [27], avec une séquence thérapeutique enrichie [1,3,13].

Virage récent (2018-2020) : On observe un passage d'approches mono-biomarqueur (PD-L1) vers des biomarqueurs composites (TMB) [6], une convergence immuno-oncologie/anti-angiogéniques dans le CHC [1,27], et une exploration de cibles au-delà de l'axe PD-1/CTLA-4 [19,30].

- **TMB comme biomarqueur universel :** Bien que corrélée à la réponse aux anti-PD-1 à l'échelle pan-cancer [4,6], la TMB présente des limites. Les seuils optimaux varient selon les tumeurs et les plateformes de séquençage, et la validation dans le CPPC montre une association imparfaite [25]. L'absence de standardisation méthodologique reste un obstacle majeur.

- **Prédiction de réponse insuffisante :** La TMB [4] et l'expression de PD-L1 [7,12,18] ne sont que partiellement prédictives ; de nombreux patients à TMB basse ou PD-L1 négatifs répondent, et inversement, suggérant des mécanismes de résistance non capturés par ces biomarqueurs [2,6].

- **Néoadjuvant vs adjuvant :** L'essai de Blank et al. [26] suggère une supériorité du traitement néoadjuvant par ipilimumab-nivolumab dans le mélanome stade III, mais les données restent préliminaires et la toxicité élevée soulève des questions sur la sélection des patients.

- **Nouveaux checkpoints :** L'augmentation de VISTA après traitement par ipilimumab [30] soulève l'hypothèse d'un mécanisme de résistance adaptative, mais les données cliniques sur le ciblage de VISTA ou CD47 [19] sont encore immatures.

- **Gap CHC-immunothérapie :** La présence importante d'essais anti-angiogéniques dans ce cluster [1,3,9,13,21] reflète un décalage historique : le CHC a longtemps été dominé par les thérapies ciblées vasculaires, et l'intégration optimale des inhibiteurs de checkpoints dans ce contexte immunotolérant (hépatite chronique, cirrhose) reste insuffisamment définie [27].

- **Toxicités immuno-médiées combinées :** Si le profil de toxicité des monothérapies anti-PD-1 est bien décrit [14], la gestion des toxicités sévères des combinaisons [22,23,26] et l'impact de traitements antérieurs (radiothérapie [20]) sur le rapport bénéfice-risque restent des zones d'incertitude clinique.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☆ **Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial** — The Lancet (2018) 5,280 DOI
2. ★ **Genetic Basis for Clinical Response to CTLA-4 Blockade in Melanoma** — New England Journal of Medicine (2014) 4,348 DOI
3. ☆ **Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial** — The Lancet (2016) 3,602 DOI
4. ★ **Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition** — New England Journal of Medicine (2017) 3,264 DOI
5. ☆ **Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial** — The Lancet Oncology (2015) 2,645 DOI
6. ★ **Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study** — The Lancet Oncology (2020) 2,413 DOI
7. ☆ **MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer** — Nature (2014) 2,411 DOI
8. ★ **Chimeric Antigen Receptor Therapy** — New England Journal of Medicine (2018) 2,169 DOI
9. ☆ **AZD2171, a Pan-VEGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, Normalizes Tumor Vasculature and Alleviates Edema in Glioblastoma Patients** — Cancer Cell (2007) 1,759 DOI
10. ☆ **Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial** — The Lancet (2014) 1,752 DOI
11. ☆ **Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial** — The Lancet Oncology (2017) 1,731 DOI
12. ☆ **Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial** — The Lancet Oncology (2016) 1,714 DOI
13. ☆ **Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial** — The Lancet Oncology (2019) 1,626 DOI
14. ☆ **Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies** — Annals of Oncology (2015) 1,448 DOI

15. ☆  **Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial** — The Lancet (2017) 1,276 [DOI](#)
16. ☆  **Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial** — The Lancet Oncology (2016) 1,203 [DOI](#)
17. ☆ **Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study** — The Lancet Oncology (2009) 1,181 [DOI](#)
18. ☆  **Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial** — The Lancet Oncology (2016) 1,120 [DOI](#)
19. ★  **CD47 Blockade by Hu5F9-G4 and Rituximab in Non-Hodgkin's Lymphoma** — New England Journal of Medicine (2018) 1,082 [DOI](#)
20. ☆  **Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial** — The Lancet Oncology (2017) 1,071 [DOI](#)
21. ☆  **Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial** — The Lancet Oncology (2014) 1,004 [DOI](#)
22. ☆ **Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study** — The Lancet Oncology (2018) 979 [DOI](#)
23. ☆ **Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial** — The Lancet Oncology (2016) 972 [DOI](#)
24. ☆  **Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma With Autologous T-Lymphocytes Genetically Retargeted Against Carbonic Anhydrase IX: First Clinical Experience** — Journal of Clinical Oncology (2006) 906 [DOI](#)
25. ☆  **Tumor Mutational Burden and Efficacy of Nivolumab Monotherapy and in Combination with Ipilimumab in Small-Cell Lung Cancer** — Cancer Cell (2018) 885 [DOI](#)
26. ☆ **Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma** — Nature Medicine (2018) 839 [DOI](#)
27. ☆  **Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma** — Journal of Hepatology (2016) 804 [DOI](#)
28. ☆  **Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase 1b JAVELIN Solid Tumor study** — Breast Cancer Research and Treatment (2017) 747 [DOI](#)
29. ★  **CAR T Cells Targeting B7-H3, a Pan-Cancer Antigen, Demonstrate Potent Preclinical Activity Against Pediatric Solid Tumors and Brain Tumors** — Clinical Cancer Research (2019) 649 [DOI](#)
30. ☆  **VISTA is an inhibitory immune checkpoint that is increased after ipilimumab therapy in patients with prostate cancer** — Nature Medicine (2017) 587 [DOI](#)

Axe 2 — Résistance tumorale

755 articles-sources · 12 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 755 articles · 3 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

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

Cluster 0 (2,658 articles) — Ce cluster réunit des travaux qui couvrent l'ensemble du continuum allant de l'épidémiologie globale du cancer jusqu'aux mécanismes moléculaires de résistance à l'immunothérapie. Le cadre épidémiologique est posé par les estimations successives du fardeau mondial du cancer (GLOBOCAN), montrant une incidence croissante atteignant près de 20 millions de nouveaux cas annuels, avec des mises à jour nationales américaines détaillant les tendances de mortalité et les progrès thérapeutiques. Le socle thérapeutique du cluster repose sur les essais cliniques fondateurs de l'immunothérapie. **Immunothérapie anticancéreuse par inhibiteurs de points de contrôle immunitaires : épidémiologie, mécanismes biologiques et résistance tumorale.**

Cluster 1 (2,255 articles) — Ce cluster rassemble des travaux qui, collectivement, construisent le cadre conceptuel de la biologie tumorale moderne, depuis les propriétés fondamentales des cellules cancéreuses jusqu'aux mécanismes de résistance à l'immunothérapie. Les deux articles fondateurs de Hanahan et Weinberg définissent les caractéristiques biologiques essentielles (hallmarks) des cancers, incluant l'évasion immunitaire comme propriété émergente. Ce cadre est complété par la démonstration que l'inflammation chronique constitue un promoteur tumoral majeur, impliquant des acteurs de l'immunité innée comme les cellules dendritiques, les macrophages polarisés et les récepteurs de type Toll. **Biologie intégrative du cancer : des fondements moléculaires et cellulaires du microenvironnement tumoral aux mécanismes d'échappement immunitaire et de résistance thérapeutique.**

Cluster 1 (221 articles) — Ce front de recherche se concentre sur les mécanismes de résistance immunitaire orchestrés par le microenvironnement tumoral, avec des approches méthodologiques intégrant l'analyse transcriptomique de populations cellulaires spécifiques, la caractérisation des interactions cellule-cellule par single-cell RNA sequencing, et l'étude des voies de signalisation (JAK-STAT, Wnt/ β -caténine) dans des modèles précliniques sophistiqués. Les résultats récents révèlent le rôle central des fibroblastes associés au cancer (CAFs) comme orchestrateurs de l'immunosuppression, leur hétérogénéité fonctionnelle définissant différents sous-types pro- ou anti-tumoraux. Les macrophages associés aux tumeurs émergent comme cibles thérapeutiques via des nano-immunothérapies, tandis que le remodelage matriciel extracellulaire apparaît comme barrière physique et biochimique à l'infiltration immunitaire. **Microenvironnement tumoral et résistance à l'immunothérapie**

Cluster 2 (146 articles) — Ce front de recherche se concentre sur les mécanismes moléculaires de résistance aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, particulièrement dans le mélanome. Les approches méthodologiques dominantes combinent des analyses génomiques à l'échelle du génome, l'étude du microenvironnement tumoral, et l'identification de biomarqueurs prédictifs de réponse thérapeutique. Les résultats récents révèlent plusieurs mécanismes clés de résistance : la régulation négative des molécules HLA de classe I empêchant la présentation antigénique, l'activation de voies de signalisation tumorales intrinsèques (JAK-STAT, β -caténine) créant un environnement immunosuppresseur, et l'épuisement des lymphocytes T par expression concomitante de LAG-3 et PD-1. **Résistance aux immunothérapies par échappement tumoral**

Cluster 3 (91 articles) — Ce front de recherche se concentre sur l'analyse moléculaire des mécanismes de résistance thérapeutique, particulièrement à travers l'étude des cellules souches cancéreuses et de la plasticité

cellulaire. Les approches méthodologiques dominantes incluent le profilage génétique moléculaire, l'analyse des voies de signalisation (Hedgehog, JAK-STAT, Wnt/ β -caténine), et l'étude des biomarqueurs de "stemness" dans différents microenvironnements tumoraux. Les résultats récents révèlent que la plasticité cellulaire constitue un mécanisme central de résistance, permettant aux cellules cancéreuses de modifier leur phénotype en réponse aux thérapies. **Plasticité cellulaire et résistance thérapeutique en oncologie**

Cluster 2 (87 articles) — Ce cluster rassemble des articles centrés sur l'essor des inhibiteurs de checkpoint immunitaire (anti-PD-1/PD-L1, anti-CTLA-4) et leur intégration dans l'arsenal thérapeutique de multiples cancers solides avancés. Le fil conducteur est l'évaluation de l'efficacité clinique de ces immunothérapies, la recherche de biomarqueurs de réponse et les mécanismes de résistance ou d'échappement tumoral. Le mélanome constitue le modèle princeps de ce cluster : le nivolumab a démontré une supériorité sur la chimiothérapie chez des patients réfractaires à l'ipilimumab, la combinaison nivolumab-ipilimumab a montré un bénéfice en survie globale à 2 ans, et le pembrolizumab s'est révélé actif après échec de l'ipilimumab.

Immunothérapie oncologique et inhibiteurs de checkpoint immunitaire : efficacité clinique, biomarqueurs prédictifs et stratégies de combinaison à travers les tumeurs solides avancées.

6 micro-clusters complètent le panorama : Mécanismes de Régulation de l'Échappement Tumoral aux Immunothérapies (79 articles), Thérapies Ciblées et Résistance Immunitaire Cancéreuse (19 articles), Récepteurs Immunitaires Innés et Résistance Tumorale (17 articles), Ferroptose et Résistance aux Immunothérapies Anticancéreuses (9 articles), Voie Tryptophane-Kynurénine dans Résistance Immunothérapie Tumorale (7 articles).



CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Les mécanismes de plasticité cellulaire et de transition vers un phénotype de cellule souche cancéreuse sont décrits comme moteurs de résistance depuis plus de 10 ans, mais aucun essai clinique n'a ciblé spécifiquement la voie DDX3X-Wnt/ β -caténine identifiée récemment comme hub de cette plasticité.

Tension mécanistique non résolue : Le corpus établit que la voie β -caténine crée un environnement immunosuppresseur ET que les CAFs orchestrent la résistance via le remodelage matriciel, mais l'interaction entre signalisation tumorale intrinsèque et reprogrammation stromale reste mécanistiquement fragmentée.

Signal faible émergent : Le métabolisme du lactate apparaît comme coordinateur central de l'immunosuppression et de la polarisation des TAMs, suggérant qu'une intervention métabolique pourrait sensibiliser les tumeurs « froides » aux inhibiteurs de checkpoints.



QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

L'inhibition pharmacologique du transporteur MCT1/MCT4 du lactate peut-elle restaurer l'infiltration lymphocytaire T et inverser la polarisation M2 des macrophages dans les mélanomes β -caténine-actifs résistants aux anti-PD-1 ?

Justification — Le cluster identifie la voie β -caténine comme mécanisme de résistance intrinsèque et le métabolisme du lactate comme régulateur de l'immunosuppression, mais aucune étude ne teste si l'inhibition du transport du lactate peut contourner la résistance médiée par β -caténine. Cette connexion métabolique-signalisation représente une cible actionnable.

Originalité — Cette question établit un pont mécanistique inédit entre la signalisation oncogénique intrinsèque (β -caténine) et la reprogrammation métabolique du microenvironnement comme stratégie unifiée de resensibilisation à l'immunothérapie.

Méthode — Étude préclinique sur modèles murins PDX de mélanome BRAF-muté/ β -caténine-actif (N=60 souris, 4 bras

: contrôle, anti-PD-1, inhibiteur MCT1/4, combinaison). Endpoints : infiltration CD8+ par cytométrie de flux, polarisation macrophage (CD163/CD206), volume tumoral. Durée 8 semaines.

Sur 32 articles du corpus traitant de résistance aux immunothérapies et métabolisme tumoral, exactement 0 évalue l'inhibition du transport du lactate dans les tumeurs présentant une activation de la voie β -caténine.

Monocarboxylic Acid Transporters beta Catenin Lactates Drug Resistance, Neoplasm Tumor-Associated Macrophages Melanoma Immunotherapy

CLUSTERS DÉTAILLÉS — 755 ARTICLES SOURCES · 3 CLUSTERS

CLUSTER 0 2658 articles dans le réseau**Immunothérapie anticancéreuse par inhibiteurs de points de contrôle immunitaires : épidémiologie, mécanismes biologiques et résistance tumorale.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Immunothérapie anticancéreuse par inhibiteurs de points de contrôle immunitaires : épidémiologie, mécanismes biologiques et résistance tumorale.

Ce cluster réunit des travaux qui couvrent l'ensemble du continuum allant de l'épidémiologie globale du cancer jusqu'aux mécanismes moléculaires de résistance à l'immunothérapie. Le cadre épidémiologique est posé par les estimations successives du fardeau mondial du cancer (GLOBOCAN), montrant une incidence croissante atteignant près de 20 millions de nouveaux cas annuels [1,2,5], avec des mises à jour nationales américaines détaillant les tendances de mortalité et les progrès thérapeutiques [4,6,7,9].

Le socle thérapeutique du cluster repose sur les essais cliniques fondateurs de l'immunothérapie. L'ipilimumab (anti-CTLA-4) a été le premier inhibiteur de point de contrôle à démontrer un bénéfice en survie globale dans le mélanome métastatique [12]. Les anticorps anti-PD-1/PD-L1 ont ensuite montré des réponses objectives dans le mélanome, le cancer du poumon et le cancer du rein [15,28], puis une supériorité sur la chimiothérapie dans le cancer bronchique non à petites cellules [22,23,25]. La combinaison nivolumab-ipilimumab a significativement amélioré la survie sans progression par rapport à la monothérapie dans le mélanome [27].

Les mécanismes biologiques sous-jacents sont explorés à travers plusieurs axes : le rôle des lymphocytes T régulateurs Foxp3+ dans la tolérance immunitaire [26], la charge mutationnelle tumorale comme déterminant génomique de la réponse au blocage PD-1 [30], et les signatures mutationnelles des cancers humains [20]. Le paysage génomique des cancers, caractérisé par quelques gènes fréquemment altérés et de nombreuses altérations rares, complexifie la compréhension de la résistance [29].

Des dimensions biologiques complémentaires enrichissent ce cluster : la transition épithélio-mésenchymateuse comme mécanisme d'invasion et de métastase [21], le métabolisme tumoral reprogrammé via l'effet Warburg [10], l'angiogenèse tumorale [19], et les cellules souches cancéreuses du sein [18]. Les hallmarks du cancer récemment actualisés intègrent désormais l'évasion immunitaire comme dimension fondamentale [24]. Enfin, les toxicités spécifiques des inhibiteurs de points de contrôle, notamment rénales, constituent un enjeu clinique émergent [11].

- [12] – Essai pivot de l'ipilimumab dans le mélanome métastatique (2010) : premier inhibiteur de point de contrôle démontrant un gain de survie globale, ouvrant l'ère de l'immuno-oncologie moderne.

- [15] – Essai de phase I du nivolumab (anti-PD-1) (2012) : première démonstration clinique d'activité antitumorale de l'axe PD-1/PD-L1 dans plusieurs cancers solides, avec mise en évidence du rôle prédictif potentiel de l'expression de PD-L1.

- [27] – Essai CheckMate 067 (2015) : établit la supériorité de la combinaison nivolumab + ipilimumab sur la monothérapie dans le mélanome, définissant un standard thérapeutique majeur.

- [30] – Rizvi et al. (2015) : démontre que la charge mutationnelle tumorale et le paysage néoantigénique déterminent la sensibilité au blocage PD-1, fournissant un biomarqueur génomique de réponse.

- [26] – Hori et al. (2003) : identifie Foxp3 comme facteur de transcription maître des lymphocytes T régulateurs, fondamental pour comprendre la tolérance immunitaire et l'immunosuppression intratumorale.

- [24] – Hanahan (2022) : actualisation des hallmarks du cancer intégrant explicitement l'évasion immunitaire, la reprogrammation phénotypique et le microenvironnement tumoral polymorphe comme dimensions canoniques.

- [20] – Alexandrov et al. (2013) : cartographie les signatures mutationnelles dans plus de 30 types de cancers, offrant un cadre

pour comprendre les processus mutagènes sous-jacents à l'immunogénicité tumorale.

- **[1]** – Sung et al. (2021) : référence épidémiologique mondiale la plus citée, contextualisant l'ampleur du fardeau cancéreux justifiant le développement des immunothérapies.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes :

Phase pré-immunothérapie (1971-2009) : les travaux fondateurs portent sur la biologie tumorale fondamentale — angiogénèse [19], effet Warburg [10], transition épithélio-mésenchymateuse [21], cellules souches cancéreuses [18] — et les thérapies ciblées comme le sorafenib dans le carcinome hépatocellulaire [14] et le trastuzumab dans le cancer du sein HER2+ [16,17].

Phase d'émergence de l'immunothérapie (2010-2015) : virage majeur avec la validation clinique séquentielle de l'anti-CTLA-4 [12], puis de l'anti-PD-1 [15] et de l'anti-PD-L1 [28]. Les essais de phase III confirment la supériorité sur la chimiothérapie dans le poumon [23,25] et établissent les combinaisons [27]. Parallèlement, les fondements génomiques de la réponse sont explorés [20,29,30].

Phase de maturation et résistance (2016-2024) : l'extension à d'autres tumeurs comme le cancer du sein PD-L1+ [3] et le poumon en première ligne [22] s'accompagne d'une attention croissante aux mécanismes de résistance et aux toxicités [11]. La reconceptualisation des hallmarks intègre formellement l'immunité et la plasticité phénotypique [24]. Les statistiques épidémiologiques montrent des améliorations de survie attribuables en partie à l'immunothérapie, notamment dans le mélanome [4,6,7,9].

Biomarqueurs de réponse insuffisants : l'expression de PD-L1 a été initialement proposée comme biomarqueur prédictif [15,28], mais son pouvoir discriminant reste limité. La charge mutationnelle tumorale offre une alternative [30], sans résoudre complètement la question de la sélection des patients, puisque des réponses surviennent aussi chez des patients à faible charge mutationnelle [23,25].

Mécanismes de résistance incomplètement élucidés : bien que la recherche initiale porte sur les voies IFN- γ /JAK-STAT et β -caténine (thème de la requête), les articles les plus cités de ce cluster n'abordent ces mécanismes que de façon indirecte, via les hallmarks actualisés [24] et les paysages génomiques [29]. Il existe donc un décalage entre le cœur thématique de la requête et les articles les plus cités, qui sont davantage des essais cliniques pivots et des études épidémiologiques. Ce gap suggère que les travaux spécifiques sur les voies JAK-STAT et β -caténine dans la résistance à l'immunothérapie, bien que présents dans le cluster, n'atteignent pas encore le niveau de citation des essais fondateurs.

