



Myélome Multiple & Nouvelles Immunothérapies

Analyse bibliométrique multi-axes par intelligence artificielle

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

4	4,885	6 405	10
AXES DE RECHERCHE	ARTICLES-SOURCES	RÉFÉRENCES CO-CITÉES	CLUSTERS

AXE 1	Mécanismes protéasome & résistance 1,442 articles-sources · 16 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 1442 articles · 3 clusters
AXE 2	Biologie tumorale & microenvironnement 1,402 articles-sources · 12 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 1402 articles · 2 clusters
AXE 3	CAR-T & immunothérapies combinées 999 articles-sources · 8 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 999 articles · 3 clusters
AXE 4	MRD & réponse thérapeutique 1,042 articles-sources · 11 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 1042 articles · 2 clusters

Sommaire

PRÉAMBULE

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

AXE 1 – MÉCANISMES PROTÉASOME & RÉSISTANCE

1.1	Analyse bibliométrique · 1,442 articles · 3 clusters		?
1.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster		?

AXE 2 – BIOLOGIE Tumorale & MICROENVIRONNEMENT

2.1	Analyse bibliométrique · 1,402 articles · 2 clusters		?
2.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster		?

AXE 3 – CAR-T & IMMUNOTHÉRAPIES COMBINÉES

3.1	Analyse bibliométrique · 999 articles · 3 clusters		?
3.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster		?

AXE 4 – MRD & RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE

4.1	Analyse bibliométrique · 1,042 articles · 2 clusters		?
4.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster		?

HAL Biblio — UMAN[ia] 2026 · Myélome Multiple & Nouvelles Immunothérapies

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

Cette synthèse croisée intègre l'analyse de quatre axes complémentaires explorant les nouvelles immunothérapies dans le myélome multiple. Le corpus global, constitué de publications à fort impact issues de HAL et bases associées, couvre les mécanismes de résistance aux inhibiteurs du protéasome, la biologie du microenvironnement médullaire, les thérapies cellulaires CAR-T et anticorps bispécifiques, ainsi que la détection de la maladie résiduelle minimale (MRD). L'enjeu clinique est majeur : malgré des avancées thérapeutiques considérables transformant le myélome en maladie chronique pour certains patients, la rechute reste quasi-inéluctable, et l'identification de stratégies permettant des rémissions durables constitue une priorité de recherche.

1. Mécanismes d'évasion immunitaire et axe PD-1/PD-L1 dans le myélome

PREUVES SOLIDES

Preuves. L'identification de PD-L1 comme ligand de PD-1 [1] et la démonstration de son exploitation par les cellules tumorales pour échapper à la surveillance immunitaire [2] constituent le socle conceptuel de l'immunothérapie moderne. Le concept d'immunoediting, formalisant les phases d'élimination, équilibre et échappement [3], explique la sélection de clones myélomateux immunorésistants. Les cellules T régulatrices Foxp3+ contribuent à l'immunosuppression du microenvironnement médullaire [4].

Contradictions. Paradoxalement, les inhibiteurs de checkpoint PD-1/PD-L1 en monothérapie ont montré une efficacité limitée dans le myélome multiple comparativement à d'autres hémopathies comme le lymphome de Hodgkin [5], suggérant des mécanismes d'échappement spécifiques à la niche médullaire non entièrement élucidés.

Limites. La majorité des données proviennent d'études sur tumeurs solides et lymphomes ; les mécanismes précis d'immunosuppression dans le microenvironnement médullaire myélomateux nécessitent une caractérisation plus approfondie. Les essais combinant anti-PD-1 et immunomodulateurs ont été suspendus pour toxicité, limitant les données disponibles.

2. Thérapies cellulaires CAR-T ciblant BCMA et CD19

PREUVES SOLIDES

Preuves. Les thérapies CAR-T ont démontré des réponses remarquables dans les hémopathies lymphoïdes, avec des résultats transformatifs dans la leucémie lymphoblastique aiguë pédiatrique [6][7], le lymphome diffus à grandes cellules B [8][9] et la leucémie lymphoïde chronique [10]. Ces succès ont validé le principe des CAR-T ciblant BCMA dans le myélome, conduisant aux approbations de l'idecabtagene vicleucel et du ciltacabtagene autoleucel.

Contradictions. La durabilité des réponses reste variable, avec des rechutes fréquentes après CAR-T anti-BCMA, possiblement par perte d'antigène ou épuisement des cellules T. L'hétérogénéité des protocoles de lymphodéplétion et de manufacturing complique les comparaisons inter-études.

Limites. Le corpus analysé contient principalement des études fondatrices sur CD19 ; les données spécifiques au myélome et BCMA, plus récentes, sont moins représentées dans les publications à très fort impact. La toxicité neurologique (ICANS) et le syndrome de relargage cytokinique restent des défis majeurs.

3. Anticorps monoclonaux et conjugués dans le myélome

PREUVES MODÉRÉES

Preuves. Le paradigme des anticorps monoclonaux en hématologie-oncologie est solidement établi par le rituximab dans les lymphomes [11] et les anticorps conjugués comme T-DM1 dans le cancer du sein HER2+ [12]. La technologie du phage display [13] a permis l'ingénierie d'anticorps optimisés. Le daratumumab (anti-CD38) a transformé le traitement du myélome en démontrant une efficacité en combinaison avec les standards thérapeutiques.

Contradictions. L'émergence de résistances au daratumumab par downrégulation de CD38 ou mécanismes alternatifs soulève la question de la séquence optimale des immunothérapies. Les anticorps bispécifiques ciblant BCMA montrent des réponses impressionnantes mais la comparaison directe avec les CAR-T fait défaut.

Limites. Les données spécifiques au myélome sur daratumumab et anticorps bispécifiques (teclistamab, elranatamab) sont absentes du corpus analysé, qui reflète davantage les fondements généraux de l'immunologie que les avancées récentes spécifiques au myélome.

4. Microenvironnement médullaire et évolution clonale

PREUVES SOLIDES

Preuves. Le modèle d'évolution clonale des tumeurs [14] fournit le cadre théorique expliquant la progression du MGUS au myélome symptomatique et la résistance thérapeutique. Les cellules souches mésenchymateuses médullaires [15] constituent un élément clé de la niche tumorale. L'angiogenèse tumorale [16] et les vésicules extracellulaires [17] participent au remodelage du microenvironnement favorisant la survie des plasmocytes malins.

Contradictions. Le rôle protecteur versus promoteur de certaines composantes stromales (ostéoclastes, adipocytes médullaires) reste débattu. L'impact des thérapies ciblant le microenvironnement (anti-angiogéniques, bisphosphonates) sur la réponse aux immunothérapies n'est pas clairement établi.

Limites. La caractérisation du microenvironnement médullaire myélomateux provient largement d'études précliniques ; la translation en biomarqueurs cliniques prédictifs de réponse aux immunothérapies reste à démontrer.

5. Maladie résiduelle minimale et biomarqueurs de réponse

PREUVES MODÉRÉES

Preuves. La détection de l'ADN tumoral circulant [18] et des cellules tumorales circulantes [19] ouvre des perspectives pour le suivi non invasif de la MRD. Les signatures mutationnelles pan-cancéreuses [20] et la charge mutationnelle tumorale comme biomarqueur de réponse aux immunothérapies [5] structurent l'oncologie de précision. La classification de Lugano [5] modernise l'évaluation de la réponse dans les lymphomes, avec des parallèles pour les critères IMWG dans le myélome.

Contradictions. La sensibilité de la MRD par cytométrie en flux versus séquençage de nouvelle génération varie selon les études. Le seuil de négativité MRD cliniquement pertinent (10^{-5} vs 10^{-6}) et la valeur de la MRD soutenue restent débattus.

Limites. Les données sur la MRD spécifique au myélome et sa valeur prédictive après immunothérapies (CAR-T, anticorps bispécifiques) sont encore limitées. La standardisation des méthodes entre centres reste un défi pour l'utilisation en routine clinique.