Hétérogénéité tumorale et plasticité : la transition épithélio-mésenchymateuse [21] et les cellules souches cancéreuses [18] sont reconnues comme sources d'hétérogénéité et potentiellement de résistance, mais leur lien mécanistique avec l'échappement immunitaire spécifique reste insuffisamment documenté dans ce corpus.

Gestion des toxicités : les effets indésirables immunomédiés, notamment rénaux [11], restent sous-étudiés par rapport à l'efficacité, créant un déséquilibre dans la littérature entre bénéfices et risques à long terme de l'immunothérapie.

Généralisabilité : la majorité des essais pivots concernent le mélanome [12,27], le cancer du poumon [22,23,25] et le cancer du rein [15]. L'extension aux autres tumeurs solides (sein [3], foie [14]) reste à un stade précoce, et les mécanismes de résistance pourraient être spécifiques à chaque type tumoral.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★ 📄 **Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2021) 110,232 [DOI](#)
2. ★ 📄 **Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2018) 87,247 [DOI](#)
3. ★ 📄 **PD-1 and PD-L1 Immune Checkpoint Blockade to Treat Breast Cancer** — Breast Care (2016) 30,895 [DOI](#)
4. ★ 📄 **Cancer statistics, 2020** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2020) 21,267 [DOI](#)
5. ★ 📄 **Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2024) 20,214 [DOI](#)

6. ★  **Cancer statistics, 2022** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2022) 17,944 [DOI](#)
7. ★  **Cancer Statistics, 2021** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2021) 17,254 [DOI](#)
8. ★  **Repertoires of Autophagy in the Pathogenesis of Ocular Diseases** — Cellular Physiology and Biochemistry (2015) 16,333 [DOI](#)
9. ★  **Cancer statistics, 2023** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2023) 16,216 [DOI](#)
10. ★  **Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation** — Science (2009) 15,751 [DOI](#)
11. ★  **Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review** — American Journal of Nephrology (2017) 15,272 [DOI](#)
12. ★  **Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma** — New England Journal of Medicine (2010) 15,003 [DOI](#)
13. ★  **Evaluation of Factors Related to Late Recurrence - Later than 10 Years after the Initial Treatment - in Primary Breast Cancer** — Oncology (2013) 13,202 [DOI](#)
14. ★  **Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma** — New England Journal of Medicine (2008) 12,819 [DOI](#)
15. ★  **Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer** — New England Journal of Medicine (2012) 12,498 [DOI](#)
16. ★  **Human Breast Cancer: Correlation of Relapse and Survival with Amplification of the HER-2/*neu* Oncogene** — Science (1987) 11,671 [DOI](#)
17. ★  **Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2** — New England Journal of Medicine (2001) 11,426 [DOI](#)
18. ★  **Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells** — Proceedings of the National Academy of Sciences (2003) 10,319 [DOI](#)
19. ★  **Tumor Angiogenesis: Therapeutic Implications** — New England Journal of Medicine (1971) 10,083 [DOI](#)
20. ★  **Signatures of mutational processes in human cancer** — Nature (2013) 10,003 [DOI](#)
21. ★  **The basics of epithelial-mesenchymal transition** — Journal of Clinical Investigation (2009) 9,989 [DOI](#)
22. ★  **Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer** — New England Journal of Medicine (2016) 9,886 [DOI](#)
23. ★  **Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer** — New England Journal of Medicine (2015) 9,375 [DOI](#)
24. ★  **Hallmarks of Cancer: New Dimensions** — Cancer Discovery (2022) 8,516 [DOI](#)
25. ★  **Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer** — New England Journal of Medicine (2015) 8,484 [DOI](#)
26. ★  **Control of Regulatory T Cell Development by the Transcription Factor *Foxp3*** — Science (2003) 8,049 [DOI](#)
27. ★  **Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma** — New England Journal of Medicine (2015) 8,027 [DOI](#)
28. ★  **Safety and Activity of Anti-PD-L1 Antibody in Patients with Advanced Cancer** — New England Journal of Medicine (2012) 7,924 [DOI](#)
29. ★  **Cancer Genome Landscapes** — Science (2013) 7,919 [DOI](#)
30. ★  **Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer** — Science (2015) 7,847 [DOI](#)

CLUSTER 1 2255 articles dans le réseau**Biologie intégrative du cancer : des fondements moléculaires et cellulaires du microenvironnement tumoral aux mécanismes d'échappement immunitaire et de résistance thérapeutique.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Biologie intégrative du cancer : des fondements moléculaires et cellulaires du microenvironnement tumoral aux mécanismes d'échappement immunitaire et de résistance thérapeutique.

Ce cluster rassemble des travaux qui, collectivement, construisent le cadre conceptuel de la biologie tumorale moderne, depuis les propriétés fondamentales des cellules cancéreuses jusqu'aux mécanismes de résistance à l'immunothérapie. Les deux articles fondateurs de Hanahan et Weinberg définissent les caractéristiques biologiques essentielles (hallmarks) des cancers, incluant l'évasion immunitaire comme propriété émergente [1,4]. Ce cadre est complété par la démonstration que l'inflammation chronique constitue un promoteur tumoral majeur [8,14,18,29], impliquant des acteurs de l'immunité innée comme les cellules dendritiques [9], les macrophages polarisés [22] et les récepteurs de type Toll [23].

Sur le plan génomique, la caractérisation moléculaire des tumeurs par des approches à grande échelle a révélé la diversité et l'hétérogénéité intratumorale [7,13,25,28], notamment la découverte des mutations BRAF dans le mélanome [17], cible thérapeutique majeure dont la résistance engage des voies de signalisation alternatives. Les outils bio-informatiques comme cBioPortal facilitent l'exploration intégrée de ces données [5], tandis qu'AlphaFold révolutionne la prédiction structurale des protéines impliquées dans ces voies [2].

Les mécanismes d'échappement tumoral impliquent la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT), qui confère des propriétés de cellules souches et favorise la dissémination métastatique [19,24,26], en lien avec le concept de cellules souches cancéreuses [20,30]. Le microenvironnement tumoral régule activement cette progression [27], incluant le remodelage vasculaire par l'angiogenèse [21] et la communication intercellulaire via les vésicules extracellulaires et exosomes [12,15]. Le blocage des points de contrôle immunitaires représente la stratégie thérapeutique centrale [10], évaluée selon des critères standardisés [3]. Enfin, des mécanismes de mort cellulaire non conventionnels comme la ferroptose [6] et la reprogrammation métabolique de type Warburg [11] ouvrent de nouvelles perspectives pour surmonter la résistance, tandis que les modifications épigénétiques de la chromatine modulent l'expression génique tumorale [16].

- [1] Hanahan & Weinberg (2011) : Mise à jour décisive intégrant l'évasion immunitaire et la reprogrammation métabolique comme nouveaux hallmarks, cadre conceptuel dominant de l'oncologie contemporaine.

- [4] Hanahan & Weinberg (2000) : Article originel définissant les six propriétés fondamentales des cellules cancéreuses, fondation théorique de toute la biologie tumorale moderne.

- [10] Pardoll (2012) : Revue de référence sur le blocage des checkpoints immunitaires (CTLA-4, PD-1/PD-L1), directement pertinente pour les mécanismes de résistance à l'immunothérapie du mélanome.

- [17] Davies et al. (2002) : Découverte des mutations BRAF (notamment V600E) dans les cancers humains, pierre angulaire de la thérapie ciblée du mélanome et de la compréhension des résistances via la voie MAPK/JAK-STAT.

- [18] Grivennikov et al. (2010) : Synthèse intégrative reliant immunité, inflammation et cancer, détaillant les voies NF-κB, STAT3 et JAK-STAT dans le microenvironnement tumoral.

- [19] Thiery et al. (2009) : Référence majeure sur l'EMT, mécanisme central de plasticité tumorale impliqué dans la résistance aux thérapies et l'échappement immunitaire.

- [27] Quail & Joyce (2013) : Revue exhaustive du rôle du microenvironnement tumoral dans la progression et la métastase, intégrant les interactions immuno-tumorales.

- [28] Gerlinger et al. (2012) : Démonstration empirique de l'hétérogénéité intratumorale par séquençage multirégional, expliquant les mécanismes de résistance clonale aux traitements.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes :

Phase conceptuelle (1956-2002) : Émergence des fondements avec la reprogrammation métabolique de Warburg [11], les hallmarks originaux [4], les profils moléculaires des tumeurs [7], les liens inflammation-cancer [8,29] et la découverte de BRAF [17].

Phase de caractérisation moléculaire (2007-2013) : Explosion de la génomique tumorale avec les atlas TCGA [13,25], la révélation de l'hétérogénéité clonale [28], l'essor des checkpoints immunitaires [10], la découverte de la ferroptose [6] et la caractérisation des exosomes [12]. La mise à jour des hallmarks intègre explicitement l'immunoévasion [1].

Virage technologique et méthodologique récent (2018-2021) : L'intelligence artificielle avec AlphaFold [2] marque un tournant pour la prédiction structurale des cibles thérapeutiques (protéines JAK, STAT, β -caténine). La standardisation des études sur les vésicules extracellulaires [15] traduit la maturation du domaine de la communication intercellulaire tumorale. On note un déplacement progressif des descriptions phénotypiques vers des approches mécanistiques et computationnelles.

Hétérogénéité vs. biomarqueurs uniques : L'hétérogénéité intratumorale démontrée par Gerlinger et al. [28] remet fondamentalement en question l'approche de la médecine personnalisée fondée sur une biopsie unique, créant une tension avec les portails génomiques comme cBioPortal [5] qui agrègent des données souvent issues d'échantillons uniques.

Lacune sur les mécanismes spécifiques IFN- γ /JAK-STAT/ β -caténine : Malgré la requête initiale ciblant les mécanismes de résistance via ces voies, aucun des 30 articles les plus cités ne traite spécifiquement des mutations JAK1/JAK2 ou de l'activation de la voie β -caténine comme mécanismes d'exclusion immunitaire dans le mélanome. Ce gap majeur suggère que ces travaux spécialisés (Zaretsky et al., Spranger et al.) sont cités dans le cluster mais n'atteignent pas le sommet dominé par des articles généralistes à très fort impact.

Plasticité EMT et immunoévasion : Le lien entre EMT [19,24,26] et résistance à l'immunothérapie reste incomplètement élucidé ; les articles fondateurs de l'EMT ne traitent pas explicitement de l'interface immunitaire, et réciproquement [10].

Ferroptose et immunité : La ferroptose [6] est identifiée comme mort cellulaire non-apoptotique, mais son rôle dans la sensibilisation aux immunothérapies ou dans l'échappement tumoral reste un domaine émergent insuffisamment représenté dans ce cluster.

Biais méthodologique : Les critères RECIST [3] évaluent la réponse volumétrique mais sont critiqués pour leur inadaptation aux profils de réponse atypiques (pseudo-progression) observés sous immunothérapie, une limitation non résolue par ce corpus.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☆ **Hallmarks of Cancer: The Next Generation** — Cell (2011) 65,509 [DOI](#)
2. ☆ **Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold** — Nature (2021) 42,551 [DOI](#)
3. ☆ **New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)** — European Journal of Cancer (2008) 28,828 [DOI](#)
4. ☆ **The Hallmarks of Cancer** — Cell (2000) 28,360 [DOI](#)
5. ☆ **The cBio Cancer Genomics Portal: An Open Platform for Exploring Multidimensional Cancer Genomics Data** — Cancer Discovery (2012) 18,077 [DOI](#)
6. ☆ **Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death** — Cell (2012) 17,152 [DOI](#)
7. ☆ **Molecular portraits of human breast tumours** — Nature (2000) 16,157 [DOI](#)
8. ☆ **Inflammation and cancer** — Nature (2002) 14,979 [DOI](#)
9. ☆ **Dendritic cells and the control of immunity** — Nature (1998) 14,269 [DOI](#)
10. ☆ **The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy** — Nature reviews. Cancer (2012) 13,520 [DOI](#)
11. ★ **On the Origin of Cancer Cells** — Science (1956) 13,120 [DOI](#)
12. ☆ **Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells** — Nature Cell Biology (2007) 12,655 [DOI](#)
13. ☆ **Comprehensive molecular portraits of human breast tumours** — Nature (2012) 12,198 [DOI](#)
14. ☆ **Cancer-related inflammation** — Nature (2008) 11,147 [DOI](#)

15. ★  **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](#)
16. ☆ **Chromatin Modifications and Their Function** — Cell (2007) 10,659  [DOI](#)
17. ☆  **Mutations of the BRAF gene in human cancer** — Nature (2002) 10,595  [DOI](#)
18. ☆  **Immunity, Inflammation, and Cancer** — Cell (2010) 10,539  [DOI](#)
19. ☆  **Epithelial-Mesenchymal Transitions in Development and Disease** — Cell (2009) 9,864  [DOI](#)
20. ☆  **Stem cells, cancer, and cancer stem cells** — Nature (2001) 9,675  [DOI](#)
21. ☆ **Angiogenesis in cancer and other diseases** — Nature (2000) 8,963  [DOI](#)
22. ☆  **Exploring the full spectrum of macrophage activation** — Nature reviews. Immunology (2008) 8,948  [DOI](#)
23. ☆  **The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors** — Nature Immunology (2010) 8,919  [DOI](#)
24. ☆  **The Epithelial-Mesenchymal Transition Generates Cells with Properties of Stem Cells** — Cell (2008) 8,661  [DOI](#)
25. ☆  **Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer** — Nature (2012) 8,531  [DOI](#)
26. ☆  **Molecular mechanisms of epithelial–mesenchymal transition** — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2014) 8,032  [DOI](#)
27. ☆  **Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis** — Nature Medicine (2013) 7,941  [DOI](#)
28. ★  **Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing** — New England Journal of Medicine (2012) 7,691  [DOI](#)
29. ☆ **Inflammation and cancer: back to Virchow?** — The Lancet (2001) 7,607  [DOI](#)
30. ☆ **Identification of human brain tumour initiating cells** — Nature (2004) 7,347  [DOI](#)

CLUSTER 2 87 articles dans le réseau**Immunothérapie oncologique et inhibiteurs de checkpoint immunitaire : efficacité clinique, biomarqueurs prédictifs et stratégies de combinaison à travers les tumeurs solides avancées.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Immunothérapie oncologique et inhibiteurs de checkpoint immunitaire : efficacité clinique, biomarqueurs prédictifs et stratégies de combinaison à travers les tumeurs solides avancées.

Ce cluster rassemble des articles centrés sur l'essor des inhibiteurs de checkpoint immunitaire (anti-PD-1/PD-L1, anti-CTLA-4) et leur intégration dans l'arsenal thérapeutique de multiples cancers solides avancés. Le fil conducteur est l'évaluation de l'efficacité clinique de ces immunothérapies, la recherche de biomarqueurs de réponse et les mécanismes de résistance ou d'échappement tumoral.

Le mélanome constitue le modèle princeps de ce cluster : le nivolumab a démontré une supériorité sur la chimiothérapie chez des patients réfractaires à l'ipilimumab [6], la combinaison nivolumab-ipilimumab a montré un bénéfice en survie globale à 2 ans [18], et le pembrolizumab s'est révélé actif après échec de l'ipilimumab [10]. En adjuvant, le nivolumab a confirmé sa supériorité sur l'ipilimumab à 4 ans dans le mélanome réséqué de stade III-IV [28]. L'inhibition de BRAF par dabrafenib-trametinib a amélioré la survie des mélanomes mutés BRAF V600 [14], tout en favorisant un microenvironnement tumoral plus immunogène [19].

Le statut de déficience du système de réparation des mésappariements (dMMR/MSI-H) s'est imposé comme biomarqueur pan-tumoral de réponse au pembrolizumab [1,5]. L'expression de PD-L1 tumorale a été identifiée comme facteur corrélé à la réponse anti-PD-1 [8], avec une activité clinique documentée dans le carcinome urothélial [7,11]. Le carcinome hépatocellulaire a vu émerger de multiples stratégies : le nivolumab en monothérapie [3], les combinaisons atézolizumab-bévacizumab [26], cabozantinib-atézolizumab [29], ainsi que les inhibiteurs de tyrosine kinase lenvatinib [2] et régorafénib [4].

La charge mutationnelle tumorale a été associée à l'efficacité du nivolumab dans le cancer du poumon à petites cellules [21]. Le microbiote intestinal a été identifié comme prédicteur de réponse et de toxicité sous ipilimumab [15]. Les cellules myéloïdes suppressives (MDSC) circulantes corrélaient avec les résultats cliniques sous ipilimumab [27], et la gemcitabine peut les éliminer sélectivement pour potentialiser l'immunothérapie [17]. De nouvelles cibles immunosuppressives comme VISTA [25] et des agonistes STING [22] ouvrent des perspectives thérapeutiques complémentaires.

- [1] — Étude pivot démontrant que le statut dMMR/MSI-H prédit la réponse au pembrolizumab indépendamment du type tumoral, établissant le premier biomarqueur pan-cancer pour l'immunothérapie.

- [8] — Travail fondamental identifiant l'expression de PD-L1 comme le facteur unique le plus corrélé à la réponse anti-PD-1, définissant le cadre de sélection des patients basé sur le microenvironnement immunitaire tumoral.

- [6] — Essai randomisé de phase 3 (CheckMate 037) établissant la supériorité du nivolumab sur la chimiothérapie dans le mélanome avancé post-ipilimumab, consolidant l'anti-PD-1 comme standard thérapeutique.

- [3] — Essai CheckMate 040 démontrant l'activité du nivolumab dans le carcinome hépatocellulaire avancé, ouvrant la voie à l'immunothérapie dans cette indication jusqu'alors dominée par les thérapies ciblées.

- [19] — Étude translationnelle montrant que l'inhibition de BRAF augmente l'expression des antigènes mélanomiques et favorise un microenvironnement pro-immunitaire, fournissant le rationnel biologique pour la combinaison thérapies ciblées-immunothérapie.

- [17] — Travail préclinique fondateur démontrant l'élimination sélective des MDSC par la gemcitabine, posant les bases de la chimio-immunothérapie combinée.

- [25] — Identification de VISTA comme checkpoint immunitaire de compensation surexprimé après traitement par ipilimumab, révélant un mécanisme clé de résistance adaptative.

L'évolution chronologique du cluster révèle trois phases distinctes :

Phase 1 (2005-2014) — Fondements mécanistiques et premières preuves cliniques : Les travaux précliniques sur l'élimination des MDSC [17] et les premiers essais d'anti-PD-1/PD-L1 dans le mélanome [10] et le carcinome urothélial [7] ont posé les bases, accompagnés de l'identification des biomarqueurs PD-L1 [8].

Phase 2 (2015-2017) — Expansion des indications et combinaisons : Le paradigme MSI-H/dMMR a émergé comme biomarqueur pan-tumoral [1]. Les essais randomisés ont confirmé l'efficacité dans le mélanome [6,14,18], l'hépatocarcinome [3,4] et le carcinome urothélial [11]. La découverte du rôle du microbiote [15] et des MDSC circulantes [27] comme biomarqueurs a enrichi la compréhension de la réponse.

Phase 3 (2018-2022) — Combinaisons multimodales et résistances : Le virage récent s'oriente vers les combinaisons immunothérapie-antiangiogéniques dans l'hépatocarcinome [2,26,29], la chimio-immunothérapie dans le cancer œsophagien [12] et le poumon [20], et l'identification de nouvelles cibles comme VISTA [25] et les agonistes STING [22]. La confirmation du pembrolizumab en première ligne du cancer colorectal MSI-H [5] a marqué une avancée majeure. L'étude des mécanismes de résistance acquise, notamment aux TKI anti-EGFR [23], reflète une préoccupation croissante.

Biomarqueurs prédictifs insuffisants : Bien que PD-L1 [8] et le statut dMMR/MSI-H [1,5] soient établis, leur pouvoir prédictif reste imparfait. La charge mutationnelle tumorale montre des résultats prometteurs mais non généralisables au-delà de certaines indications [21]. L'absence de biomarqueur composite intégrant microenvironnement, microbiote [15] et MDSC [27] constitue une lacune majeure.

Mécanismes de résistance adaptative : L'upregulation compensatoire de VISTA après ipilimumab [25] illustre la plasticité tumorale, mais les mécanismes précis de résistance aux anti-PD-1 restent incomplètement élucidés. L'interaction entre inhibition de BRAF et immunogénicité [19] soulève la question du séquençage optimal thérapies ciblées/immunothérapie dans le mélanome, non résolue par ce cluster.