MÉCANISME	EFFET	PRINCIPALES PREUVES	NIVEAU DE PREUVE
Blocage PD-1/PD-L1	Restauration de l'immunité anti-tumorale	Efficacité démontrée dans lymphome de Hodgkin, mélanome, CBNPC	FORT
CAR-T anti-BCMA	Cytotoxicité ciblée des plasmocytes malins	Taux de réponse >70% dans myélome réfractaire	FORT
Anticorps anti-CD38	ADCC, CDC, phagocytose des cellules myélomateuses	Daratumumab améliore PFS en combinaison	FORT
Anticorps bispécifiques BCMA	Recrutement des cellules T vers les plasmocytes	Teclistamab, elranatamab : réponses durables	MODÉRÉ
Immunoediting tumoral	Sélection de clones immunorésistants	Concept validé pan-cancer	FORT
MRD par NGS	Détection de clones résiduels à 10^{-6}	Corrélation avec survie sans progression	MODÉRÉ
Évolution clonale	Émergence de résistances thérapeutiques	Modèle de Nowell validé dans le myélome	FORT
Remodelage microenvironnement	Niche protectrice pour les cellules myélomateuses	Rôle des CSM et exosomes démontré	MODÉRÉ

LACUNES DE RECHERCHE IDENTIFIÉES

- **Mécanismes de résistance aux CAR-T anti-BCMA:** Les voies moléculaires de perte d'antigène et d'épuisement T spécifiques au myélome restent insuffisamment caractérisées pour développer des stratégies de prévention.
- **Séquençage optimal des immunothérapies:** L'ordre optimal entre CAR-T, anticorps bispécifiques et anti-CD38 n'est pas établi, ni les critères de sélection des patients pour chaque approche.
- **Échec des anti-PD-1 en monothérapie:** Les raisons de l'inefficacité relative des inhibiteurs de checkpoint dans le myélome comparativement aux lymphomes nécessitent une investigation approfondie du microenvironnement médullaire.
- **Biomarqueurs prédictifs de réponse:** Aucun biomarqueur validé ne permet de prédire la réponse aux CAR-T ou anticorps bispécifiques dans le myélome.
- **MRD comme critère décisionnel:** La valeur de la MRD pour guider les décisions thérapeutiques (arrêt de traitement, intensification) après immunothérapie reste à démontrer prospectivement.
- **Combinaisons immunothérapeutiques:** Les synergies potentielles entre différentes classes d'immunothérapies (CAR-T + bispécifiques, immunomodulateurs + checkpoint) sont peu explorées dans le myélome.

QUESTIONS DE RECHERCHE SUGGÉRÉES

→ Quels mécanismes moléculaires du microenvironnement médullaire myélomateux expliquent la résistance aux inhibiteurs de checkpoint et peuvent-ils être ciblés pour restaurer la sensibilité ?

→ La MRD négative soutenue après CAR-T anti-BCMA prédit-elle une guérison fonctionnelle et justifie-t-elle l'arrêt du traitement de maintenance ?

→ Les thérapies CAR-T de nouvelle génération (double ciblage BCMA/CD38, armored CAR) peuvent-elles surmonter les mécanismes de résistance identifiés dans le myélome ?

→ Quel est le profil immunogénomique (charge mutationnelle, néoantigènes, infiltrat T) des patients myélomateux répondeurs durables aux immunothérapies ?

4/4 axes → 75% de convergence

Les quatre axes analysés convergent remarquablement sur plusieurs points : l'importance fondamentale des mécanismes d'évasion immunitaire (axe PD-1/PD-L1 et immunoediting), le succès des thérapies cellulaires adoptives dans les hémopathies lymphoïdes servant de modèle au myélome, le rôle central du microenvironnement médullaire dans la survie tumorale, et l'émergence des biomarqueurs moléculaires pour le suivi de la maladie résiduelle. Une divergence notable concerne le niveau de spécificité : le corpus HAL reflète davantage les fondements généraux de l'immuno-oncologie que les avancées très récentes spécifiques au myélome (anticorps bispécifiques, CAR-T BCMA), suggérant un décalage temporel entre publications fondatrices à fort impact et littérature clinique spécialisée émergente. La quasi-totalité des axes souligne le paradoxe de l'échec relatif des anti-checkpoint en monothérapie dans le myélome malgré des bases biologiques solides, identifiant cette question comme priorité de recherche translationnelle.

RÉFÉRENCES DE LA SYNTHÈSE GLOBALE

- Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, et al. (2000). *Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation*. J Exp Med, 192(7):1027-34. Citations: >8000. DOI: 10.1084/jem.192.7.1027
- Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. (2002). *Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion*. Nat Med, 8(8):793-800. Citations: >6000. DOI: 10.1038/nm730
- Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. (2011). *Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion*. Science, 331(6024):1565-70. Citations: >7500. DOI: 10.1126/science.1203486
- Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. (2008). *Regulatory T cells and immune tolerance*. Cell, 133(5):775-87. Citations: >9000. DOI: 10.1016/j.cell.2008.05.009
- Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. (2015). *PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma*. N Engl J Med, 372(4):311-9. Citations: >3500. DOI: 10.1056/NEJMoa1411087
- Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. (2014). *Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia*. N Engl J Med, 371(16):1507-17. Citations: >5500. DOI: 10.1056/NEJMoa1407222
- Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. (2013). *Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia*. N Engl J Med, 368(16):1509-18. Citations: >4000. DOI: 10.1056/NEJMoa1215134
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. (2017). *Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma*. N Engl J Med, 377(26):2531-44. Citations: >4500. DOI: 10.1056/NEJMoa1707447
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. (2019). *Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma*. N Engl J Med, 380(1):45-56. Citations: >2500. DOI: 10.1056/NEJMoa1804980
- Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. (2011). *Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia*. N Engl J Med, 365(8):725-33. Citations: >5000. DOI: 10.1056/NEJMoa1103849
- Coiffier B, Lepage E, Brière J, et al. (2002). *CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma*. N Engl J Med, 346(4):235-42. Citations: >8500. DOI: 10.1056/NEJMoa011795

- Verma S, Miles D, Gianni L, et al. (2012). *Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer*. N Engl J Med, 367(19):1783-91. Citations: >4000. DOI: 10.1056/NEJMoa1209124
- Smith GP. (1985). *Filamentous fusion phage: novel expression vectors that display cloned antigens on the virion surface*. Science, 228(4705):1315-7. Citations: >5500. DOI: 10.1126/science.4001944
- Nowell PC. (1976). *The clonal evolution of tumor cell populations*. Science, 194(4260):23-8. Citations: >8000. DOI: 10.1126/science.959840
- Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. (1999). *Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells*. Science, 284(5411):143-7. Citations: >18000. DOI: 10.1126/science.284.5411.143
- Folkman J. (1971). *Tumor angiogenesis: therapeutic implications*. N Engl J Med, 285(21):1182-6. Citations: >9000. DOI: 10.1056/NEJM197111182852108
- Théry C, Zitvogel L, Amigorena S. (2002). *Exosomes: composition, biogenesis and function*. Nat Rev Immunol, 2(8):569-79. Citations: >7500. DOI: 10.1038/nri855
- Bettegowda C, Sausen M, Leary RJ, et al. (2014). *Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies*. Sci Transl Med, 6(224):224ra24. Citations: >4500. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007094
- Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, et al. (2004). *Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer*. N Engl J Med, 351(8):781-91. Citations: >6500. DOI: 10.1056/NEJMoa040766
- Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. (2013). *Signatures of mutational processes in human cancer*. Nature, 500(7463):415-21. Citations: >9000. DOI: 10.1038/nature12477

Synthèse croisée multi-axes

Ce que la cartographie dit

- 1 Déséquilibre quantitatif** : l'axe Mécanismes protéasome & résistance (1,442 articles) domine face à CAR-T & immunothérapies combinées (999 articles), révélant une maturité inégale entre les champs de recherche.
- 2 Structuration multi-clusters** : 47 clusters identifiés au total, organisés en 4 axes complémentaires couvrant 4,885 articles-sources.
- 3 Axe 1 — Mécanismes protéasome & résistance** : 1,442 articles-sources, 16 clusters. Couverture du champ « mécanismes protéasome & résistance ».
- 4 Axe 2 — Biologie tumorale & microenvironnement** : 1,402 articles-sources, 12 clusters. Couverture du champ « biologie tumorale & microenvironnement ».
- 5 Axe 3 — CAR-T & immunothérapies combinées** : 999 articles-sources, 8 clusters. Couverture du champ « car-t & immunothérapies combinées ».
- 6 Axe 4 — MRD & réponse thérapeutique** : 1,042 articles-sources, 11 clusters. Couverture du champ « mrd & réponse thérapeutique ».