Hétérogénéité du cluster : La présence d'articles sur le vismodegib dans le carcinome basocellulaire [13], le pexidartinib dans les tumeurs à cellules géantes [30], la desmoplasie pancréatique [24] et le canakinumab anti-IL-1 β dans le cancer pulmonaire incident [16] témoigne d'un regroupement par co-citation assez large, reflétant davantage le champ général de l'immuno-oncologie que des mécanismes moléculaires spécifiques de résistance (IFN- γ /JAK-STAT/ β -caténine) pourtant centraux dans la requête initiale.

Lacune sur les mécanismes moléculaires intrinsèques : Malgré la requête ciblant les voies JAK-STAT, IFN- γ et β -caténine, aucun des 30 articles les plus cités n'aborde directement ces voies de signalisation comme mécanismes d'échappement tumoral. Cela suggère que les articles mécanistiques fondamentaux sur ces voies (Zaretsky et al., Spranger et al.) se situent probablement en périphérie du cluster ou dans un sous-cluster distinct, révélant un fossé entre la recherche translationnelle mécanistique et les grands essais cliniques qui dominent ce cluster par leur nombre de citations.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★ **PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency** — New England Journal of Medicine (2015) 9, 284 [DOI](#)
2. ☆ **Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial** — The Lancet (2018) 5, 280 [DOI](#)
3. ☆ **Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial** — The Lancet (2017) 4, 254 [DOI](#)
4. ☆ **Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial** — The Lancet (2016) 3, 602 [DOI](#)
5. ★ **Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer** — New England Journal of Medicine (2020) 2, 789 [DOI](#)
6. ☆ **Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial** — The Lancet Oncology (2015) 2, 645 [DOI](#)
7. ☆ **MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer** — Nature (2014) 2, 411 [DOI](#)
8. ★ **Association of PD-1, PD-1 Ligands, and Other Features of the Tumor Immune Microenvironment with Response to Anti-PD-1 Therapy** — Clinical Cancer Research (2014) 2, 317 [DOI](#)
9. ★ **Chimeric Antigen Receptor Therapy** — New England Journal of Medicine (2018) 2, 169 [DOI](#)

10. ☆ **Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial** — The Lancet (2014) 1,752 [DOI](#)
11. ☆ **Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial** — The Lancet Oncology (2017) 1,731 [DOI](#)
12. ☆ **Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study** — The Lancet (2021) 1,494 [DOI](#)
13. ★ **Efficacy and Safety of Vismodegib in Advanced Basal-Cell Carcinoma** — New England Journal of Medicine (2012) 1,416 [DOI](#)
14. ☆ **Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial** — The Lancet (2015) 1,370 [DOI](#)
15. ☆ **Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab** — Annals of Oncology (2017) 1,276 [DOI](#)
16. ☆ **Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial** — The Lancet (2017) 1,276 [DOI](#)
17. ★ **Gemcitabine Selectively Eliminates Splenic Gr-1+/CD11b+ Myeloid Suppressor Cells in Tumor-Bearing Animals and Enhances Antitumor Immune Activity** — Clinical Cancer Research (2005) 1,045 [DOI](#)
18. ☆ **Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial** — The Lancet Oncology (2016) 972 [DOI](#)
19. ★ **BRAF Inhibition Is Associated with Enhanced Melanoma Antigen Expression and a More Favorable Tumor Microenvironment in Patients with Metastatic Melanoma** — Clinical Cancer Research (2013) 936 [DOI](#)
20. ☆ **Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial** — The Lancet Respiratory Medicine (2019) 921 [DOI](#)
21. ☆ **Tumor Mutational Burden and Efficacy of Nivolumab Monotherapy and in Combination with Ipilimumab in Small-Cell Lung Cancer** — Cancer Cell (2018) 885 [DOI](#)
22. ☆ **Design of amidobenzimidazole STING receptor agonists with systemic activity** — Nature (2018) 812 [DOI](#)
23. ☆ **Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer** — Molecular Cancer (2018) 809 [DOI](#)
24. ★ **Desmoplasia in Primary Tumors and Metastatic Lesions of Pancreatic Cancer** — Clinical Cancer Research (2015) 609 [DOI](#)
25. ☆ **VISTA is an inhibitory immune checkpoint that is increased after ipilimumab therapy in patients with prostate cancer** — Nature Medicine (2017) 587 [DOI](#)
26. ☆ **Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study** — The Lancet Oncology (2020) 558 [DOI](#)
27. ☆ **Frequencies of circulating MDSC correlate with clinical outcome of melanoma patients treated with ipilimumab** — Cancer Immunology Immunotherapy (2013) 556 [DOI](#)
28. ☆ **Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB–C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial** — The Lancet Oncology (2020) 508 [DOI](#)
29. ★ **Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial** — The Lancet Oncology (2022) 501 [DOI](#)
30. ☆ **Pexidartinib versus placebo for advanced tenosynovial giant cell tumour (ENLIVEN): a randomised phase 3 trial** — The Lancet (2019) 459 [DOI](#)

Axe 3 — Combinaisons thérapeutiques

2,026 articles-sources · 9 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 2026 articles · 3 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Combinaisons thérapeutiques ». Les clusters révèlent 9 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (2,175 articles) — Ce cluster rassemble des articles qui, bien que thématiquement hétérogènes en apparence, constituent le socle référentiel de la recherche en oncologie moderne, en particulier dans le contexte de l'immunothérapie anti-PD-1/CTLA-4 du mélanome. La dimension épidémiologique est fortement représentée : les estimations successives du fardeau mondial du cancer par les séries GLOBOCAN et les rapports annuels de statistiques américaines [7-11,13,14,18] fournissent la justification populationnelle des efforts thérapeutiques, notamment pour le mélanome dont l'incidence croissante est documentée dans ces rapports. Les tumeurs cérébrales, souvent métastatiques du mélanome, sont couvertes par les données du CBTRUS et la classification OMS 2016 . — **Découverte du rôle de Foxp3 dans le développement des lymphocytes T régulateurs, mécanisme central de la tolérance immunitaire que les anticorps anti-CTLA-4 (ipilimumab) visent à contourner.** -

Cluster 1 (1,923 articles) — Ce cluster réunit les fondations biologiques et méthodologiques sur lesquelles repose la recherche en immunothérapie combinée du mélanome, plutôt que les essais cliniques eux-mêmes. Il constitue le socle conceptuel invoqué par les études cliniques sur les anti-PD-1/CTLA-4. Le cadre théorique est posé par les travaux séminaux définissant les propriétés fondamentales des cellules cancéreuses, notamment l'évasion immunitaire, l'inflammation pro-tumorale et l'angiogenèse . **Bases moléculaires, immunitaires et microenvironnementales de la progression tumorale : fondements biologiques de l'immunothérapie anticancéreuse.**

Cluster 2 (902 articles) — Ce cluster rassemble des articles fondateurs qui ont redéfini le paysage thérapeutique des cancers solides avancés, avec un épiscentre clair autour du mélanome métastatique traité par inhibiteurs de checkpoints immunitaires, mais irradiant vers de multiples localisations tumorales. Le fil conducteur est le passage d'une oncologie dominée par la chimiothérapie cytotoxique à une ère d'immunothérapie et de thérapies ciblées. L'épidémiologie mondiale du cancer constitue le socle contextuel, avec les estimations GLOBOCAN documentant le fardeau croissant des cancers à l'échelle planétaire , complétées par des projections nationales américaines . **Immunothérapie par inhibiteurs de points de contrôle immunitaires et thérapies ciblées en oncologie : des essais fondateurs aux combinaisons thérapeutiques dans les cancers solides avancés.**

Cluster 1 (542 articles) — Ce front de recherche se concentre sur l'optimisation des thérapies combinées d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, particulièrement l'association nivolumab-ipilimumab versus monothérapies anti-PD-1. Les approches méthodologiques dominantes incluent des essais cliniques randomisés de phase II/III multicentriques, l'analyse de survie à long terme (5 ans), et l'évaluation comparative de la toxicité entre différents régimes thérapeutiques. Les résultats récents démontrent que la combinaison nivolumab-ipilimumab améliore significativement la survie globale et sans progression par rapport à l'ipilimumab seul, avec un bénéfice particulier chez les patients PD-L1 négatifs. **Immunothérapie combinée anti-PD-1/CTLA-4 dans le mélanome avancé**

Cluster 2 (491 articles) — Ce front de recherche explore les stratégies de combinaison d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (anti-PD-1/PD-L1 et anti-CTLA-4) dans diverses malignancies, particulièrement le mélanome et le carcinome hépatocellulaire. Les approches méthodologiques dominantes incluent les essais

cliniques randomisés évaluant les combinaisons thérapeutiques (tremelimumab-durvalumab, nivolumab-ipilimumab), l'analyse du microenvironnement tumoral via l'étude des populations immunitaires infiltrantes, et la caractérisation moléculaire des mécanismes de résistance. Les résultats récents démontrent l'efficacité supérieure des combinaisons par rapport aux monothérapies, notamment avec le régime STRIDE dans le carcinome hépatocellulaire et la combinaison nivolumab-ipilimumab dans le mélanome avancé.

Immunothérapie combinée anti-checkpoint en oncologie

Cluster 3 (461 articles) — Ce front de recherche se concentre sur l'identification de biomarqueurs prédictifs et la compréhension des mécanismes de résistance aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'analyse du burden mutationnel tumoral (TMB), l'étude de l'instabilité microsatellitaire (MSI), le profilage moléculaire personnalisé, et le développement de vaccins néoantigéniques thérapeutiques. Les résultats clés démontrent l'efficacité supérieure du pembrolizumab versus chimiothérapie dans les cancers colorectaux MSI-H, l'importance des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques, et les avancées dans les vaccins personnalisés basés sur les néoantigènes. **Biomarqueurs et résistance en immunothérapie anticancéreuse**

3 micro-clusters complètent le panorama : Gestion des toxicités des immunothérapies anticancéreuses (324 articles), Optimisation des combinaisons d'inhibiteurs de points de contrôle (174 articles), Immunothérapie dans le Mésothéliome Pleural Malin (5 articles).



CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : La combinaison nivolumab-ipilimumab a démontré sa supériorité dans le mélanome depuis 2015 (CheckMate 067), mais après 8 ans, les critères de sélection des patients bénéficiant réellement de la combinaison versus la monothérapie anti-PD-1 restent non standardisés en pratique clinique.

Tension mécanistique non résolue : Les données montrent un bénéfice de la combinaison chez les patients PD-L1 négatifs mais aussi une toxicité sévère accrue ; le ratio bénéfice/risque optimal selon le profil immunitaire de base n'est pas établi par des biomarqueurs validés.

Signal faible émergent : L'extension du paradigme combinatoire au carcinome hépatocellulaire (STRIDE) et au cancer du sein triple-négatif suggère des signatures immunitaires transversales prédictives de bénéfice combinatoire indépendantes de l'histologie tumorale.



QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

Une signature immunitaire composite pré-thérapeutique basée sur le ratio lymphocytes T effecteurs/régulateurs et la densité de structures lymphoïdes tertiaires peut-elle identifier de façon pan-tumorale les patients bénéficiant de la combinaison anti-PD-1/anti-CTLA-4 versus monothérapie ?

Justification — Le cluster documente l'efficacité des combinaisons dans plusieurs histologies mais sans biomarqueur unifié de sélection. L'identification de signatures immunitaires transversales permettrait une approche agnostique de la tumeur pour la décision combinatoire, réduisant les toxicités inutiles.

Originalité — Cette approche propose un biomarqueur composite pan-tumoral plutôt que des critères spécifiques par histologie, reflétant la nature immunologique plutôt qu'oncologique du mécanisme d'action des inhibiteurs de checkpoints.

Méthode — Étude rétrospective multicentrique de validation (N=500 patients : 200 mélanome, 150 CHC, 150 TNBC traités par combinaison ou monothérapie). Analyse des biopsies pré-traitement par multiplex IHC (panel Teff/Treg/TLS). Développement et validation d'un score composite. Endpoint : survie sans progression à 12 mois.

Sur 28 articles du corpus évaluant les combinaisons anti-PD-1/anti-CTLA-4, exactement 0 propose une signature immunitaire composite validée prospectivement comme critère de sélection pan-tumoral pour la stratégie combinatoire.

**Immunotherapy Biomarkers CTLA-4 Antigen Programmed Cell Death 1 Receptor Tertiary
Lymphoid Structures T-Lymphocytes, Regulatory Precision Medicine**

CLUSTERS DÉTAILLÉS — 2026 ARTICLES SOURCES · 3 CLUSTERS

CLUSTER 0 2175 articles dans le réseau

Épidémiologie globale du cancer, paysages génomiques tumoraux et émergence de l'immunothérapie par inhibiteurs de points de contrôle immunitaires : fondements biologiques et perspectives thérapeutiques.

Analyse du Cluster Bibliométrique

Épidémiologie globale du cancer, paysages génomiques tumoraux et émergence de l'immunothérapie par inhibiteurs de points de contrôle immunitaires : fondements biologiques et perspectives thérapeutiques.

Ce cluster rassemble des articles qui, bien que thématiquement hétérogènes en apparence, constituent le socle référentiel de la recherche en oncologie moderne, en particulier dans le contexte de l'immunothérapie anti-PD-1/CTLA-4 du mélanome. La dimension épidémiologique est fortement représentée : les estimations successives du fardeau mondial du cancer par les séries GLOBOCAN [1,2,4,6] et les rapports annuels de statistiques américaines [7-11,13,14,18] fournissent la justification populationnelle des efforts thérapeutiques, notamment pour le mélanome dont l'incidence croissante est documentée dans ces rapports. Les tumeurs cérébrales, souvent métastatiques du mélanome, sont couvertes par les données du CBTRUS [19] et la classification OMS 2016 [16].

Sur le plan biologique fondamental, les mécanismes oncogéniques sont représentés par les travaux sur l'angiogenèse tumorale [22], l'effet Warburg et le métabolisme des cellules prolifératives [15], la transition épithélio-mésenchymateuse [24], les cellules souches cancéreuses [21] et les paysages génomiques tumoraux [23,28]. Ces concepts sont essentiels pour comprendre pourquoi certaines tumeurs répondent à l'immunothérapie.

Le lien direct avec l'immunothérapie anti-PD-1 est établi par les travaux démontrant que la charge mutationnelle tumorale détermine la sensibilité au blocage PD-1 [29], par la revue sur le blocage PD-1/PD-L1 dans le cancer du sein [5], et par la documentation des toxicités rénales des inhibiteurs de points de contrôle (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab) [17]. Le rôle des lymphocytes T régulateurs via Foxp3 [27] éclaire les mécanismes d'échappement immunitaire ciblés par ces thérapies. Les hallmarks du cancer récemment actualisés intègrent désormais l'évasion immunitaire comme dimension centrale [26]. La méthodologie des revues systématiques sous-jacentes est encadrée par les recommandations PRISMA [3]. Les mutations d'EGFR dans le cancer pulmonaire [20,25] illustrent le paradigme de la médecine de précision qui a pavé la voie aux biomarqueurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie.

- [1] — Article GLOBOCAN 2020 le plus cité au monde en oncologie (>110 000 citations), fournissant les données de référence actuelles sur l'incidence et la mortalité de tous les cancers, y compris le mélanome, à l'échelle mondiale.

- [29] — Étude pivot démontrant que la charge mutationnelle tumorale (TMB) et le paysage néo-antigénique déterminent la réponse au pembrolizumab dans le NSCLC, établissant un paradigme translatable au mélanome et fondamental pour la sélection des patients en immunothérapie.

- [23] — Catalogage exhaustif des signatures mutationnelles dans les cancers humains, fournissant le cadre conceptuel pour comprendre pourquoi le mélanome (riche en mutations UV) répond particulièrement bien aux inhibiteurs de points de contrôle.

- [27] — Découverte du rôle de Foxp3 dans le développement des lymphocytes T régulateurs, mécanisme central de la tolérance immunitaire que les anticorps anti-CTLA-4 (ipilimumab) visent à contourner.

- [17] — Revue narrative spécifiquement dédiée aux toxicités rénales de l'ipilimumab, du pembrolizumab et du nivolumab, directement pertinente pour la gestion clinique des combinaisons anti-PD-1/CTLA-4.

- [26] — Actualisation 2022 des hallmarks du cancer par Hanahan, intégrant explicitement l'évasion immunitaire et le microenvironnement tumoral, légitimant conceptuellement l'immunothérapie combinée.

- [28] — Synthèse sur les paysages génomiques cancéreux (montagnes et collines mutationnelles), essentielle pour la

compréhension des biomarqueurs de réponse à l'immunothérapie.

- [3] — Lignes directrices PRISMA, cadre méthodologique indispensable pour les méta-analyses et revues systématiques qui évaluent l'efficacité des combinaisons anti-PD-1/CTLA-4.

L'évolution chronologique du cluster révèle trois vagues distinctes :

Phase fondamentale (1971-2009) : Les concepts biologiques pionniers sont posés — angiogenèse tumorale [22], cellules souches cancéreuses [21], métabolisme tumoral [15], transition épithélio-mésenchymateuse [24], et tolérance immunitaire via Foxp3 [27]. La méthodologie PRISMA est standardisée [3].

Phase de médecine de précision (2003-2013) : L'ère des mutations actionnables émerge avec la découverte des mutations EGFR et leur corrélation avec la réponse au gefitinib [20,25], les signatures mutationnelles pan-cancéreuses [23] et les paysages génomiques [28]. Ces travaux établissent le principe que le profil génomique tumoral prédit la réponse thérapeutique.

Phase d'immunothérapie et intégration (2015-2023) : Un virage majeur s'opère avec la démonstration que la charge mutationnelle prédit la réponse au blocage PD-1 [29], l'exploration du blocage PD-1/PD-L1 dans de nouvelles indications [5], la documentation des effets indésirables des inhibiteurs de checkpoints [17], et la conceptualisation de l'évasion immunitaire comme hallmark fondamental [26]. Les rapports épidémiologiques annuels [7-11,13] documentent parallèlement l'amélioration progressive de la survie du mélanome, coïncidant avec l'adoption des immunothérapies combinées.

La tendance récente (2022-2023) montre une intégration croissante entre génomique tumorale, immunologie et données épidémiologiques populationnelles [1,9,13,26].

Biomarqueurs prédictifs insuffisants : Bien que la TMB soit identifiée comme corrélât de réponse [29], son utilité universelle reste débattue. Les signatures mutationnelles [23] ne se traduisent pas encore en biomarqueurs cliniquement validés pour la sélection des patients en combinaison nivolumab/ipilimumab, et les paysages génomiques [28] montrent une complexité (gènes « collines ») qui échappe aux modèles prédictifs simples.

Gestion des toxicités combinées : Les effets indésirables rénaux documentés [17] soulèvent la question non résolue de l'équilibre bénéfice/risque des combinaisons anti-PD-1/anti-CTLA-4, particulièrement chez les patients fragiles. La littérature sur les toxicités organe-spécifiques reste narrative plutôt que systématique.

Hétérogénéité du cluster : La présence d'articles faiblement pertinents pour le mélanome — autophagie oculaire [12], collagène/élastine cutanés [30], tumeurs cérébrales primaires [19,16] — suggère un bruit de co-citation significatif, possiblement lié à des citations contextuelles dans les introductions plutôt qu'à une réelle connexion intellectuelle.

Lacune en données spécifiques au mélanome : De façon frappante, aucun des 30 articles les plus cités ne correspond aux essais cliniques pivots de l'immunothérapie du mélanome (CheckMate-067, KEYNOTE-006), ce qui indique que ce cluster capture davantage l'écosystème référentiel général de l'oncologie que la littérature spécialisée sur les combinaisons anti-PD-1/CTLA-4. Les essais randomisés comparant directement les stratégies de combinaison versus monothérapie sont absents de ce top 30, révélant un gap entre la recherche fondamentale/épidémiologique et les données d'efficacité clinique.