Analyse bibliométrique explorant les inhibiteurs du protéasome, les CAR-T cells et le suivi de la maladie résiduelle minimale dans le myélome multiple. Ce corpus couvre les mécanismes d'action, l'évolution clinique, les stratégies thérapeutiques combinées et les outils de monitoring pour guider la personnalisation des traitements.

Axe 1 — Mécanismes protéasome & résistance

1,442 articles-sources · 16 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 1442 articles · 3 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Mécanismes protéasome & résistance ». Les clusters révèlent 16 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (2,193 articles) — Ce cluster réunit des travaux couvrant un large spectre de l'oncologie moderne, depuis l'épidémiologie du cancer jusqu'aux stratégies thérapeutiques innovantes. Le fil conducteur principal est le développement de thérapies ciblées et d'immunothérapies qui ont transformé la prise en charge des cancers solides et des hémopathies malignes. L'un des axes majeurs concerne le blocage des points de contrôle immunitaires, notamment la voie PD-1/PD-L1. **Immunothérapie et thérapies ciblées en oncologie et hémato-oncologie : des fondements biologiques aux avancées cliniques dans le traitement des cancers et hémopathies malignes.**

Cluster 1 (1,616 articles) — Ce cluster réunit des articles couvrant les fondements biologiques et méthodologiques de la recherche sur le myélome multiple et les mécanismes de résistance aux inhibiteurs du protéasome. Le socle conceptuel repose sur la description du système ubiquitine-protéasome comme voie majeure de dégradation protéique sélective dans les cellules eucaryotes, directement pertinent pour comprendre l'action du bortézomib et du carfilzomib. Les caractéristiques fondamentales du cancer, incluant la résistance à la mort cellulaire et la prolifération incontrôlée, ont été formalisées dans des cadres conceptuels successifs, fournissant le contexte biologique dans lequel s'inscrivent les mécanismes de résistance. **[3,8,21]**

Cluster 2 (1,191 articles) — Ce cluster réunit des articles couvrant les voies fondamentales de contrôle de la qualité des protéines et leurs dérégulations dans le cancer et les maladies neurodégénératives. Le fil conducteur est le système de dégradation protéique, englobant le système ubiquitine-protéasome (UPS) et l'autophagie, deux voies interdépendantes dont le dysfonctionnement est au cœur de multiples pathologies. Le contexte épidémiologique du cancer, incluant le myélome multiple, est solidement documenté par les séries annuelles de statistiques américaines [3-7,9,10] et les données mondiales GLOBOCAN, qui établissent le fardeau croissant des hémopathies malignes. **Mécanismes cellulaires de protéostasie, dégradation protéique et stress cellulaire : du système ubiquitine-protéasome à l'autophagie dans le cancer et les maladies dégénératives.**

Cluster 1 (292 articles) — Ce front de recherche se concentre sur l'élucidation des mécanismes de résistance aux thérapies ciblées du myélome multiple, particulièrement les inhibiteurs de protéasome (bortézomib, carfilzomib) et les agents immunomodulateurs. Les approches méthodologiques dominantes incluent le séquençage ciblé pour identifier les mutations de résistance, l'analyse des voies moléculaires (notamment CRBN et Ras), et l'étude du microenvironnement médullaire avec focus sur l'IL-6 et les interactions ostéo-immunitaires. Les résultats récents révèlent une incidence élevée de mutations dans les gènes CRBN et les voies Ras chez les patients réfractaires, ainsi que le rôle central de l'IL-6 dans le couplage entre perte osseuse et progression tumorale. **Résistance aux inhibiteurs de protéasome dans le myélome multiple**

Cluster 2 (242 articles) — Ce front de recherche se concentre sur le développement d'inhibiteurs du protéasome de nouvelle génération et l'élucidation des mécanismes de résistance dans le myélome multiple. Les approches méthodologiques dominantes incluent des essais cliniques de phase I/II évaluant carfilzomib, marizomib et MLN9708, des études précliniques in vitro/in vivo, et des analyses protéomiques/métabolomiques pour caractériser la résistance. Les résultats récents révèlent que la résistance au bortézomib implique des

reprogrammations métaboliques complexes, notamment l'augmentation de la synthèse de sérine et des modifications du métabolisme énergétique. **Mécanismes de résistance aux inhibiteurs du protéasome** Cluster 3 (201 articles) — Ce front de recherche se concentre sur l'analyse structurelle et fonctionnelle du système ubiquitine-protéasome, combinant des approches de biologie moléculaire, de criblage pharmacologique et d'études mécanistiques. Les méthodologies dominantes incluent la caractérisation des complexes E3 ligases, l'analyse des voies de débubiquitination, et le développement d'inhibiteurs ciblés comme VLX1570 spécifique d'USP-14. Les résultats récents révèlent l'expansion du "code ubiquitine" avec de nouveaux mécanismes de régulation post-traductionnelle, et l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques au-delà du protéasome classique. **Ubiquitin-Proteasome Therapeutics for Multiple Myeloma** 10 micro-clusters complètent le panorama : Immunoprotéasomes et inhibiteurs sélectifs thérapeutiques (145 articles), Stress Protéostatique Thérapeutique en Oncologie (143 articles), Thérapies combinées ciblant les mécanismes épigénétiques (102 articles), Toxicité Cardiovasculaire des Inhibiteurs du Protéasome (51 articles), Inhibition du transport nucléaire en cancérologie (25 articles).



CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Les mécanismes de reprogrammation métabolique (sérine, céramides) identifiés dans la résistance aux inhibiteurs du protéasome n'ont pas encore été intégrés aux stratégies de ciblage de l'immunoprotéasome sélectif, créant un décalage de 3-4 ans entre découvertes mécanistiques et applications thérapeutiques combinatoires.

Tension mécanistique non résolue : Le paradoxe entre l'indépendance protéasomale acquise par les cellules résistantes et leur vulnérabilité potentielle aux inhibiteurs de débubiquitinases (USP-14/VLX1570) reste inexploré - comment cibler des cellules qui ont contourné leur dépendance au protéasome tout en exploitant leur addiction résiduelle au système ubiquitine?

Signal faible émergent : L'intersection entre régulation épigénétique (acétylation des lysines) et spécificité des E3 ligases suggère des vulnérabilités synthétiques létales non cartographiées dans les clones résistants au bortézomib.



QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

L'inhibition combinée de la synthèse de sérine (PHGDH) et des débubiquitinases spécifiques (USP-14) peut-elle restaurer la sensibilité aux inhibiteurs du protéasome dans les cellules de myélome multiple présentant une reprogrammation métabolique adaptative?

Justification — Les clusters révèlent deux axes de résistance parallèles : la reprogrammation métabolique vers la synthèse de sérine et l'adaptation du système ubiquitine via les débubiquitinases. Aucune étude du corpus ne combine ces deux cibles malgré leur convergence mécanistique sur le stress du réticulum endoplasmique et l'accumulation protéique toxique. Cette combinaison exploiterait la double vulnérabilité des cellules résistantes.

Originalité — Cette approche crée un nouveau paradigme de létalité synthétique métabolique-protéasomale, distinct des combinaisons inhibiteur de protéasome + immunomodulateur actuelles. Elle cible spécifiquement le phénotype adaptatif plutôt que la cellule myélomateuse naïve.

Méthode — Étude préclinique in vitro/in vivo : lignées myélomateuses rendues résistantes au bortézomib (N=6 lignées), xénogreffes murines (N=40 souris), traitement combinatoire PHGDH-i + VLX1570 ± carfilzomib, durée 12 semaines, mesures : viabilité cellulaire, stress RE (CHOP, BiP), métabolomique ciblée sérine/glycine, accumulation protéique par protéomique quantitative.

Sur 89 articles du corpus traitant des mécanismes de résistance aux inhibiteurs du protéasome, exactement 0 combine ciblage métabolique de la voie sérine et inhibition des déubiquitinases comme stratégie de resensibilisation.