Sous-représentation des mécanismes de résistance : Les mécanismes de résistance primaire et acquise à l'immunothérapie, pourtant centraux pour l'optimisation des combinaisons, ne figurent pas parmi les textes les plus cités de ce cluster.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★ 📄 **Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2021) 110,232 [DOI](#)
2. ★ 📄 **Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2018) 87,247 [DOI](#)
3. ★ 📄 **Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement** — BMJ (2009) 82,806 [DOI](#)
4. ★ 📄 **Global cancer statistics** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2011) 54,999 [DOI](#)
5. ★ 📄 **PD-1 and PD-L1 Immune Checkpoint Blockade to Treat Breast Cancer** — Breast Care (2016) 30,895 [DOI](#)

6. ★  **Global cancer statistics, 2012** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2015) 27,302 [DOI](#)
7. ★  **Cancer statistics, 2020** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2020) 21,267 [DOI](#)
8. ★  **Cancer statistics, 2019** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2019) 20,859 [DOI](#)
9. ★  **Cancer statistics, 2022** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2022) 17,944 [DOI](#)
10. ★  **Cancer Statistics, 2021** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2021) 17,254 [DOI](#)
11. ★  **Cancer statistics, 2018** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2018) 16,924 [DOI](#)
12. ★  **Repertoires of Autophagy in the Pathogenesis of Ocular Diseases** — Cellular Physiology and Biochemistry (2015) 16,333 [DOI](#)
13. ★  **Cancer statistics, 2023** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2023) 16,216 [DOI](#)
14. ★  **Cancer statistics, 2016** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2016) 16,129 [DOI](#)
15. ★  **Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation** — Science (2009) 15,751 [DOI](#)
16. ★  **The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary** — Acta Neuropathologica (2016) 15,694 [DOI](#)
17. ★  **Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review** — American Journal of Nephrology (2017) 15,272 [DOI](#)
18. ★  **Cancer statistics, 2017** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2017) 14,938 [DOI](#)
19. ★  **CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2006-2010** — Neuro-Oncology (2013) 12,080 [DOI](#)
20. ★ **Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib** — New England Journal of Medicine (2004) 11,442 [DOI](#)
21. ★  **Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells** — Proceedings of the National Academy of Sciences (2003) 10,319 [DOI](#)
22. ★ **Tumor Angiogenesis: Therapeutic Implications** — New England Journal of Medicine (1971) 10,083 [DOI](#)
23. ★  **Signatures of mutational processes in human cancer** — Nature (2013) 10,003 [DOI](#)
24. ★  **The basics of epithelial-mesenchymal transition** — Journal of Clinical Investigation (2009) 9,989 [DOI](#)
25. ★ **<i>EGFR</i> Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy** — Science (2004) 9,374 [DOI](#)
26. ★  **Hallmarks of Cancer: New Dimensions** — Cancer Discovery (2022) 8,516 [DOI](#)
27. ★ **Control of Regulatory T Cell Development by the Transcription Factor <i>Foxp3</i>** — Science (2003) 8,049 [DOI](#)
28. ★  **Cancer Genome Landscapes** — Science (2013) 7,919 [DOI](#)
29. ★  **Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer** — Science (2015) 7,847 [DOI](#)
30. ★  **Molecular Mechanisms of Stress-Responsive Changes in Collagen and Elastin Networks in Skin** — Skin Pharmacology and Physiology (2016) 7,301 [DOI](#)

CLUSTER 1 1923 articles dans le réseau**Bases moléculaires, immunitaires et microenvironnementales de la progression tumorale : fondements biologiques de l'immunothérapie anticancéreuse.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Bases moléculaires, immunitaires et microenvironnementales de la progression tumorale : fondements biologiques de l'immunothérapie anticancéreuse.

Ce cluster réunit les fondations biologiques et méthodologiques sur lesquelles repose la recherche en immunothérapie combinée du mélanome, plutôt que les essais cliniques eux-mêmes. Il constitue le socle conceptuel invoqué par les études cliniques sur les anti-PD-1/CTLA-4.

Le cadre théorique est posé par les travaux séminaux définissant les propriétés fondamentales des cellules cancéreuses, notamment l'évasion immunitaire, l'inflammation pro-tumorale et l'angiogenèse [2,5]. L'inflammation chronique est identifiée comme un moteur central de la carcinogenèse [8,13,15,29], impliquant des acteurs de l'immunité innée tels que les récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires [22] et les macrophages polarisés [19]. Le rôle des cellules dendritiques dans le contrôle de l'immunité adaptative [9] et celui des lymphocytes T régulateurs Foxp3+ dans la tolérance immunitaire [30] éclairent les mécanismes d'échappement tumoral que ciblent les inhibiteurs de points de contrôle, dont le rationnel est synthétisé dans une revue majeure [11].

Le microenvironnement tumoral est un thème transversal, englobant l'angiogenèse via VEGF [17,18], la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) conférant des propriétés de cellules souches et de dissémination [16,20,24], et la régulation microenvironnementale de la progression métastatique [25]. L'hétérogénéité intratumorale, révélée par séquençage multirégional, souligne les défis de la médecine personnalisée [27].

Sur le plan méthodologique, les outils d'analyse transcriptomique sont omniprésents : l'analyse différentielle par DESeq2 [1], l'enrichissement de sets de gènes par GSEA [3], et la déconvolution immunitaire par CIBERSORT [10] permettent de caractériser le paysage immunitaire tumoral. Les critères RECIST standardisent l'évaluation de la réponse thérapeutique dans les essais cliniques [4]. Les classifications moléculaires des tumeurs — sein [7], côlon [21], ovaire [23], glioblastome [28] — et l'identification de mutations oncogéniques clés comme BRAF [14] et les récepteurs tyrosine kinases [26] fournissent les bases de la stratification thérapeutique. La technologie des hybridomes [6] a historiquement rendu possible la production d'anticorps monoclonaux thérapeutiques, fondement des immunothérapies actuelles.

- [2] Hanahan & Weinberg (2011) : Mise à jour des hallmarks du cancer incluant explicitement l'évasion immunitaire et l'inflammation pro-tumorale, justifiant conceptuellement l'immunothérapie.

- [11] Pardoll (2012) : Revue de référence sur le blocage des points de contrôle immunitaires (PD-1, CTLA-4), constituant le cadre théorique direct de toutes les combinaisons nivolumab/ipilimumab.

- [5] Hanahan & Weinberg (2000) : Article fondateur original définissant les six propriétés acquises des cellules cancéreuses, cadre conceptuel de toute la recherche oncologique moderne.

- [10] Newman et al. (2015) : Outil CIBERSORT permettant la quantification des sous-populations immunitaires infiltrant les tumeurs à partir de données transcriptomiques, essentiel pour les biomarqueurs d'immunothérapie.

- [1] Love et al. (2014) : Méthode DESeq2 d'analyse d'expression différentielle RNA-seq, outil méthodologique incontournable cité massivement dans les études translationnelles d'immunothérapie.

- [14] Davies et al. (2002) : Découverte des mutations BRAF dans le cancer, fondement de la stratification thérapeutique du mélanome et des combinaisons thérapies ciblées/immunothérapie.

- [30] Fontenot et al. (2003) : Identification de Foxp3 comme programme maître des T régulateurs, élucidant un mécanisme central de tolérance immunologique exploité par les tumeurs.

- [6] Köhler & Milstein (1975) : Invention de la technologie des hybridomes, sans laquelle les anticorps monoclonaux thérapeutiques (nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab) n'existeraient pas.

L'évolution chronologique révèle trois vagues distinctes :

Phase fondatrice (1975-2003) : Les bases technologiques et conceptuelles sont posées — anticorps monoclonaux [6], hallmarks du cancer [5], lien inflammation-cancer [29,8], rôle de BRAF [14], biologie du VEGF [17], angiogenèse [18], cellules dendritiques [9], Treg [30].

Phase de caractérisation moléculaire (2008-2012) : Émergence des atlas génomiques tumoraux (TCGA) avec les caractérisations du côlon [21], de l'ovaire [23] et du glioblastome [28]. Consolidation du rôle de l'EMT [16,20] et de l'inflammation tumorale [13,15]. Publication cruciale sur l'hétérogénéité intratumorale [27]. Le virage vers l'immunothérapie est formalisé par Pardoll [11].

Phase translationnelle et computationnelle (2014-2018) : Explosion des outils bioinformatiques — DESeq2 [1], CIBERSORT [10] — permettant l'analyse à grande échelle du microenvironnement immunitaire tumoral. Les guidelines cliniques intègrent ces avancées [4,12]. Ce virage récent traduit le passage d'une biologie descriptive à une médecine de précision immuno-guidée.

Lacune majeure — Absence des essais cliniques pivots : Ce cluster, bien que servant de socle aux études sur l'immunothérapie du mélanome, ne contient aucun essai clinique de phase III (CheckMate-067, KEYNOTE-006). Cela indique que les articles cliniques forment un cluster de co-citation distinct, séparé de leurs fondements biologiques.

Tension inflammation pro- vs anti-tumorale : Plusieurs articles soulignent la dualité de l'inflammation — promotrice de cancer [8,13,15,29] mais aussi nécessaire à la réponse immunitaire anti-tumorale [9,11,30]. Le spectre d'activation des macrophages [19] illustre cette ambiguïté non résolue, avec des implications directes sur la prédiction de réponse aux anti-PD-1.

Hétérogénéité et biomarqueurs : L'hétérogénéité intratumorale [27] pose un défi fondamental aux approches de biopsie unique et à la fiabilité des biomarqueurs immunitaires dérivés de CIBERSORT [10] ou de l'expression génique [1,3]. La représentativité de l'échantillon analysé reste un problème non résolu.

EMT et résistance thérapeutique : Le rôle de l'EMT dans la génération de cellules souches cancéreuses [20,24] et la progression métastatique [16,25] suggère un mécanisme de résistance à l'immunothérapie encore insuffisamment exploré dans le contexte spécifique des combinaisons anti-PD-1/CTLA-4.

Transposabilité inter-tumorale : Le cluster inclut des caractérisations moléculaires de multiples cancers — sein [7], côlon [21], ovaire [23], glioblastome [28], hépatocarcinome [12] — mais l'extrapolation des mécanismes identifiés dans le mélanome (notamment BRAF [14]) vers ces autres tumeurs reste incomplètement validée pour les combinaisons d'immunothérapie.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☆ 📄 **Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2** — Genome biology (2014) 96,645 ➤ DOI
2. ☆ 📄 **Hallmarks of Cancer: The Next Generation** — Cell (2011) 65,509 ➤ DOI
3. ★ 📄 **Gene set enrichment analysis: A knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles** — Proceedings of the National Academy of Sciences (2005) 55,278 ➤ DOI
4. ☆ 📄 **New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)** — European Journal of Cancer (2008) 28,828 ➤ DOI
5. ☆ 📄 **The Hallmarks of Cancer** — Cell (2000) 28,360 ➤ DOI
6. ☆ 📄 **Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity** — Nature (1975) 17,091 ➤ DOI
7. ☆ 📄 **Molecular portraits of human breast tumours** — Nature (2000) 16,157 ➤ DOI
8. ☆ 📄 **Inflammation and cancer** — Nature (2002) 14,979 ➤ DOI
9. ☆ 📄 **Dendritic cells and the control of immunity** — Nature (1998) 14,269 ➤ DOI
10. ☆ 📄 **Robust enumeration of cell subsets from tissue expression profiles** — Nature Methods (2015) 13,733 ➤ DOI
11. ☆ 📄 **The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy** — Nature reviews. Cancer (2012) 13,520 ➤ DOI

12. ☆  **EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma** — Journal of Hepatology (2018) 11,307 [DOI](#)
13. ☆  **Cancer-related inflammation** — Nature (2008) 11,147 [DOI](#)
14. ☆  **Mutations of the BRAF gene in human cancer** — Nature (2002) 10,595 [DOI](#)
15. ☆  **Immunity, Inflammation, and Cancer** — Cell (2010) 10,539 [DOI](#)
16. ☆  **Epithelial-Mesenchymal Transitions in Development and Disease** — Cell (2009) 9,864 [DOI](#)
17. ☆  **The biology of VEGF and its receptors** — Nature Medicine (2003) 9,509 [DOI](#)
18. ☆  **Angiogenesis in cancer and other diseases** — Nature (2000) 8,963 [DOI](#)
19. ☆  **Exploring the full spectrum of macrophage activation** — Nature reviews. Immunology (2008) 8,948 [DOI](#)
20. ☆  **The Epithelial-Mesenchymal Transition Generates Cells with Properties of Stem Cells** — Cell (2008) 8,661 [DOI](#)
21. ☆  **Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer** — Nature (2012) 8,531 [DOI](#)
22. ☆  **Pattern Recognition Receptors and Inflammation** — Cell (2010) 8,518 [DOI](#)
23. ☆  **Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma** — Nature (2011) 8,042 [DOI](#)
24. ☆  **Molecular mechanisms of epithelial–mesenchymal transition** — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2014) 8,032 [DOI](#)
25. ☆  **Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis** — Nature Medicine (2013) 7,941 [DOI](#)
26. ☆  **Cell Signaling by Receptor Tyrosine Kinases** — Cell (2010) 7,800 [DOI](#)
27. ★  **Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing** — New England Journal of Medicine (2012) 7,691 [DOI](#)
28. ☆  **Integrated Genomic Analysis Identifies Clinically Relevant Subtypes of Glioblastoma Characterized by Abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1** — Cancer Cell (2010) 7,634 [DOI](#)
29. ☆ **Inflammation and cancer: back to Virchow?** — The Lancet (2001) 7,607 [DOI](#)
30. ☆ **Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells** — Nature Immunology (2003) 7,592 [DOI](#)

CLUSTER 2 902 articles dans le réseau**Immunothérapie par inhibiteurs de points de contrôle immunitaires et thérapies ciblées en oncologie : des essais fondateurs aux combinaisons thérapeutiques dans les cancers solides avancés.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Immunothérapie par inhibiteurs de points de contrôle immunitaires et thérapies ciblées en oncologie : des essais fondateurs aux combinaisons thérapeutiques dans les cancers solides avancés.

Ce cluster rassemble des articles fondateurs qui ont redéfini le paysage thérapeutique des cancers solides avancés, avec un épïcêtre clair autour du mélanome métastatique traité par inhibiteurs de checkpoints immunitaires, mais irradiant vers de multiples localisations tumorales. Le fil conducteur est le passage d'une oncologie dominée par la chimiothérapie cytotoxique à une ère d'immunothérapie et de thérapies ciblées.

L'épidémiologie mondiale du cancer constitue le socle contextuel, avec les estimations GLOBOCAN documentant le fardeau croissant des cancers à l'échelle planétaire [1,19], complétées par des projections nationales américaines [23]. Sur le plan thérapeutique, le cluster s'articule autour de plusieurs révolutions. En **mélanome**, l'ipilimumab (anti-CTLA-4) a d'abord démontré un bénéfice de survie globale sans précédent [5], suivi par le vémurafénib ciblant la mutation BRAF V600E [20]. L'anti-PD-1 nivolumab a ensuite montré une activité objective remarquable contre plusieurs cancers [8], tandis que l'anti-PD-L1 confirmait ce mécanisme d'action [17]. L'essai CheckMate 067 a établi la supériorité de la combinaison nivolumab plus ipilimumab sur l'ipilimumab seul en termes de survie sans progression [16].

En **cancer bronchique non à petites cellules**, le nivolumab a supplanté le docétaxel tant dans les formes squameuses [14] que non squameuses [12]. Le pembrolizumab a démontré son efficacité en fonction de l'expression de PD-L1 [29,27], devenant un traitement de première ligne [11], puis en combinaison avec la chimiothérapie [28]. Le rôle prédictif du déficit de réparation des mésappariements de l'ADN a été identifié comme biomarqueur pan-tumoral de réponse au pembrolizumab [13].

Parallèlement, le cluster intègre des avancées majeures dans d'autres tumeurs solides : chimiothérapie-anticorps anti-HER2 dans le cancer du sein [9] et gastrique [22], anti-angiogéniques dans le cancer colorectal [10] et hépatocellulaire [7,24,30], combinaisons dans le cancer du pancréas [21,26], et les standards en glioblastome [2,18]. Les outils génomiques comme cBioPortal [3] et les référentiels NCCN [4] fournissent l'infrastructure analytique et décisionnelle. La létalité synthétique par inhibition de PARP dans les tumeurs BRCA-mutées représente un paradigme complémentaire de thérapie ciblée [25].

- [5] — Hodi et al. (2010) : premier essai randomisé démontrant un bénéfice de survie globale avec l'ipilimumab dans le mélanome métastatique, inaugurant l'ère de l'immunothérapie par checkpoint en oncologie.

- [8] — Topalian et al. (2012) : essai de phase I du nivolumab (anti-PD-1) démontrant des réponses objectives dans le mélanome, le CBNPC et le cancer rénal, avec identification préliminaire de PD-L1 comme biomarqueur prédictif potentiel.

- [16] — Larkin et al. (2015) : essai CheckMate 067 établissant la combinaison nivolumab + ipilimumab comme traitement de référence du mélanome métastatique non traité, prouvant la synergie anti-PD-1/anti-CTLA-4.

- [20] — Chapman et al. (2011) : essai BRIM-3 démontrant la supériorité du vémurafénib sur la dacarbazine dans le mélanome BRAF V600E muté, établissant le paradigme de la thérapie ciblée moléculaire en mélanome.

- [11] — Reck et al. (2016) : essai KEYNOTE-024 positionnant le pembrolizumab en première ligne du CBNPC PD-L1 $\geq$ 50%, démontrant sa supériorité sur la chimiothérapie en survie globale et sans progression.

- [13] — Le et al. (2015) : démonstration que le statut de réparation des mésappariements prédit la réponse au pembrolizumab indépendamment du type tumoral, ouvrant la voie à la première approbation FDA agnostique de la localisation tumorale.

- [1] — Ferlay et al. (2014) : référence épidémiologique mondiale GLOBOCAN 2012, fournissant le cadre de fardeau global du

cancer justifiant les innovations thérapeutiques du cluster.

- [17] — Brahmer et al. (2012) : premier essai anti-PD-L1 démontrant des réponses durables dans plusieurs cancers avancés, validant l'axe PD-1/PD-L1 comme cible thérapeutique majeure de façon complémentaire à [8].

L'évolution chronologique du cluster révèle trois phases distinctes :

Phase 1 — Thérapies ciblées et standards pré-immunothérapie (2001-2011) : Le cluster s'ancre d'abord dans les révolutions des anticorps monoclonaux ciblés (trastuzumab [9], bevacizumab [10]), du sorafenib en CHC [7], du glioblastome [2,18], et du géfitinib dans l'adénocarcinome pulmonaire [15]. Le vémurafénib marque la médecine de précision en mélanome [20].

Phase 2 — Émergence et validation des inhibiteurs de checkpoints (2010-2015) : L'ipilimumab ouvre la voie en 2010 [5]. Les essais anti-PD-1/PD-L1 de phase I établissent le concept en 2012 [8,17]. L'année 2015 constitue un tournant majeur avec la publication simultanée de CheckMate 067 en mélanome [16], des essais CheckMate 017 et 057 en CBNPC [14,12], de KEYNOTE-010 [27] et de l'essai MMR/pembrolizumab [13].

Phase 3 — Combinaisons et expansion (2016-2020) : Le virage récent s'oriente vers les combinaisons thérapeutiques : pembrolizumab + chimiothérapie en CBNPC [28], atézolizumab + bevacizumab en CHC [24], et les nouvelles molécules en CHC [30]. KEYNOTE-024 établit l'immunothérapie en première ligne [11].

La trajectoire montre un **glissement du mélanome comme tumeur-modèle vers une application pan-cancéreuse** des inhibiteurs de checkpoints, et un passage de la monothérapie vers les combinaisons rationnelles.

Biomarqueurs prédictifs insuffisants : L'expression de PD-L1 comme biomarqueur reste imparfaite. Si Topalian et al. suggèrent une corrélation préliminaire [8], l'essai CheckMate 017 ne retrouve aucune valeur prédictive de PD-L1 dans le CBNPC squameux [14], alors que KEYNOTE-024 repose sur un seuil $\geq 50\%$ de PD-L1 [11]. Cette discordance entre essais souligne l'absence de biomarqueur universel fiable. Le déficit de réparation des mésappariements [13] ne concerne qu'une minorité de patients.

Bénéfice de la combinaison anti-PD-1/anti-CTLA-4 versus monothérapie anti-PD-1 : L'essai CheckMate 067 montre une supériorité de la combinaison sur l'ipilimumab seul, mais la comparaison avec le nivolumab seul n'atteint pas la significativité statistique pour la survie globale dans certaines analyses, malgré une toxicité nettement accrue de la combinaison [16]. La question du rapport bénéfice/risque de la bithérapie par rapport au nivolumab seul dans le mélanome PD-L1-positif reste débattue.

Hétérogénéité du cluster : La présence d'articles sur le glioblastome [2,18], le cancer du pancréas [21,26], le cancer gastrique [22] et BRCA/PARP [25] reflète une co-citation par « voisinage thématique » oncologique plutôt qu'une cohérence mécanistique stricte, suggérant que le cluster capture le paysage global de l'oncologie moderne plutôt qu'un domaine unique.

Lacunes identifiées : Le cluster manque de représentation des données de résistance acquise aux immunothérapies, des biomarqueurs composites (charge mutationnelle tumorale, signatures immunitaires du microenvironnement), et des résultats à très long terme des combinaisons [16]. L'absence d'essais spécifiques sur les séquences thérapeutiques optimales (anti-PD-1 puis combinaison versus combinaison d'emblée) constitue un gap notable. Enfin, les données sur les populations sous-représentées dans les essais cliniques et les disparités d'accès aux immunothérapies ne sont pas couvertes [1,19].

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

- | | |
|--|--|
| 1. ★ Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 — International Journal of Cancer (2014) 28,930 DOI | 5. ★ Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma — New England Journal of Medicine (2010) 15,003 DOI |
| 2. ★ Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma — New England Journal of Medicine (2005) 21,187 DOI | 6. ★ Evaluation of Factors Related to Late Recurrence - Later than 10 Years after the Initial Treatment - in Primary Breast Cancer — Oncology (2013) 13,202 DOI |
| 3. ★ The cBio Cancer Genomics Portal: An Open Platform for Exploring Multidimensional Cancer Genomics Data — Cancer Discovery (2012) 18,077 DOI | 7. ★ Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma — New England Journal of Medicine (2008) 12,819 DOI |
| 4. ★ The National Comprehensive Cancer Network — Cancer (1998) 16,869 DOI | 8. ★ Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer — New England Journal of Medicine (2012) 12,498 DOI |

9. ★  **Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2** — New England Journal of Medicine (2001) 11,426 [DOI](#)
10. ★  **Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer** — New England Journal of Medicine (2004) 10,924 [DOI](#)
11. ★  **Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer** — New England Journal of Medicine (2016) 9,886 [DOI](#)
12. ★  **Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer** — New England Journal of Medicine (2015) 9,375 [DOI](#)
13. ★  **PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency** — New England Journal of Medicine (2015) 9,284 [DOI](#)
14. ★  **Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer** — New England Journal of Medicine (2015) 8,484 [DOI](#)
15. ★  **Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma** — New England Journal of Medicine (2009) 8,195 [DOI](#)
16. ★  **Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma** — New England Journal of Medicine (2015) 8,027 [DOI](#)
17. ★  **Safety and Activity of Anti–PD-L1 Antibody in Patients with Advanced Cancer** — New England Journal of Medicine (2012) 7,924 [DOI](#)
18. ☆ **Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial** — The Lancet Oncology (2009) 7,687 [DOI](#)
19. ★  **Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods** — International Journal of Cancer (2018) 7,656 [DOI](#)
20. ★  **Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation** — New England Journal of Medicine (2011) 7,642 [DOI](#)
21. ★  **FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer** — New England Journal of Medicine (2011) 7,607 [DOI](#)
22. ☆  **Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial** — The Lancet (2010) 7,180 [DOI](#)
23. ★ **Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States** — Cancer Research (2014) 7,139 [DOI](#)
24. ★  **Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma** — New England Journal of Medicine (2020) 6,856 [DOI](#)
25. ☆ **Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy** — Nature (2005) 6,573 [DOI](#)
26. ★ **Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine** — New England Journal of Medicine (2013) 6,533 [DOI](#)
27. ☆ **Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial** — The Lancet (2015) 6,473 [DOI](#)
28. ★  **Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer** — New England Journal of Medicine (2018) 6,440 [DOI](#)
29. ★  **Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer** — New England Journal of Medicine (2015) 6,146 [DOI](#)
30. ☆ **A New Era of Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma with Regorafenib and Lenvatinib.** — PubMed (2017) 5,940 [DOI](#)

Axe 4 — Biomarqueurs prédictifs

2,116 articles-sources · 14 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 2116 articles · 4 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Biomarqueurs prédictifs ». Les clusters révèlent 14 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (2,644 articles) — Ce cluster réunit des articles couvrant trois piliers interconnectés de la recherche oncologique contemporaine. Le premier pilier concerne l'épidémiologie descriptive du cancer à l'échelle mondiale et nationale, avec des estimations régulièrement mises à jour de l'incidence et de la mortalité par cancer via les séries GLOBOCAN et les rapports annuels de l'American Cancer Society, ainsi que des données spécifiques à la Chine. Ces travaux documentent collectivement l'augmentation continue du fardeau cancéreux mondial, attribuée au vieillissement démographique et à l'adoption de comportements à risque. ##

2. SYNTHÈSE Ce cluster réunit des articles couvrant trois piliers interconnectés de la recherche oncologique contemporaine. Le premier pilier concerne l'

Cluster 1 (2,339 articles) — Ce cluster réunit des articles qui forment l'ossature méthodologique et conceptuelle de la recherche translationnelle en oncologie, particulièrement en immuno-oncologie du mélanome. Le socle biologique repose sur la caractérisation des propriétés fondamentales des cellules cancéreuses, depuis les hallmarks originaux jusqu'à leur révision intégrant le rôle de l'évasion immunitaire et de l'inflammation tumorale, ainsi que le rôle pionnier de la reprogrammation métabolique et de l'inflammation chronique dans la carcinogenèse. Sur le plan méthodologique, le cluster est dominé par les outils de traitement des données de séquençage de nouvelle génération (NGS). [4] Hanahan & Weinberg (2011)

Cluster 1 (449 articles) — Ce front de recherche se concentre sur l'identification et la validation de biomarqueurs pour prédire la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Les approches méthodologiques dominantes incluent le séquençage nouvelle génération (NGS) pour quantifier la charge mutationnelle tumorale (TMB), l'analyse de l'expression PD-L1 par immunohistochimie, et la caractérisation multi-omique du microenvironnement tumoral. Les études intègrent également des analyses pharmacocinétiques/pharmacodynamiques et des approches néoadjuvantes pour évaluer la réponse pathologique. **Biomarqueurs prédictifs en immunothérapie anti-cancéreuse**

Cluster 2 (371 articles) — Ce front de recherche se concentre sur l'identification et la validation de biomarqueurs prédictifs pour optimiser l'immunothérapie anticancéreuse. Les approches méthodologiques dominantes incluent le séquençage unicellulaire (scRNA-seq) pour cartographier l'hétérogénéité tumorale, l'analyse des lymphocytes infiltrant les tumeurs (TILs), et l'étude du cycle cancer-immunité impliquant les cellules CD8+. Les chercheurs exploitent également les signatures moléculaires et les voies de signalisation comme Notch pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. **Immunothérapie personnalisée du cancer par biomarqueurs**

Cluster 3 (249 articles) — Ce front de recherche se concentre sur l'exploitation des biomarqueurs circulants détectables dans les fluides biologiques pour révolutionner la prise en charge cancérologique. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'isolation et la caractérisation d'exosomes, l'analyse des cellules tumorales circulantes (CTC), et le développement de technologies de détection pour la biopsie liquide. L'accent est mis sur le profilage moléculaire multiomique et l'intégration de biomarqueurs épigénétiques et d'ARN non codants. **Biopsie Liquide et Biomarqueurs Circulants en Oncologie**

Cluster 4 (212 articles) — Ce front de recherche combine des approches multi-omiques intégratives (génomique, épigénomique, transcriptomique) avec l'apprentissage automatique pour identifier des

biomarqueurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie. Les méthodologies dominantes incluent l'imagerie tissulaire multiplexée (CODEX), l'analyse pan-cancer des modifications post-traductionnelles, et les approches réseau pour caractériser le microenvironnement tumoral. Les résultats récents révèlent que la topographie immunitaire tissulaire prédit mieux la réponse au blocage PD-1 que les biomarqueurs traditionnels.

Biomarqueurs multi-omiques pour l'immunothérapie personnalisée

8 micro-clusters complètent le panorama : Néo-antigènes et Immunothérapie Personnalisée Anticancéreuse (199 articles), Biomarqueurs prédictifs d'immunothérapie en cancérologie digestive (138 articles), Modèles 3D Organotypiques pour l'Immunothérapie Personnalisée (103 articles), Microbiome-Immunotherapy Interactions in Precision Cancer Medicine (89 articles), IA Prédictive en Oncologie de Précision (84 articles).



CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : La TMB a été approuvée par la FDA comme biomarqueur pan-tumoral en 2020, mais les méthodes de quantification (WES vs panels ciblés) et les seuils décisionnels varient considérablement entre études, sans standardisation internationale après 4 ans d'utilisation clinique.

Tension mécanistique non résolue : Le corpus établit que la TMB prédit la réponse aux anti-PD-1 mais documente aussi que l'hétérogénéité intratumorale peut créer des sous-clones à faible TMB échappant à l'immunosurveillance, paradoxe non résolu par les mesures globales de TMB.

Signal faible émergent : L'intégration de l'analyse des lymphocytes B tumoraux et des structures lymphoïdes tertiaires comme biomarqueurs complémentaires à la TMB émerge comme piste pour améliorer la prédiction, suggérant que l'immunité humorale locale est sous-évaluée.



QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

L'intégration de la TMB régionale (par multi-échantillonnage tumoral) avec la quantification des plasmocytes CD138+ intratumoraux améliore-t-elle la prédiction de réponse durable aux anti-PD-1 par rapport à la TMB globale seule dans le mélanome avancé ?

Justification — Le cluster identifie l'hétérogénéité intratumorale et le rôle émergent des cellules B comme limitations des biomarqueurs actuels. La combinaison d'une mesure régionale de TMB capturant l'hétérogénéité avec un marqueur de réponse humorale locale pourrait surmonter les limites de la TMB globale.

Originalité — Cette approche est la première à proposer une intégration formelle de l'hétérogénéité spatiale de la TMB avec les biomarqueurs de l'immunité B, créant un score composite reflétant à la fois l'antigénicité tumorale et la compétence immunitaire locale.

Méthode — Étude prospective mono-bras (N=80 patients mélanome stade IV). Multi-biopsies (3 sites/patient) analysées par panel NGS 500 gènes pour TMB régionale + IHC CD138. Traitement pembrolizumab. Endpoint primaire : taux de réponse objective à 12 semaines. Développement d'un score intégratif TMB-B.

Sur 35 articles du corpus traitant de TMB et biomarqueurs prédictifs, exactement 0 évalue l'impact de l'hétérogénéité intratumorale de la TMB combinée aux marqueurs plasmocytaires sur la prédiction de réponse à l'immunothérapie.

Mutation Tumor Heterogeneity B-Lymphocytes Plasma Cells Biomarkers, Tumor Programmed Cell Death 1 Receptor Melanoma

CLUSTERS DÉTAILLÉS — 2116 ARTICLES SOURCES · 4 CLUSTERS

CLUSTER 0 2644 articles dans le réseau

Épidémiologie du cancer, outils bio-informatiques pour la génomique tumorale et immunothérapie par inhibiteurs de points de contrôle immunitaires : bases de données, biomarqueurs et réponse thérapeutique.

Analyse du Cluster Bibliométrique

Épidémiologie du cancer, outils bio-informatiques pour la génomique tumorale et immunothérapie par inhibiteurs de points de contrôle immunitaires : bases de données, biomarqueurs et réponse thérapeutique.

Ce cluster réunit des articles couvrant trois piliers interconnectés de la recherche oncologique contemporaine. Le premier pilier concerne l'**épidémiologie descriptive du cancer à l'échelle mondiale et nationale**, avec des estimations régulièrement mises à jour de l'incidence et de la mortalité par cancer via les séries GLOBOCAN [1,2,3,9,11,16] et les rapports annuels de l'American Cancer Society [13,15,18,20,21,24,25], ainsi que des données spécifiques à la Chine [19]. Ces travaux documentent collectivement l'augmentation continue du fardeau cancéreux mondial, attribuée au vieillissement démographique et à l'adoption de comportements à risque [1,2,3].

Le deuxième pilier rassemble des **outils bio-informatiques et bases de données génomiques** essentiels à l'analyse des données de séquençage à haut débit. KEGG fournit une encyclopédie des voies métaboliques et des fonctions géniques [5,6]. Cytoscape permet l'intégration et la visualisation de réseaux d'interactions biomoléculaires [4]. Le Genome Analysis Toolkit (GATK) offre un cadre d'analyse des données de séquençage de nouvelle génération [8]. RSEM permet la quantification précise des transcrits à partir de données RNA-Seq [12]. WGCNA fournit des outils d'analyse de réseaux de co-expression pondérés [10]. Le portail cBioPortal permet l'exploration interactive de données génomiques multidimensionnelles du cancer [17,28].

Le troisième pilier aborde l'**immunothérapie et la biologie tumorale**. Le blocage des points de contrôle immunitaires PD-1/PD-L1 constitue une avancée thérapeutique majeure, notamment dans le cancer du sein [7]. Les critères RECIST standardisent l'évaluation de la réponse tumorale aux traitements [29]. Les toxicités rénales des inhibiteurs de points de contrôle représentent un enjeu clinique émergent [30]. La classification OMS 2016 des tumeurs du système nerveux central intègre des paramètres moléculaires [27], et le traitement du glioblastome par temozolomide associé à la radiothérapie reste un standard thérapeutique [14]. L'effet Warburg illustre les reprogrammations métaboliques tumorales [26], et l'autophagie joue un rôle dans la pathogenèse de diverses maladies [23]. Les guidelines du NCCN encadrent la pratique clinique oncologique [22].

- **[1]** Sung et al. (2021) — Article le plus cité du cluster (>110 000 citations), fournit les estimations GLOBOCAN 2020 les plus actuelles et sert de référence épidémiologique universelle pour contextualiser toute recherche oncologique.

- **[7]** Hartkopf et al. (2016) — Article fondateur sur le blocage PD-1/PD-L1 dans le cancer du sein, directement au cœur de la thématique du cluster sur les biomarqueurs d'immunothérapie et la prédiction de la réponse.

- **[17,28]** Cerami et al. (2012) et Gao et al. (2013) — Ces deux articles décrivent cBioPortal, plateforme pivot pour l'exploration des données génomiques tumorales multidimensionnelles, indispensable à l'identification de biomarqueurs comme la charge mutationnelle tumorale (TMB).

- **[8]** McKenna et al. (2010) — Décrit GATK, outil fondamental pour l'analyse des données de séquençage NGS qui sous-tend la détection des variants somatiques et le calcul de la TMB.

- **[5]** Kanehisa (2000) — KEGG est une ressource incontournable pour l'analyse fonctionnelle des gènes et des voies de signalisation impliquées dans la réponse immunitaire antitumorale.

- **[29]** Therasse et al. (2000) — Les critères RECIST constituent la norme pour évaluer la réponse thérapeutique dans les tumeurs solides, fondamentale pour toute étude de prédiction de réponse à l'immunothérapie.

- **[10]** Langfelder & Horvath (2008) — WGCNA est un outil clé pour identifier des modules de co-expression génique associés à la

réponse immunitaire et aux biomarqueurs prédictifs.

L'évolution chronologique du cluster révèle trois phases distinctes. La **phase fondatrice (1998-2005)** a établi les bases de données et outils analytiques (KEGG [5,6], Cytoscape [4], RECIST [29], NCCN [22]) ainsi que les standards thérapeutiques comme le temozolomide pour le glioblastome [14].

La **phase de maturation bio-informatique (2008-2013)** a vu l'émergence des outils de séquençage de nouvelle génération (GATK [8], RSEM [12], WGCNA [10]) et des portails d'exploration génomique (cBioPortal [17,28]), rendant possible l'analyse à grande échelle des altérations tumorales.

La **phase d'immunothérapie et médecine de précision (2015-2024)** marque un virage décisif vers l'immunothérapie par inhibiteurs de points de contrôle [7], accompagnée d'une attention croissante aux effets indésirables [30] et d'une mise à jour constante des données épidémiologiques [1,16,24]. Le virage récent le plus notable est l'intégration des données moléculaires dans les classifications tumorales [27] et l'actualisation rapide des statistiques mondiales [16] pour refléter l'impact des nouvelles thérapies sur la survie.

Biomarqueurs prédictifs insuffisants : Bien que le blocage PD-1/PD-L1 montre une activité antitumorale impressionnante [7], l'expression de PD-L1 seule reste un biomarqueur imparfait. Le cluster ne contient pas d'articles spécifiquement dédiés à la charge mutationnelle tumorale (TMB) en tant que biomarqueur prédictif autonome, ce qui constitue une lacune notable compte tenu de la requête de recherche initiale.

Hétérogénéité des critères d'évaluation : Les critères RECIST [29] ont été développés pour les cytotoxiques conventionnels et s'adaptent mal aux patterns de réponse atypiques observés sous immunothérapie (pseudo-progression), créant un décalage méthodologique.

Toxicités immunitaires : Les effets rénaux des inhibiteurs de points de contrôle [30] illustrent un domaine encore mal caractérisé, où les données proviennent principalement de revues narratives et de séries de cas plutôt que d'études prospectives systématiques.

Biais géographique des données épidémiologiques : Les estimations GLOBOCAN [1,2,9,16] et les statistiques américaines [13,15,18,20,21,24,25] dominent, tandis que seul un article traite spécifiquement des données chinoises [19], laissant un déficit de représentation pour de nombreuses régions à revenus faibles et intermédiaires.

Absence d'articles intégrateurs : Le cluster manque d'études combinant directement les outils bio-informatiques [4,5,8,10,12,17,28] avec des données cliniques d'immunothérapie pour la construction de modèles prédictifs multiparamétriques, ce qui souligne un gap entre la recherche fondamentale/computationnelle et l'application clinique en médecine personnalisée.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★ **Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2021) 110,232 [DOI](#)
2. ★ **Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2018) 87,247 [DOI](#)
3. ★ **Global cancer statistics** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2011) 54,999 [DOI](#)
4. ★ **Cytoscape: A Software Environment for Integrated Models of Biomolecular Interaction Networks** — Genome Research (2003) 52,914 [DOI](#)
5. ★ **KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes** — Nucleic Acids Research (2000) 38,177 [DOI](#)
6. ★ **KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes** — Nucleic Acids Research (1999) 32,307 [DOI](#)
7. ★ **PD-1 and PD-L1 Immune Checkpoint Blockade to Treat Breast Cancer** — Breast Care (2016) 30,895 [DOI](#)
8. ★ **The Genome Analysis Toolkit: A MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data** — Genome Research (2010) 29,323 [DOI](#)
9. ★ **Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012** — International Journal of Cancer (2014) 28,930 [DOI](#)
10. ★ **WGCNA: an R package for weighted correlation network analysis** — BMC Bioinformatics (2008) 28,180 [DOI](#)
11. ★ **Global cancer statistics, 2012** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2015) 27,302 [DOI](#)
12. ★ **RSEM: accurate transcript quantification from RNA-Seq data with or without a reference genome** — BMC Bioinformatics (2011) 22,905 [DOI](#)
13. ★ **Cancer statistics, 2020** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2020) 21,267 [DOI](#)

14. ★  **Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma** — New England Journal of Medicine (2005) 21,187 [DOI](#)
15. ★  **Cancer statistics, 2019** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2019) 20,859 [DOI](#)
16. ★  **Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2024) 20,214 [DOI](#)
17. ★  **The cBio Cancer Genomics Portal: An Open Platform for Exploring Multidimensional Cancer Genomics Data** — Cancer Discovery (2012) 18,077 [DOI](#)
18. ★  **Cancer statistics, 2022** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2022) 17,944 [DOI](#)
19. ★  **Cancer statistics in China, 2015** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2016) 17,920 [DOI](#)
20. ★  **Cancer Statistics, 2021** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2021) 17,254 [DOI](#)
21. ★  **Cancer statistics, 2018** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2018) 16,924 [DOI](#)
22. ★ **The National Comprehensive Cancer Network** — Cancer (1998) 16,869 [DOI](#)
23. ★  **Repertoires of Autophagy in the Pathogenesis of Ocular Diseases** — Cellular Physiology and Biochemistry (2015) 16,333 [DOI](#)
24. ★  **Cancer statistics, 2023** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2023) 16,216 [DOI](#)
25. ★  **Cancer statistics, 2016** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2016) 16,129 [DOI](#)
26. ★  **Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation** — Science (2009) 15,751 [DOI](#)
27. ★  **The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary** — Acta Neuropathologica (2016) 15,694 [DOI](#)
28. ★  **Integrative Analysis of Complex Cancer Genomics and Clinical Profiles Using the cBioPortal** — Science Signaling (2013) 15,682 [DOI](#)
29. ★ **New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors** — JNCI Journal of the National Cancer Institute (2000) 15,680 [DOI](#)
30. ★  **Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review** — American Journal of Nephrology (2017) 15,272 [DOI](#)

CLUSTER 1 2339 articles dans le réseau**Bioinformatique multi-omique et microenvironnement immuno-tumoral : outils computationnels, profilage transcriptomique et apprentissage profond pour la caractérisation moléculaire des cancers et la prédiction de la réponse à l'immunothérapie.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Bioinformatique multi-omique et microenvironnement immuno-tumoral : outils computationnels, profilage transcriptomique et apprentissage profond pour la caractérisation moléculaire des cancers et la prédiction de la réponse à l'immunothérapie.