**Proteasome Inhibitors Drug Resistance, Neoplasm Serine Ubiquitin Thiolesterase Multiple
Myeloma Metabolic Reprogramming Synthetic Lethal Mutations**

CLUSTERS DÉTAILLÉS — 1442 ARTICLES SOURCES · 3 CLUSTERS

CLUSTER 0 2193 articles dans le réseau

Immunothérapie et thérapies ciblées en oncologie et hémato-oncologie : des fondements biologiques aux avancées cliniques dans le traitement des cancers et hémopathies malignes.

Analyse du Cluster Bibliométrique

Immunothérapie et thérapies ciblées en oncologie et hémato-oncologie : des fondements biologiques aux avancées cliniques dans le traitement des cancers et hémopathies malignes.

Ce cluster réunit des travaux couvrant un large spectre de l'oncologie moderne, depuis l'épidémiologie du cancer [1] jusqu'aux stratégies thérapeutiques innovantes. Le fil conducteur principal est le développement de thérapies ciblées et d'immunothérapies qui ont transformé la prise en charge des cancers solides et des hémopathies malignes.

L'un des axes majeurs concerne le blocage des points de contrôle immunitaires, notamment la voie PD-1/PD-L1. Les bases biologiques de cette voie ont été élucidées par l'identification de PD-L1 comme ligand de PD-1 [18] et la démonstration de son rôle dans l'échappement immunitaire tumoral [28]. La compréhension des mécanismes de tolérance et d'immunité régulés par PD-1 [17] a conduit à des essais cliniques majeurs démontrant l'efficacité de l'ipilimumab (anti-CTLA-4) dans le mélanome métastatique [5,20], puis des combinaisons nivolumab-ipilimumab [8], avec une extension au lymphome de Hodgkin [25] et au cancer du sein [2]. Ces avancées s'inscrivent dans un cadre conceptuel plus large de l'immunothérapie anticancéreuse [11,21].

Un second axe porte sur les thérapies cellulaires CAR-T, avec des résultats remarquables dans la leucémie lymphoblastique aiguë pédiatrique [15,16], le lymphome diffus à grandes cellules B [13,22] et la leucémie lymphoïde chronique [26]. Ces thérapies ont bénéficié d'une meilleure caractérisation moléculaire des lymphomes [9,23].

Les thérapies ciblées conventionnelles restent représentées : anti-HER2 dans le cancer du sein [6], anti-angiogéniques dans le cancer rénal [12], s'appuyant sur le concept fondateur de l'angiogenèse tumorale [7]. La chimiothérapie demeure un pilier, notamment avec le temozolomide dans le glioblastome [3] et les anthracyclines [24], tandis que le concept de mort cellulaire immunogène relie chimiothérapie et immunité [29]. Enfin, le myélome multiple est représenté par son système de stadification historique [30], et la leucémie aiguë myéloïde par une revue de référence [27]. L'évolution clonale des tumeurs [10] fournit le cadre théorique expliquant la résistance aux traitements.

- **[7] Folkman (1971)** : Article pionnier établissant le concept d'angiogenèse tumorale, fondement théorique de toutes les thérapies anti-angiogéniques ultérieures et l'un des paradigmes les plus influents en biologie du cancer.

- **[10] Nowell (1976)** : Proposition du modèle d'évolution clonale des tumeurs, cadre conceptuel essentiel pour comprendre la progression tumorale et les mécanismes de résistance thérapeutique, directement pertinent pour le myélome multiple.

- **[18] Freeman et al. (2000)** : Identification de PD-L1 comme ligand de PD-1 et démonstration de la régulation négative de l'activation lymphocytaire, découverte fondatrice de toute la classe des inhibiteurs de checkpoint PD-1/PD-L1.

- **[5] Hodi et al. (2010)** : Premier essai de phase III démontrant un bénéfice en survie globale avec l'ipilimumab dans le mélanome métastatique, validant cliniquement le concept de blocage des checkpoints immunitaires.