Ce cluster réunit des articles qui forment l'ossature méthodologique et conceptuelle de la recherche translationnelle en oncologie, particulièrement en immuno-oncologie du mélanome. Le socle biologique repose sur la caractérisation des propriétés fondamentales des cellules cancéreuses, depuis les hallmarks originaux [13] jusqu'à leur révision intégrant le rôle de l'évasion immunitaire et de l'inflammation tumorale [4], ainsi que le rôle pionnier de la reprogrammation métabolique [27] et de l'inflammation chronique dans la carcinogenèse [18].

Sur le plan méthodologique, le cluster est dominé par les outils de traitement des données de séquençage de nouvelle génération (NGS). L'alignement des lectures courtes repose sur BWA [5] et SAMtools [3], tandis que l'alignement RNA-seq est assuré par STAR [7] et HISAT2 [19], avec la quantification rapide par Salmon [28]. L'analyse d'expression différentielle constitue un pilier central avec trois outils complémentaires : DESeq2 [1], edgeR [8] et limma [9]. L'interprétation biologique des profils transcriptomiques s'appuie sur l'enrichissement fonctionnel via GSEA [6], clusterProfiler [10], GSVA [16] et les collections de signatures Hallmark [22]. La déconvolution du microenvironnement tumoral par CIBERSORT [23] permet d'estimer les infiltrats immunitaires à partir de données bulk, un enjeu majeur pour prédire la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires [24].

L'émergence de la transcriptomique unicellulaire est représentée par la suite Seurat [14,17,21], permettant une résolution sans précédent des populations immunitaires intra-tumorales. Le rôle des cellules dendritiques dans le contrôle de l'immunité anti-tumorale [20], les microARN comme biomarqueurs [11] et les exosomes comme vecteurs de communication intercellulaire [29] enrichissent les axes de recherche sur les biomarqueurs. Le deep learning [2] et son application dermatologique [26] ouvrent la voie à l'intelligence artificielle diagnostique. L'évaluation clinique de la réponse tumorale est standardisée par RECIST 1.1 [12], tandis que le profilage moléculaire des tumeurs solides a été initié par les études de classification du cancer du sein [15,30].

- [4] **Hanahan & Weinberg (2011)** : Actualisation des hallmarks du cancer intégrant l'évasion immunitaire et la reprogrammation énergétique, cadre conceptuel fondamental pour l'immuno-oncologie moderne.

- [1] **Love et al. (2014)** : DESeq2 est devenu la référence standard pour l'analyse d'expression différentielle RNA-seq, indispensable à la découverte de biomarqueurs transcriptomiques en oncologie.

- [24] **Pardoll (2012)** : Revue séminale sur le blocage des points de contrôle immunitaires (PD-1/PD-L1, CTLA-4), constituant le fondement théorique direct de l'immunothérapie du mélanome et de la recherche sur les biomarqueurs prédictifs.

- [23] **Newman et al. (2015)** : CIBERSORT a permis l'estimation computationnelle des sous-populations immunitaires infiltrant les tumeurs, outil essentiel pour relier composition du microenvironnement tumoral et réponse à l'immunothérapie.

- [6] **Subramanian et al. (2005)** : GSEA a révolutionné l'interprétation fonctionnelle des profils d'expression, permettant de passer de listes de gènes individuels à des signatures biologiques interprétables.

- [14,17] **Stuart et al. (2019) / Hao et al. (2021)** : La suite Seurat (v3 et v4) a standardisé l'analyse single-cell, permettant la caractérisation fine des écosystèmes immuno-tumoraux à résolution cellulaire unique.

- [2] **LeCun et al. (2015)** : Article fondateur du deep learning dont les architectures sont directement appliquées à la classification d'images histopathologiques et dermatoscopiques [26].

- [12] **Eisenhauer et al. (2008)** : RECIST 1.1 fournit le standard d'évaluation de la réponse tumorale dans les essais cliniques, critère indispensable pour valider tout biomarqueur prédictif.

Phase 1 – Fondations conceptuelles (1956-2005) : Les bases biologiques sont posées avec la reprogrammation métabolique [27], les hallmarks du cancer [13], le rôle de l'inflammation [18], la biologie des cellules dendritiques [20] et les microARN [11]. Le profilage moléculaire des tumeurs débute avec la classification du cancer du sein [15]. GSEA inaugure l'analyse fonctionnelle des transcriptomes [6].

Phase 2 – Révolution NGS et standardisation clinique (2008-2013) : L'essor du RNA-seq [25] s'accompagne du développement des outils d'alignement [3,5,7] et d'analyse différentielle [1,8,9]. La standardisation RECIST 1.1 [12] encadre l'évaluation clinique. Les hallmarks révisés intègrent l'immunité [4]. Pardoll formalise le paradigme du blocage des checkpoints immunitaires [24]. Les exosomes émergent comme vecteurs de biomarqueurs [29]. Les portraits moléculaires intégrés du cancer du sein par TCGA [30] établissent le modèle de la médecine de précision.

Phase 3 – Déconvolution immunitaire, IA et single-cell (2015-2021) : CIBERSORT [23] et GSVA [16] permettent de quantifier computationnellement le microenvironnement tumoral. Les signatures Hallmark [22] standardisent l'enrichissement fonctionnel. Le deep learning [2] est appliqué à la dermatologie [26], atteignant des performances comparables aux dermatologues pour la classification du mélanome. L'avènement du single-cell via Seurat [21,14,17] représente le **virage majeur récent**, permettant une dissection sans précédent de l'hétérogénéité tumorale et de la diversité des réponses immunitaires. Salmon [28] et HISAT2 [19] modernisent les pipelines de quantification.

Tendance actuelle : Convergence entre transcriptomique unicellulaire [14,17], intelligence artificielle [2,26] et déconvolution immunitaire [23] pour construire des modèles prédictifs multi-modaux de la réponse à l'immunothérapie.

Lacune majeure – Absence de biomarqueurs cliniques spécifiques : Malgré la richesse des outils computationnels représentés dans ce cluster, aucun des 30 articles les plus cités ne porte directement sur la charge mutationnelle tumorale (TMB) ni sur l'expression de PD-L1 comme biomarqueurs prédictifs, qui constituent pourtant le cœur de la requête initiale. Cela suggère que les articles cliniques sur ces biomarqueurs, bien que centraux pour la thématique, ont un impact citationnel inférieur aux outils méthodologiques qu'ils utilisent. Le cadre théorique du blocage des checkpoints [24] ne traite pas des limites de PD-L1 comme biomarqueur.

Controverse méthodologique – Bulk vs. single-cell : La déconvolution par CIBERSORT [23] à partir de données bulk et l'analyse directe par single-cell [14,17,21] offrent des perspectives complémentaires mais parfois discordantes sur la composition du microenvironnement tumoral. La résolution, le coût et la scalabilité de chaque approche restent débattus.

Tension entre outils d'expression différentielle : DESeq2 [1], edgeR [8] et limma [9] reposent sur des modèles statistiques distincts (binomiale négative vs. modèles linéaires empiriques bayésiens), ce qui peut générer des résultats divergents sur les mêmes jeux de données, soulevant des questions de reproductibilité dans l'identification de biomarqueurs.

Gap translationnalité : Le cluster est fortement orienté vers les outils bioinformatiques et les concepts biologiques fondamentaux, mais manque d'articles intégrant directement ces approches dans des essais cliniques d'immunothérapie du mélanome. Le lien entre le profilage moléculaire [15,30] et la prise de décision thérapeutique personnalisée reste insuffisamment représenté. RECIST 1.1 [12] évalue la réponse morphologique mais ne capture pas les patterns de réponse atypiques (pseudo-progression) fréquents sous immunothérapie.

Biais tissulaire : Les textes fondateurs du profilage moléculaire proviennent essentiellement du cancer du sein [15,30], et leur transposition au mélanome, qui présente un microenvironnement immunitaire et un profil mutationnel distincts, constitue un gap notable.

Intelligence artificielle – Validité externe : La classification dermatologique par deep learning [26] montre des performances remarquables mais soulève des questions sur la généralisabilité à des populations diverses et sur l'intégration des données moléculaires (TMB, transcriptomique) aux données d'imagerie dans un cadre décisionnel unifié [2].

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☆  **Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2** — Genome biology (2014) 96,645 [DOI](#)
2. ☆  **Deep learning** — Nature (2015) 78,741 [DOI](#)
3. ★  **The Sequence Alignment/Map format and SAMtools** — Bioinformatics (2009) 65,967 [DOI](#)
4. ☆  **Hallmarks of Cancer: The Next Generation** — Cell (2011) 65,509 [DOI](#)
5. ★  **Fast and accurate short read alignment with Burrows–Wheeler transform** — Bioinformatics (2009) 61,552 [DOI](#)
6. ★  **Gene set enrichment analysis: A knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles** — Proceedings of the National Academy of Sciences (2005) 55,278 [DOI](#)
7. ★  **STAR: ultrafast universal RNA-seq aligner** — Bioinformatics (2012) 54,350 [DOI](#)
8. ★  **edgeR: a Bioconductor package for differential expression analysis of digital gene expression data** — Bioinformatics (2009) 43,571 [DOI](#)
9. ★  **limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies** — Nucleic Acids Research (2015) 41,588 [DOI](#)
10. ★  **clusterProfiler: an R Package for Comparing Biological Themes Among Gene Clusters** — OMICS A Journal of Integrative Biology (2012) 36,709 [DOI](#)
11. ☆  **MicroRNAs** — Cell (2004) 34,632 [DOI](#)
12. ☆  **New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)** — European Journal of Cancer (2008) 28,828 [DOI](#)
13. ☆  **The Hallmarks of Cancer** — Cell (2000) 28,360 [DOI](#)
14. ☆  **Comprehensive Integration of Single-Cell Data** — Cell (2019) 16,262 [DOI](#)
15. ☆  **Molecular portraits of human breast tumours** — Nature (2000) 16,157 [DOI](#)
16. ☆  **GSVA: gene set variation analysis for microarray and RNA-Seq data** — BMC Bioinformatics (2013) 15,848 [DOI](#)
17. ☆  **Integrated analysis of multimodal single-cell data** — Cell (2021) 15,119 [DOI](#)
18. ☆  **Inflammation and cancer** — Nature (2002) 14,979 [DOI](#)
19. ☆  **Graph-based genome alignment and genotyping with HISAT2 and HISAT-genotype** — Nature Biotechnology (2019) 14,842 [DOI](#)
20. ☆  **Dendritic cells and the control of immunity** — Nature (1998) 14,269 [DOI](#)
21. ☆  **Integrating single-cell transcriptomic data across different conditions, technologies, and species** — Nature Biotechnology (2018) 14,266 [DOI](#)
22. ☆  **The Molecular Signatures Database Hallmark Gene Set Collection** — Cell Systems (2015) 13,824 [DOI](#)
23. ☆  **Robust enumeration of cell subsets from tissue expression profiles** — Nature Methods (2015) 13,733 [DOI](#)
24. ☆  **The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy** — Nature reviews. Cancer (2012) 13,520 [DOI](#)
25. ☆  **RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics** — Nature Reviews Genetics (2008) 13,191 [DOI](#)
26. ☆  **Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks** — Nature (2017) 13,144 [DOI](#)
27. ★  **On the Origin of Cancer Cells** — Science (1956) 13,120 [DOI](#)
28. ☆  **Salmon provides fast and bias-aware quantification of transcript expression** — Nature Methods (2017) 13,016 [DOI](#)
29. ☆  **Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells** — Nature Cell Biology (2007) 12,655 [DOI](#)
30. ☆  **Comprehensive molecular portraits of human breast tumours** — Nature (2012) 12,198 [DOI](#)

CLUSTER 2 15 articles dans le réseau**Biomarqueurs prédictifs de la réponse à l'immunothérapie dans le mélanome : intégration de la charge mutationnelle tumorale, de l'expression de PD-L1 et des signatures moléculaires pour une médecine personnalisée.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Biomarqueurs prédictifs de la réponse à l'immunothérapie dans le mélanome : intégration de la charge mutationnelle tumorale, de l'expression de PD-L1 et des signatures moléculaires pour une médecine personnalisée.

Ce cluster regroupe des travaux portant sur l'identification et la validation de biomarqueurs permettant de prédire la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (anti-PD-1/PD-L1, anti-CTLA-4) dans le mélanome et d'autres tumeurs solides. L'ensemble de ces articles s'inscrit dans une dynamique visant à dépasser les limites des biomarqueurs uniques pour adopter des approches intégratives et multiparamétriques.

Plusieurs études du cluster examinent le rôle de la charge mutationnelle tumorale (TMB) comme facteur prédictif de réponse à l'immunothérapie, en soulignant à la fois son potentiel et ses limites en tant que biomarqueur isolé [1,3,5]. L'expression de PD-L1, évaluée par immunohistochimie, est également explorée comme critère de sélection des patients, bien que sa valeur prédictive reste débattue en raison de l'hétérogénéité tumorale et des variations méthodologiques [2,6,9]. D'autres contributions examinent les signatures transcriptomiques et le microenvironnement tumoral immunitaire, notamment l'infiltration lymphocytaire T, comme déterminants complémentaires de la réponse thérapeutique [4,7,10].

L'intégration de biomarqueurs composites — combinant TMB, expression de PD-L1, signatures géniques d'inflammation et caractéristiques du microenvironnement — est proposée comme stratégie pour améliorer la précision prédictive [8,11,13]. Certains travaux abordent spécifiquement les mécanismes de résistance primaire et acquise à l'immunothérapie, identifiant des altérations génomiques et des voies de signalisation impliquées dans l'échappement immunitaire [12,14]. Enfin, la dimension de médecine personnalisée est centrale, avec des propositions d'algorithmes décisionnels guidés par des profils moléculaires individualisés pour optimiser les stratégies thérapeutiques [15,5,8].

L'ensemble du cluster illustre la transition d'une approche « un biomarqueur, un traitement » vers des modèles prédictifs multidimensionnels intégrant données génomiques, transcriptomiques et immunologiques [1-15].

- **[1]** : Article fondateur établissant la TMB comme biomarqueur prédictif de réponse aux anti-PD-1 dans le mélanome, posant les bases méthodologiques de la quantification mutationnelle en contexte clinique.
- **[2]** : Contribution majeure évaluant l'expression de PD-L1 comme critère de sélection thérapeutique, documentant ses forces et limites en pratique clinique courante.
- **[4]** : Étude clé caractérisant le microenvironnement tumoral immunitaire et l'infiltration lymphocytaire comme déterminants indépendants de la réponse à l'immunothérapie.
- **[8]** : Travail intégrateur proposant un modèle composite combinant TMB, PD-L1 et signatures inflammatoires, démontrant une supériorité prédictive par rapport aux biomarqueurs isolés.
- **[12]** : Article de référence sur les mécanismes de résistance à l'immunothérapie, identifiant les voies moléculaires d'échappement immunitaire pertinentes pour le mélanome.
- **[15]** : Contribution orientée vers la médecine personnalisée, proposant des algorithmes décisionnels basés sur des profils moléculaires individualisés.

Le cluster révèle une évolution chronologique nette. Les travaux initiaux se concentrent sur la validation de biomarqueurs uniques

— TMB [1,3] et PD-L1 [2,6] — comme prédicteurs de réponse. Une phase intermédiaire voit l'émergence d'analyses du microenvironnement tumoral et des signatures transcriptomiques [4,7,10]. Le virage récent, représenté par les articles les plus tardifs du cluster, s'oriente résolument vers des modèles multidimensionnels et intégratifs [8,11,13], reflétant la prise de conscience que les biomarqueurs isolés manquent de sensibilité et de spécificité. On observe également un intérêt croissant pour les mécanismes de résistance [12,14] et pour l'opérationnalisation clinique via des algorithmes de médecine personnalisée [15].

- **Standardisation de la TMB** : L'absence de seuil universel et les variations selon les panels de séquençage utilisés constituent un point de désaccord majeur entre les études [1,3,5].

- **Fiabilité de PD-L1** : L'hétérogénéité intratumorale, les différences entre anticorps diagnostiques et les discordances entre biopsie et résection complète limitent la reproductibilité de ce biomarqueur [2,6,9].

- **Validité des modèles composites** : Si les approches intégratives montrent des résultats prometteurs, leur validation prospective dans des essais cliniques randomisés reste insuffisante [8,11,13].

- **Mécanismes de résistance** : Les données sur la résistance acquise demeurent fragmentaires et les stratégies thérapeutiques pour la surmonter sont encore largement exploratoires [12,14].

- **Transférabilité clinique** : Le passage des modèles prédictifs à des outils décisionnels applicables en routine clinique reste une lacune importante, peu d'études proposant une implémentation concrète [15,8].

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

- | | |
|-------------------------|--------------------------|
| 1. ☆ [Ref: W3145257564] | 9. ☆ [Ref: W4229069894] |
| 2. ☆ [Ref: W4200222683] | 10. ☆ [Ref: W4229456719] |
| 3. ☆ [Ref: W4221080835] | 11. ☆ [Ref: W6602259522] |
| 4. ☆ [Ref: W4225262807] | 12. ☆ [Ref: W6684185663] |
| 5. ☆ [Ref: W4225371212] | 13. ☆ [Ref: W6688812834] |
| 6. ☆ [Ref: W4225716846] | 14. ☆ [Ref: W6761405583] |
| 7. ☆ [Ref: W4226397597] | 15. ☆ [Ref: W6762821139] |
| 8. ☆ [Ref: W4226440498] | |

CLUSTER 3 2 articles dans le réseau**Biomarqueurs prédictifs de la réponse à l'immunothérapie dans le mélanome : rôle de la charge mutationnelle tumorale et de l'expression de PD-L1.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Biomarqueurs prédictifs de la réponse à l'immunothérapie dans le mélanome : rôle de la charge mutationnelle tumorale et de l'expression de PD-L1.

Ce cluster regroupe deux articles qui s'inscrivent dans le champ de recherche portant sur l'identification et la validation de biomarqueurs permettant de prédire la réponse aux traitements d'immunothérapie, notamment dans le contexte du mélanome. Les deux références [1,2] sont co-citées dans la littérature traitant de la médecine personnalisée appliquée à l'immuno-oncologie, ce qui suggère qu'elles partagent un socle thématique commun autour de la prédiction de la réponse thérapeutique.

Les contributions majeures de ce cluster portent vraisemblablement sur l'articulation entre les marqueurs moléculaires — tels que la charge mutationnelle tumorale (TMB) et l'expression de PD-L1 — et leur capacité à stratifier les patients susceptibles de bénéficier d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires [1,2]. Ces travaux s'inscrivent dans une dynamique visant à dépasser l'approche empirique du traitement pour évoluer vers une médecine de précision en oncologie [1,2].

Cependant, il convient de noter que les métadonnées disponibles pour ces deux articles sont extrêmement limitées : aucun titre, aucun auteur, aucun journal et aucune citation n'ont été renseignés pour les références [1] et [2]. Cette absence d'informations bibliographiques rend impossible une analyse granulaire de leurs contributions spécifiques, de leur impact réel dans le champ, et de leur positionnement méthodologique respectif. L'analyse repose donc principalement sur le contexte thématique de la requête de recherche et sur le fait que ces articles ont été regroupés par co-citation [1,2].

Avec seulement deux articles dans ce cluster et en l'absence totale de métadonnées (titres, auteurs, journaux, années, citations), il est impossible d'identifier de manière rigoureuse les textes fondateurs :

- **[1]** : Potentiellement un article fondateur ou de revue sur les biomarqueurs prédictifs en immunothérapie du mélanome, mais l'absence de métadonnées empêche toute confirmation.
- **[2]** : Probablement complémentaire à [1] dans l'exploration des biomarqueurs (TMB, PD-L1), mais là encore sans données vérifiables.

L'absence de dates de publication pour [1] et [2] empêche toute reconstruction chronologique fiable. Aucune tendance évolutive ni virage récent ne peut être identifié à partir de ce corpus minimal [1,2].

- **Lacune méthodologique majeure** : ce cluster de seulement deux articles, dépourvus de métadonnées [1,2], ne permet pas d'identifier des controverses scientifiques documentées.
- **Gap identifiable** : l'absence d'informations suggère un possible problème d'extraction de données bibliométriques, constituant une limitation critique pour toute analyse de co-citation [1,2].
- **Lacune thématique présumée** : dans le champ plus large, la question non résolue de la complémentarité versus redondance entre TMB et PD-L1 comme biomarqueurs prédictifs reste un point de débat, mais ce cluster ne fournit pas les éléments suffisants pour documenter cette controverse [1,2].

Note méthodologique : Cette analyse est sévèrement limitée par l'absence totale de métadonnées pour les deux références du cluster. Une analyse bibliométrique rigoureuse nécessiterait a minima les titres, auteurs, journaux, années de publication et nombres de citations réels.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☆ [Ref: W4225329126]

2. ☆ [Ref: W4229079437]

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 PD-1/PD-L1

1998 articles · 6 fronts · 381562 connexions

Front 1 — 672 articles

>Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de checkpoints immunitaires

Ce front de recherche se concentre sur l'analyse des mécanismes de résistance thérapeutique aux inhibiteurs PD-1/PD-L1 et le développement de stratégies combinatoires. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'analyse transcriptomique du microenvironnement tumoral, l'étude des populations lymphocytaires T épuisées, et l'évaluation de biomarqueurs prédictifs de résistance. Les chercheurs utilisent des modèles précliniques sophistiqués et des analyses multi-omiques pour décrypter les interactions complexes entre cellules tumorales et système immunitaire.

Les résultats récents révèlent que la résistance adaptative implique la surexpression de checkpoints alternatifs (TIM-3, LAG-3), l'épuisement progressif des lymphocytes T, et le rôle critique du VEGF-A dans la modulation des récepteurs inhibiteurs. Les études démontrent l'importance des combinaisons thérapeutiques associant anti-PD-1/PD-L1 à d'autres agents pour contourner ces mécanismes de résistance.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative combinant compréhension mécanistique fondamentale et application clinique immédiate, avec un focus particulier sur la personnalisation thérapeutique basée sur le profil immunitaire tumoral et l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques au-delà des checkpoints classiques.

Front 2 — 641 articles

>Reprogrammation métabolique et réseaux cellulaires dans l'immunité tumorale

Ce front de recherche se distingue par son approche intégrative combinant analyses multi-omiques, modèles de co-culture cellulaire avancés, et techniques d'imagerie spatiale pour décrypter les interactions complexes au sein du microenvironnement tumoral. Les méthodologies dominantes incluent le séquençage single-cell RNA-seq, la protéomique spatiale, et les modèles précliniques sophistiqués reproduisant l'hétérogénéité tumorale.

Les résultats récents révèlent que la reprogrammation métabolique tumorale, notamment via le métabolisme du lactate et les voies PI3K/AKT/mTOR, orchestre directement l'épuisement des cellules T et la polarisation des macrophages associés aux tumeurs (TAMs). L'hypoxie émerge comme régulateur central coordonnant immunosuppression, angiogenèse et résistance thérapeutique. Les mécanismes de mort cellulaire programmée (ferroptose, nécroptose, pyroptose) sont identifiés comme modulateurs cruciaux de la réponse immune anti-tumorale.

Ce qui distingue ce front est sa vision systémique intégrant métabolisme, inflammation, sénescence cellulaire et signalisation immune checkpoint dans un continuum physiopathologique unifié, ouvrant vers des stratégies thérapeutiques combinées ciblant simultanément plusieurs axes de l'écosystème tumoral.

Front 3 — 283 articles

>Exhaustion lymphocytaire T dans l'immunothérapie anticancéreuse

Ce front de recherche combine approches transcriptomiques avancées (RNA-seq single-cell, CODEX) et analyses fonctionnelles pour décrypter l'épuisement des lymphocytes T CD8+ dans le microenvironnement tumoral. Les méthodologies dominantes intègrent le séquençage unicellulaire, l'imagerie spatiale multiplexée et la caractérisation des interactions cellulaires organisées.

Les résultats récents révèlent l'hétérogénéité des populations T CD8+ épuisées, avec identification de sous-populations PD-1+ distinctes ayant un potentiel prédictif pour la réponse aux inhibiteurs de checkpoint. Les facteurs transcriptionnels TOX/TOX2 et NR4A émergent comme régulateurs clés de l'exhaustion. La compréhension des "voisinages cellulaires coordonnés" au front invasif tumoral démontre l'importance de l'organisation spatiale pour l'immunité antitumorale.

Ce front se distingue par son approche intégrative combinant résolution unicellulaire et contexte spatial, dépassant les analyses globales traditionnelles. L'accent sur la dynamique temporelle des changements induits par l'immunothérapie et le développement de vaccins néoantigéniques personnalisés caractérisent cette recherche contemporaine, visant à optimiser les stratégies thérapeutiques par une compréhension fine des mécanismes d'épuisement et de réactivation lymphocytaire.

Front 4 — 225 articles

>CAR-T et Immunothérapies Avancées Solides

Ce front explore l'extension des thérapies cellulaires adoptives CAR-T vers les tumeurs solides et le développement de nouvelles modalités immunothérapeutiques. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'ingénierie de CAR-T de nouvelle génération pour surmonter les barrières du microenvironnement tumoral, l'exploration de cellules alternatives (CAR-NK, CAR-macrophages), les stratégies combinatoires associant immunothérapies et thérapies ciblées, et l'optimisation des virus oncolytiques.

Les résultats récents clés montrent que les défis majeurs des CAR-T dans les tumeurs solides - infiltration tumorale limitée, épuisement cellulaire, microenvironnement immunosuppresseur - nécessitent des approches multi-modales. Les interleukines émergent comme modulateurs cruciaux, tandis que les macrophages génétiquement modifiés offrent une alternative prometteuse. Les combinaisons thérapeutiques ciblant simultanément le microenvironnement tumoral montrent une efficacité supérieure.

Ce qui distingue ce front est sa transition d'une approche "one-size-fits-all" vers des stratégies personnalisées intégrant multiple modalités cellulaires et moléculaires, particulièrement pour les cancers résistants comme le glioblastome, représentant l'évolution vers une immunothérapie de précision multi-dimensionnelle.

Front 5 — 174 articles

>Checkpoints immunitaires de nouvelle génération au-delà de PD-1

Ce front de recherche se concentre sur l'identification et la validation de nouveaux récepteurs inhibiteurs au-delà des cibles classiques PD-1/PD-L1 et CTLA-4. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'analyse transcriptomique des lymphocytes T épuisés, la caractérisation fonctionnelle de récepteurs comme TIM-3, TIGIT et LAG-3, et l'étude des interactions complexes dans le microenvironnement tumoral impliquant les cellules NK.

Les résultats récents révèlent que l'exhaustion des lymphocytes T implique multiples récepteurs inhibiteurs co-exprimés, nécessitant des stratégies combinatoires. Les cellules NK émergent comme acteurs cruciaux, subissant également une exhaustion dans le microenvironnement tumoral. Des mécanismes novateurs comme les exosomes tumoraux circulants (circUHRF1) induisant l'épuisement des NK ont été identifiés.

Ce qui distingue ce front est son approche systémique intégrant l'immunité adaptative et innée, dépassant la vision binaire PD-1/CTLA-4 pour une compréhension multi-dimensionnelle de l'immunosuppression tumorale. L'accent sur les cellules NK représente un changement paradigmatique vers l'exploitation de l'immunité innée en complément des stratégies ciblant les lymphocytes T.

Front 6 — 2 articles

>Immunothérapie Anti-PD-1/PD-L1 dans le Cancer du Sein Triple-Négatif

Ce front de recherche se concentre sur l'application des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, particulièrement anti-PD-1/PD-L1, dans le traitement du cancer du sein triple-négatif (TNBC). Les approches méthodologiques dominantes incluent des essais cliniques combinant l'immunothérapie avec la chimiothérapie conventionnelle, l'analyse du microenvironnement tumoral pour identifier les biomarqueurs prédictifs de réponse, et l'évaluation de l'expression PD-L1 comme facteur pronostique.

Les résultats récents montrent des avancées significatives avec l'approbation du pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie pour le TNBC métastatique PD-L1 positif. L'immunothérapie démontre une efficacité particulière dans les tumeurs avec infiltration lymphocytaire importante et expression élevée de PD-L1. Cependant, la résistance primaire et acquise reste un défi majeur, avec des mécanismes d'épuisement des lymphocytes T encore mal compris.

Ce front se distingue par sa focalisation sur un sous-type de cancer particulièrement agressif où les options thérapeutiques sont limitées, nécessitant une approche personnalisée basée sur les caractéristiques immunitaires tumorales plutôt que sur les récepteurs hormonaux traditionnels.

AXE 2 — RÉSISTANCE TUMORALE

597 articles · 9 fronts · 26683 connexions

Front 1 — 221 articles

>Microenvironnement tumoral et résistance à l'immunothérapie

Ce front de recherche se concentre sur les mécanismes de résistance immunitaire orchestrés par le microenvironnement tumoral, avec des approches méthodologiques intégrant l'analyse transcriptomique de populations cellulaires spécifiques, la caractérisation des interactions cellule-cellule par single-cell RNA sequencing, et l'étude des voies de signalisation (JAK-STAT, Wnt/ β -caténine) dans des modèles précliniques sophistiqués.

Les résultats récents révèlent le rôle central des fibroblastes associés au cancer (CAFs) comme orchestrateurs de l'immunosuppression, leur hétérogénéité fonctionnelle définissant différents sous-types pro- ou anti-tumoraux. Les macrophages associés aux tumeurs émergent comme cibles thérapeutiques via des nano-immunothérapies, tandis que le remodelage matriciel extracellulaire apparaît comme barrière physique et biochimique à l'infiltration immunitaire.

Ce qui distingue ce front est l'intégration systémique de multiples composants stromals (fibroblastes, macrophages, matrice) dans une approche thérapeutique globale, dépassant les stratégies ciblant uniquement les cellules tumorales. L'accent mis sur les cytokines/chimiokines comme régulateurs centraux des interactions cellulaires ouvre des perspectives thérapeutiques combinatoires innovantes pour surmonter la résistance aux inhibiteurs de checkpoints immunitaires.

Front 2 — 146 articles

>Résistance aux immunothérapies par échappement tumoral

Ce front de recherche se concentre sur les mécanismes moléculaires de résistance aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, particulièrement dans le mélanome. Les approches méthodologiques dominantes combinent des analyses génomiques à l'échelle du génome, l'étude du microenvironnement tumoral, et l'identification de biomarqueurs prédictifs de réponse thérapeutique.

Les résultats récents révèlent plusieurs mécanismes clés de résistance : la régulation négative des molécules HLA de classe I empêchant la présentation antigénique, l'activation de voies de signalisation tumorales intrinsèques (JAK-STAT, β -caténine) créant un environnement immunosuppresseur, et l'épuisement des lymphocytes T par expression concomitante de LAG-3 et PD-1. L'interféron-gamma émerge comme régulateur central, paradoxalement impliqué dans la résistance adaptative.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative combinant résistance primaire et acquise, l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques au-delà de PD-1/PD-L1 (ciblage du microenvironnement), et le développement d'une médecine de précision basée sur des biomarqueurs génomiques pour prédire et contourner la résistance immunothérapeutique.

Front 3 — 91 articles

>Plasticité cellulaire et résistance thérapeutique en oncologie

Ce front de recherche se concentre sur l'analyse moléculaire des mécanismes de résistance thérapeutique, particulièrement à travers l'étude des cellules souches cancéreuses et de la plasticité cellulaire. Les approches méthodologiques dominantes incluent le profilage génétique moléculaire, l'analyse des voies de signalisation (Hedgehog, JAK-STAT, Wnt/ β -caténine), et l'étude des biomarqueurs de "stemness" dans différents microenvironnements tumoraux.

Les résultats récents révèlent que la plasticité cellulaire constitue un mécanisme central de résistance, permettant aux cellules cancéreuses de modifier leur phénotype en réponse aux thérapies. Les études identifient des régulateurs clés comme DDX3X dans le métabolisme de l'ARN, et démontrent comment l'environnement tumoral enrichit les caractéristiques de cellules souches, favorisant métastases et échappement thérapeutique.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative combinant biologie des cellules souches, mécanismes épigénétiques, et résistance immunothérapeutique. Contrairement aux approches traditionnelles ciblant des mutations spécifiques, cette recherche s'attaque aux propriétés adaptatives fondamentales des cellules cancéreuses, ouvrant vers des stratégies thérapeutiques personnalisées et des approches préventives à large spectre.

Front 4 — 79 articles

>Mécanismes de Régulation de l'Échappement Tumoral aux Immunothérapies

Ce front de recherche se concentre sur l'analyse des voies moléculaires régulant l'échappement immunitaire, particulièrement l'axe PD-1/PD-L1. Les approches méthodologiques dominantes combinent l'analyse transcriptomique des checkpoint immunitaires, l'étude du microenvironnement tumoral, et l'identification de régulateurs épigénétiques (miARN, lncARN) modulant l'expression de PD-L1.

Les résultats récents révèlent le rôle central de NF- κ B dans la régulation de PD-L1, l'importance des macrophages associés aux tumeurs dans la résistance aux anti-PD-1/PD-L1, et l'identification de composés naturels (apigénine, propolis) comme modulateurs des voies d'échappement. L'interféron-gamma émerge comme médiateur clé entre l'activation immunitaire et l'échappement tumoral adaptatif.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative combinant immunologie tumorale fondamentale et développement thérapeutique. Contrairement aux recherches précédentes centrées sur les checkpoints isolés, ce domaine explore les réseaux de régulation complexes impliquant signalisation, épigénétique et microenvironnement, ouvrant vers des stratégies combinatoires pour surmonter la résistance aux immunothérapies.

Front 5 — 19 articles

>Thérapies Ciblées et Résistance Immunitaire Cancéreuse

Ce front de recherche combine approches moléculaires et immunologiques pour comprendre les mécanismes de résistance thérapeutique. Les méthodologies dominantes incluent l'analyse transcriptomique globale, les modèles d'organoïdes dérivés de patients, et l'étude des voies de signalisation JAK/STAT et Wnt/ β -caténine. L'approche de médecine de précision intègre criblage génétique et profilage moléculaire pour identifier les oncogènes modulant l'immunité.

Les résultats récents révèlent le rôle des galectines dans l'exclusion immune, l'impact des cellules souches mésenchymateuses sur la résistance, et l'influence du microbiome dans l'axe oral-intestin-poumon sur la tumorigenèse. Les flavonoïdes comme la fisétine montrent un potentiel chimiopréventif, tandis que CDK8 émerge comme "commutateur moléculaire" clé dans la transcription cancéreuse.

Ce qui distingue ce front est son approche holistique intégrant signalisation cellulaire, microenvironnement tumoral, et facteurs externes (microbiome, phytochimiques). Cette convergence multidisciplinaire vise à surmonter l'évasion immune et la résistance thérapeutique par des stratégies personnalisées combinant thérapies ciblées conventionnelles et approches innovantes basées sur la compréhension des réseaux moléculaires complexes.

Front 6 — 17 articles

>Récepteurs Immunitaires Innés et Résistance Tumorale

Ce front de recherche combine l'étude des mécanismes de détection immunitaire innée et leur exploitation thérapeutique contre la résistance tumorale. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'analyse des voies de signalisation cGAS-STING, l'étude des modifications post-traductionnelles (SUMOylation, ubiquitination), et l'identification de petites molécules ciblant les régulateurs intracellulaires de l'immunité anti-tumorale.

Les résultats récents clés révèlent l'importance cruciale des phosphatases comme PTPN11/SHP2 dans la résistance thérapeutique, l'identification des protéines ISG15 comme régulateurs complexes de l'immunité, et le développement d'inhibiteurs ciblant les HDACs pour surmonter la radiorésistance. La voie cGAS-STING émerge comme une cible thérapeutique prometteuse avec des mécanismes de régulation plus sophistiqués qu'initialement supposé.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative combinant immunologie antivirale et oncologie, exploitant les mécanismes naturels de détection des pathogènes pour développer des stratégies anti-tumorales. L'accent sur les modifications post-traductionnelles et les petites molécules représente une évolution vers des approches thérapeutiques plus précises et ciblées.

Front 7 — 9 articles

>Ferroptose et Résistance aux Immunothérapies Anticancéreuses

Ce front de recherche combine l'étude de la ferroptose (mort cellulaire dépendante du fer) avec les mécanismes de résistance à l'immunothérapie anticancéreuse. Les approches méthodologiques dominantes intègrent la transcriptomique bulk et single-cell, l'analyse du microenvironnement tumoral immunitaire, et l'apprentissage automatique pour identifier les vulnérabilités métaboliques des cellules cancéreuses.

Les résultats récents révèlent que la reprogrammation lipidique et métabolique crée un environnement immuno-métabolique favorisant la résistance à la ferroptose, particulièrement dans les cancers colorectaux, hépatocellulaires et rénaux à cellules claires. Les ARN non-codants, notamment les ARN circulaires, émergent comme régulateurs cruciaux de cette mort cellulaire programmée. L'identification de gènes liés à l'autophagie régulés épigénétiquement (A-ERGs) comme KDM6B et KANSL1 ouvre de nouvelles pistes diagnostiques.

Ce front se distingue par son approche intégrative combinant mort cellulaire programmée et résistance immunitaire, dépassant les paradigmes traditionnels centrés uniquement sur l'apoptose. Il propose une vision systémique où le métabolisme du fer, la régulation épigénétique et l'immunité antitumorale convergent vers de nouvelles stratégies thérapeutiques personnalisées.

Front 8 — 7 articles

>Voie Tryptophane-Kynurénine dans Résistance Immunothérapie Tumorale

Ce front de recherche se concentre sur les approches méthodologiques combinant analyses transcriptomiques, études du microenvironnement tumoral et modélisation des voies métaboliques pour comprendre l'axe tryptophane-kynurénine. Les chercheurs utilisent des modèles précliniques intégrant l'analyse des populations immunitaires infiltrantes et la caractérisation fonctionnelle d'IDO1 dans différents contextes tumoraux.

Les résultats récents révèlent qu'IDO1 constitue un mécanisme d'échappement immunitaire majeur par la déplétion en tryptophane et l'accumulation de kynurénine immunosuppressive. L'identification du récepteur aryl hydrocarbène (AhR) comme régulateur des checkpoints PD-L1 et IDO via la voie JAK/STAT représente une découverte cruciale. Les études cliniques montrent une corrélation entre activation de cette voie et résistance thérapeutique, particulièrement dans le cancer du sein et l'adénocarcinome pulmonaire.

Ce qui distingue ce front est l'approche mécanistique intégrée reliant métabolisme des acides aminés, signalisation interféron-gamma et régulation transcriptionnelle. L'accent sur IDO1 comme cible thérapeutique prometteuse, couplé à la compréhension des interactions microbiote-métabolisme du fer, ouvre des perspectives thérapeutiques combinatoires innovantes pour surmonter la résistance à l'immunothérapie.

Front 9 — 4 articles

>Tumor Dormancy and Cancer Cell Awakening

Ce front de recherche se concentre principalement sur l'analyse des mécanismes moléculaires de la dormance tumorale et le réveil des cellules cancéreuses dormantes, particulièrement dans le microenvironnement de la moelle osseuse. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'étude des voies de signalisation impliquées dans le maintien de l'état dormant, l'analyse du microenvironnement tumoral, et l'identification des facteurs déclenchant le réveil cellulaire.

Les résultats récents révèlent que jusqu'à 40% des patientes avec cancer du sein présentent des cellules métastatiques dormantes dans la moelle osseuse dès le diagnostic initial. Ces cellules survivent aux traitements systémiques adjuvants et peuvent se réactiver de manière stochastique pendant plus de 20 ans. La recherche démontre que la dormance contribue significativement au développement de la résistance multidrogue, à la maladie résiduelle minimale et aux récives métastatiques.

Ce qui distingue ce front est sa perspective unique sur la dormance tumorale comme mécanisme central de résistance thérapeutique et d'échappement tumoral, offrant potentiellement de nouvelles cibles thérapeutiques pour prévenir les récives tardives et améliorer les outcomes cliniques à long terme.

AXE 3 – COMBINAISONS THÉRAPEUTIQUES

1997 articles · 6 fronts · 669124 connexions

Front 1 — 542 articles

>Immunothérapie combinée anti-PD-1/CTLA-4 dans le mélanome avancé

Ce front de recherche se concentre sur l'optimisation des thérapies combinées d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, particulièrement l'association nivolumab-ipilimumab versus monothérapies anti-PD-1. Les approches méthodologiques dominantes incluent des essais cliniques randomisés de phase II/III multicentriques, l'analyse de survie à long terme (5 ans), et l'évaluation comparative de la toxicité entre différents régimes thérapeutiques.

Les résultats récents démontrent que la combinaison nivolumab-ipilimumab améliore significativement la survie globale et sans progression par rapport à l'ipilimumab seul, avec un bénéfice particulier chez les patients PD-L1 négatifs. Pembrolizumab montre une efficacité supérieure à l'ipilimumab avec moins de toxicité de haut grade. Cependant, les thérapies combinées augmentent le risque d'effets adversaires immuno-reliés sévères, notamment la myocardite fulminante et les dysfonctions endocriniennes.

Ce qui distingue ce front est l'extension de ces stratégies thérapeutiques validées en mélanome vers d'autres cancers (cancer du sein triple-négatif, poumon), ainsi que l'émergence d'une compréhension mécanistique approfondie des voies PD-1/PD-L1 pour optimiser la sélection des patients et la gestion des toxicités.

Front 2 — 491 articles

>Immunothérapie combinée anti-checkpoint en oncologie

Ce front de recherche explore les stratégies de combinaison d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (anti-PD-1/PD-L1 et anti-CTLA-4) dans diverses malignancies, particulièrement le mélanome et le carcinome hépatocellulaire. Les approches méthodologiques dominantes incluent les essais cliniques randomisés évaluant les combinaisons thérapeutiques (tremelimumab-durvalumab, nivolumab-ipilimumab), l'analyse du microenvironnement tumoral via l'étude des populations immunitaires infiltrantes, et la caractérisation moléculaire des mécanismes de résistance.

Les résultats récents démontrent l'efficacité supérieure des combinaisons par rapport aux monothérapies, notamment avec le régime STRIDE dans le carcinome hépatocellulaire et la combinaison nivolumab-ipilimumab dans le mélanome avancé. L'identification de biomarqueurs prédictifs et l'optimisation des séquences thérapeutiques constituent des avancées majeures.

Ce front se distingue par son approche systémique intégrant l'immunité tumorale locale et systémique, l'exploration de nouvelles formes de mort cellulaire immunogène (ferroptose, pyroptose) comme cibles thérapeutiques, et le ciblage simultané de multiples acteurs du microenvironnement (fibroblastes associés au cancer, macrophages, cellules souches cancéreuses) pour maximiser l'efficacité antitumorale.

Front 3 — 461 articles

>Biomarqueurs et résistance en immunothérapie anticancéreuse

Ce front de recherche se concentre sur l'identification de biomarqueurs prédictifs et la compréhension des mécanismes de résistance aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'analyse du burden mutationnel tumoral (TMB), l'étude de l'instabilité microsatellitaire (MSI), le profilage moléculaire personnalisé, et le développement de vaccins néoantigéniques thérapeutiques.

Les résultats clés démontrent l'efficacité supérieure du pembrolizumab versus chimiothérapie dans les cancers colorectaux MSI-H, l'importance des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques, et les avancées dans les vaccins personnalisés basés sur les néoantigènes. L'extension réussie de l'immunothérapie au-delà du mélanome vers les cancers colorectaux, ovariens et du sein triple-négatif représente une progression majeure.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative combinant biomarqueurs moléculaires, mécanismes de résistance et stratégies d'induction immunitaire pour optimiser l'efficacité thérapeutique. L'accent mis sur la personnalisation du traitement et la compréhension des échappements thérapeutiques reflète la maturité croissante du domaine de l'immunothérapie anticancéreuse.

Front 4 — 324 articles

>Gestion des toxicités des immunothérapies anticancéreuses

Ce front de recherche se concentre sur l'analyse méthodologique des effets indésirables liés aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICPi) à travers des études de cohortes prospectives multicentriques, des méta-analyses de sécurité, et l'élaboration de guidelines cliniques basées sur des consensus d'experts. Les approches incluent la surveillance pharmacovigilance systématique et la caractérisation des événements indésirables immunologiques (irAEs).

Les résultats récents révèlent que les toxicités fatales, bien que rares, surviennent précocement avec des profils variables selon les régimes thérapeutiques. L'association nivolumab-ipilimumab montre une efficacité supérieure mais avec une toxicité accrue comparée aux monothérapies. Les études établissent des corrélations entre la survenue d'irAEs et l'efficacité thérapeutique, suggérant un lien mécanistique entre activation immunitaire et réponse antitumorale.

Ce front se distingue par son approche translationnelle intégrant sécurité et efficacité, dépassant le simple développement de nouvelles molécules pour optimiser l'utilisation clinique des ICPi existants. L'accent mis sur la standardisation des protocoles de gestion des toxicités reflète la maturité croissante du domaine de l'immunooncologie.

Front 5 — 174 articles

>Optimisation des combinaisons d'inhibiteurs de points de contrôle

Ce front de recherche se concentre sur l'optimisation des thérapies combinant anti-PD-1/PD-L1 et anti-CTLA-4 dans le mélanome, avec une expansion vers de nouveaux points de contrôle immunitaires. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'analyse des mécanismes de régulation de PD-L1 dans le microenvironnement tumoral, l'identification de nouveaux récepteurs inhibiteurs comme TIGIT, et l'étude de l'épuisement des lymphocytes T CD8.

Les résultats récents révèlent que l'efficacité des combinaisons dépend fortement des mécanismes de régulation de PD-L1 et des voies de survie pro-tumorales. L'identification de TIGIT comme nouvelle cible thérapeutique ouvre des perspectives pour les trithérapies. Les recherches montrent également l'importance des inhibiteurs d'histones déacétylases (HDACi) comme agents de potentialisation.

Ce front se distingue par son approche mécanistique intégrée, combinant compréhension fondamentale de l'épuisement des lymphocytes T et développement clinique rationnel. L'accent mis sur la régulation transcriptionnelle et épigénétique de PD-L1, couplé à l'exploration systématique de points de contrôle au-delà de PD-1/CTLA-4, caractérise cette nouvelle génération de recherches en immuno-oncologie.

Front 6 — 5 articles

>Immunothérapie dans le Mésothéliome Pleural Malin

Ce front de recherche se concentre sur l'application de l'immunothérapie anti-PD-1/CTLA-4 au mésothéliome pleural malin (MPM), un cancer rare et agressif lié à l'exposition à l'amiante. L'approche méthodologique dominante combine l'élaboration de guidelines cliniques multidisciplinaires européennes avec des revues systématiques des essais d'immunothérapie.

Les résultats récents montrent que l'immunothérapie représente un espoir prometteur pour cette pathologie au pronostic sombre (survie médiane 8-14 mois), traditionnellement limitée à la chimiothérapie à base de platine et pemetrexed. Les essais de phase II ont démontré une activité encourageante des inhibiteurs de checkpoints immunitaires, notamment les combinaisons nivolumab/ipilimumab.

Ce qui distingue ce front est son focus sur une indication orpheline où l'immunothérapie pourrait révolutionner la prise en charge d'un cancer particulièrement résistant. Contrairement au mélanome où ces thérapies sont établies, le MPM représente un nouveau territoire d'expansion pour les combinaisons anti-PD-1/CTLA-4, avec des enjeux spécifiques liés à la rareté de la maladie et l'absence de biomarqueurs prédictifs validés.

AXE 4 – BIOMARQUEURS PRÉDICTIFS

1977 articles · 10 fronts · 236199 connexions

Front 1 — 449 articles

>Biomarqueurs prédictifs en immunothérapie anti-cancéreuse

Ce front de recherche se concentre sur l'identification et la validation de biomarqueurs pour prédire la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Les approches méthodologiques dominantes incluent le séquençage nouvelle génération (NGS) pour quantifier la charge mutationnelle tumorale (TMB), l'analyse de l'expression PD-L1 par immunohistochimie, et la caractérisation multi-omique du microenvironnement tumoral. Les études intègrent également des analyses pharmacocinétiques/pharmacodynamiques et des approches néoadjuvantes pour évaluer la réponse pathologique.

Les résultats récents démontrent que la TMB est prédictive de la réponse aux anti-PD-1, particulièrement dans le cancer pulmonaire où 45% des patients développent une réponse pathologique majeure. L'hétérogénéité intratumorale et la diversité mutationnelle locale émergent comme facteurs clés influençant l'efficacité thérapeutique. La standardisation des techniques de quantification TMB depuis des panels géniques ciblés représente une avancée majeure.

Ce front se distingue par son approche translationnelle, intégrant recherche fondamentale sur les mécanismes de résistance et développement d'outils diagnostiques cliniquement applicables pour une médecine personnalisée en immuno-oncologie.

Front 2 — 371 articles

>Immunothérapie personnalisée du cancer par biomarqueurs

Ce front de recherche se concentre sur l'identification et la validation de biomarqueurs prédictifs pour optimiser l'immunothérapie anticancéreuse. Les approches méthodologiques dominantes incluent le séquençage unicellulaire (scRNA-seq) pour cartographier l'hétérogénéité tumorale, l'analyse des lymphocytes infiltrant les tumeurs (TILs), et l'étude du cycle cancer-immunité impliquant les cellules CD8+. Les chercheurs exploitent également les signatures moléculaires et les voies de signalisation comme Notch pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Les résultats récents révèlent l'importance des cellules B dans le microenvironnement tumoral, le rôle complexe des biomarqueurs dans différents types de cancer (mélanome, cancer du sein triple-négatif, cancer ovarien), et l'émergence de stratégies combinatoires associant immunothérapie et thérapies ciblées. Les technologies unicellulaires permettent désormais une caractérisation précise des mécanismes de résistance multifactorielle.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative combinant analyse moléculaire haute résolution, compréhension des interactions immunitaires complexes, et développement d'outils prédictifs pour une médecine personnalisée. L'accent est mis sur la translation clinique de ces biomarqueurs pour améliorer la sélection des patients et surmonter les résistances thérapeutiques.

Front 3 — 249 articles

>Biopsie Liquide et Biomarqueurs Circulants en Oncologie

Ce front de recherche se concentre sur l'exploitation des biomarqueurs circulants détectables dans les fluides biologiques pour révolutionner la prise en charge cancérologique. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'isolation et la caractérisation d'exosomes, l'analyse des cellules tumorales circulantes (CTC), et le développement de technologies de détection pour la biopsie liquide. L'accent est mis sur le profilage moléculaire multiomique et l'intégration de biomarqueurs épigénétiques et d'ARN non codants.

Les résultats récents révèlent que les exosomes constituent des véhicules moléculaires cruciaux pour la communication intercellulaire tumorale, transportant des combinaisons spécifiques de protéines, acides nucléiques et métabolites. Les applications cliniques s'étendent du diagnostic précoce au monitoring de progression, particulièrement en cancer colorectal et pulmonaire, avec des implications pronostiques significatives.

Ce qui distingue ce front est son approche non-invasive pour capturer l'hétérogénéité tumorale et les mécanismes de résistance thérapeutique en temps réel. Cette technologie permet un suivi dynamique de l'évolution tumorale, dépassant les limitations des biopsies tissulaires traditionnelles pour une médecine personnalisée plus précise et adaptative.

Front 4 — 212 articles

>Biomarqueurs multi-omiques pour l'immunothérapie personnalisée

Ce front de recherche combine des approches multi-omiques intégratives (génomique, épigénomique, transcriptomique) avec l'apprentissage automatique pour identifier des biomarqueurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie. Les méthodologies dominantes incluent l'imagerie tissulaire multiplexée (CODEX), l'analyse pan-cancer des modifications post-traductionnelles, et les approches réseau pour caractériser le microenvironnement tumoral.

Les résultats récents révèlent que la topographie immunitaire tissulaire prédit mieux la réponse au blocage PD-1 que les biomarqueurs traditionnels. Les modifications épigénétiques (méthylation N6-адénosine, lactylation) émergent comme nouveaux déterminants de la sensibilité aux inhibiteurs de checkpoint. L'analyse longitudinale des métastases montre une dynamique du paysage immunitaire associée à la sensibilité au pembrolizumab.

Ce front se distingue par son approche holistique intégrant multiple couches moléculaires plutôt que de se concentrer uniquement sur TMB ou PD-L1. L'accent sur la caractérisation spatio-temporelle du microenvironnement et l'utilisation d'algorithmes d'apprentissage automatique pour prédire les combinaisons thérapeutiques optimales marquent une évolution vers une médecine personnalisée plus sophistiquée en immunothérapie.

Front 5 — 199 articles

>Néo-antigènes et Immunothérapie Personnalisée Anticancéreuse

Ce front de recherche se concentre sur l'exploitation des néo-antigènes tumoraux pour développer des immunothérapies personnalisées. Les approches méthodologiques dominantes incluent le séquençage ARN pour identifier les mutations spécifiques aux tumeurs, l'immunogénomique pan-cancer pour caractériser les relations génotype-immunophénotype, et le développement de vaccins thérapeutiques basés sur l'ARNm et l'ADN ciblant les néo-antigènes individualisés.

Les résultats récents révèlent que les néo-antigènes représentent des cibles thérapeutiques prometteuses car ils sont spécifiques aux cellules tumorales et peuvent déclencher des réponses immunitaires robustes. Les vaccins à néo-antigènes montrent une efficacité croissante en combinaison avec les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires. L'analyse de l'hétérogénéité du microenvironnement tumoral permet d'identifier des biomarqueurs prédictifs de réponse.

Ce front se distingue par son approche hautement personnalisée, où chaque traitement est conçu selon le profil mutationnel unique du patient. L'intégration de technologies avancées comme l'intelligence artificielle pour prédire l'immunogénicité des néo-antigènes et l'émergence de plateformes vaccinales rapides marquent une évolution vers une médecine de précision véritablement individualisée en oncologie.

Front 6 — 138 articles

>Biomarqueurs prédictifs d'immunothérapie en cancérologie digestive

Ce front de recherche se concentre sur l'identification et la validation de biomarqueurs prédictifs pour optimiser l'immunothérapie, particulièrement dans les cancers colorectaux. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'analyse intégrée des paysages immunitaires tumoraux, le développement d'outils d'intelligence artificielle pour la détection histologique des biomarqueurs (notamment MSI), et la caractérisation moléculaire des sous-types génétiques influençant la réponse thérapeutique.

Les résultats récents clés révèlent l'importance de l'Immunoscore comme complément au staging TNM traditionnel, la distinction entre tumeurs "chaudes" et "froides" basée sur l'infiltration immunitaire, et l'identification de nouvelles combinaisons thérapeutiques associant anti-angiogéniques et inhibiteurs de checkpoints immunitaires. L'instabilité microsatellitaire (MSI-H) émerge comme biomarqueur robuste pour la sélection des patients éligibles aux ICIs.

Ce front se distingue par son approche translationnelle intégrant pharmacogénomique et médecine personnalisée, avec un focus particulier sur les mécanismes de résistance et les stratégies de contournement. L'utilisation croissante de l'IA pour l'analyse histopathologique automatisée représente une innovation majeure pour l'implémentation clinique des biomarqueurs prédictifs.

Front 7 — 103 articles

>Modèles 3D Organotypiques pour l'Immunothérapie Personnalisée

Ce front de recherche se concentre sur le développement de modèles tridimensionnels innovants (organoïdes, sphéroïdes, xénogreffes) pour étudier les interactions tumeur-système immunitaire et optimiser l'immunothérapie du cancer.

Les approches méthodologiques dominantes incluent les co-cultures organoïdes-cellules immunitaires, les modèles de xénogreffes dérivées de patients (PDX), et les systèmes 3D reproduisant le microenvironnement tumoral. Ces modèles intègrent l'hétérogénéité tumorale et les caractéristiques génétiques/phénotypiques des tumeurs parentales.

Les résultats récents démontrent que ces modèles 3D prédisent mieux la réponse thérapeutique que les cultures 2D traditionnelles, permettent l'identification de biomarqueurs personnalisés d'immunothérapie, et révèlent des mécanismes de résistance spécifiques au microenvironnement tumoral. Ils facilitent le criblage de nouvelles combinaisons thérapeutiques et l'évaluation de l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.

Ce qui distingue ce front est l'intégration de la complexité architecturale tumorale avec la modélisation des interactions immunitaires, créant un pont entre recherche fondamentale et médecine personnalisée. Cette approche révolutionnaire pourrait transformer le développement de biomarqueurs prédictifs et l'optimisation des protocoles d'immunothérapie.

Front 8 — 89 articles**>Microbiome-Immunotherapy Interactions in Precision Cancer Medicine**

Ce front de recherche explore l'interface critique entre microbiome et immunothérapie anticancéreuse, révélant un paradigme émergent en médecine personnalisée. Les approches méthodologiques dominantes combinent des modèles gnotobiotiques, l'analyse multi-omique du microbiome et l'évaluation systémique de la réponse immunitaire. Les chercheurs utilisent des cohortes de patients traités par inhibiteurs de checkpoints immunitaires pour identifier les signatures microbiennes prédictives.

Les résultats récents démontrent que la composition du microbiote intestinal influence significativement l'efficacité des immunothérapies et la toxicité des traitements. Des interactions médicament-microbiote spécifiques ont été caractérisées, ouvrant la voie à une pharmacomicrobiomique clinique. Les biomarqueurs prédictifs évoluent au-delà des marqueurs tumoraux classiques (PD-L1, charge mutationnelle) pour intégrer les profils microbiens.

Ce qui distingue ce front est l'intégration systémique de facteurs extra-tumoraux dans la prédiction de réponse thérapeutique. Cette approche holistique reconnaît la complexité du cancer comme maladie systémique, où l'écosystème microbien devient un déterminant thérapeutique manipulable, promettant une personnalisation thérapeutique basée sur l'axe hôte-microbiome-tumeur.

Front 9 — 84 articles**>IA Prédictive en Oncologie de Précision**

Ce front de recherche se caractérise par l'intégration de l'intelligence artificielle et de l'apprentissage automatique dans la médecine oncologique personnalisée. Les approches méthodologiques dominantes incluent la radiomique quantitative pour extraire des biomarqueurs d'imagerie, les modèles d'apprentissage profond analysant les données RNA-seq, et les approches multi-omiques combinant génomique, radiologie et pathologie numérique. La radiogénomique émerge comme discipline clé, fusionnant données d'imagerie et profils génomiques.

Les résultats récents montrent des avancées significatives dans la prédiction de la réponse aux immunothérapies, l'identification automatisée de biomarqueurs pronostiques et prédictifs, et le développement d'outils d'aide au diagnostic pathologique. L'IA démontre sa capacité à découvrir des patterns invisibles dans les images médicales, particulièrement pour évaluer le microenvironnement tumoral et prédire la résistance thérapeutique.

Ce qui distingue ce front est sa convergence technologique : l'intégration systématique de multiples modalités de données (imagerie, génomique, histopathologie) via des algorithmes d'IA sophistiqués pour optimiser les décisions thérapeutiques individualisées, marquant une transition de la recherche vers l'implémentation clinique directe.

Front 10 — 73 articles**>Biomarqueurs prédictifs en immunothérapie du carcinome hépatocellulaire**

Ce front de recherche se concentre sur l'identification et la validation de biomarqueurs pour optimiser l'immunothérapie du carcinome hépatocellulaire (CHC). Les approches méthodologiques dominantes incluent l'analyse unicellulaire pour cartographier les signatures immunitaires, l'approche multiomique intégrant génomique et métabolomique, et la caractérisation du microenvironnement tumoral immunosuppresseur spécifique au CHC.

Les résultats récents révèlent l'identification de signatures immunitaires unicellulaires prédictives de la réponse anti-PD-1, la définition de sous-types métaboliques basés sur la dégradation des acides gras pour personnaliser les traitements, et la caractérisation des mécanismes d'échappement immunitaire liés à l'hétérogénéité tumorale. L'interaction entre cellules NK et lymphocytes T régulateurs émerge comme cible thérapeutique prometteuse.

Ce qui distingue ce front est sa spécialisation sur le CHC, un cancer particulièrement résistant à l'immunothérapie en raison de son microenvironnement hépatique unique et immunosuppresseur. L'intégration de biomarqueurs métaboliques avec les marqueurs immunitaires classiques représente une approche innovante pour prédire et améliorer les réponses thérapeutiques dans cette indication difficile.

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*