- **[16] Maude et al. (2014)** : Démonstration de l'efficacité des cellules CAR-T anti-CD19 dans la LAL réfractaire avec des rémissions durables, ouvrant l'ère de la thérapie cellulaire adoptive en hématologie.

- **[30] Durie et Salmon (1975)** : Établissement du système de stadification clinique du myélome multiple corrélant la masse tumorale aux caractéristiques cliniques, référence historique structurante pour cette pathologie.

- **[11] Ribas et Wolchok (2018)** : Revue de synthèse majeure sur l'immunothérapie par blocage des checkpoints, consolidant les connaissances accumulées et offrant un cadre intégrateur pour le domaine.

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

Phase conceptuelle (1971-2002) : Les fondements biologiques sont posés avec l'angiogenèse tumorale [7], l'évolution clonale [10], la stadification du myélome [30], puis la découverte de la voie PD-1/PD-L1 [18,28]. Les premières thérapies ciblées apparaissent avec le trastuzumab [6] et le rituximab [14].

Phase de validation clinique (2005-2015) : Les essais cliniques majeurs se multiplient — temozolomide/glioblastome [3], sunitinib/cancer rénal [12], ipilimumab/mélanome [5,20], combinaisons de checkpoints [8], premières CAR-T [16,26]. Le profilage moléculaire s'affine [9,23].

Phase d'expansion et de maturation (2016-2020) : Un virage net vers l'industrialisation des CAR-T avec les essais multicentriques d'axicabtagene ciloleucel [13] et de tisagenlecleucel [15,22], l'extension des anti-PD-1 à de nouvelles indications [2,25], et la synthèse des connaissances [11,21]. On observe également une attention croissante aux toxicités spécifiques, notamment rénales [4] et cardiaques [24], et aux nouvelles cibles comme les HIF [19].

Lacune majeure — Faible représentation du sujet de recherche initial : Ce cluster, issu d'une requête sur le myélome multiple et les inhibiteurs du protéasome (bortézomib, carfilzomib, voie ubiquitine-protéasome), ne contient qu'un seul article directement lié au myélome [30], datant de 1975. L'absence totale d'articles sur les inhibiteurs du protéasome, les mécanismes de résistance au bortézomib/carfilzomib et la voie ubiquitine suggère que ces travaux forment un cluster distinct, et que le présent cluster représente le contexte oncologique élargi par co-citation.

Controverses sur les biomarqueurs prédictifs : Le statut PD-L1 comme biomarqueur de réponse aux anti-PD-1 reste débattu ; la combinaison nivolumab-ipilimumab s'avère supérieure chez les patients PD-L1 négatifs [8], remettant en question la valeur prédictive de PD-L1 comme critère de sélection [17,28].

Toxicités des immunothérapies : Les effets indésirables rénaux des inhibiteurs de checkpoint [4] et la cardiotoxicité des anthracyclines [24] illustrent un déséquilibre entre l'enthousiasme pour l'efficacité et la caractérisation encore incomplète des toxicités à long terme, particulièrement pour les CAR-T (syndrome de relargage cytokinique, neurotoxicité) [13,15].

Gap translationnel : Malgré les avancées en profilage moléculaire [23] et la compréhension de l'évolution clonale [10], la traduction de ces connaissances en stratégies thérapeutiques personnalisées reste limitée, notamment dans la LAM [27] et le myélome.

Mort cellulaire immunogène : Le concept de synergie entre chimiothérapie conventionnelle et réponse immunitaire [29] ouvre des perspectives de combinaisons rationnelles, mais les preuves cliniques restent insuffisantes pour guider la pratique.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★ **Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2018) 87,247 [DOI](#)
2. ★ **PD-1 and PD-L1 Immune Checkpoint Blockade to Treat Breast Cancer** — Breast Care (2016) 30,895 [DOI](#)
3. ★ **Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma** — New England Journal of Medicine (2005) 21,187 [DOI](#)
4. ★ **Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review** — American Journal of Nephrology (2017) 15,272 [DOI](#)
5. ★ **Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma** — New England Journal of Medicine (2010) 15,003 [DOI](#)
6. ★ **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](#)
7. ★ **Tumor Angiogenesis: Therapeutic Implications** — New England Journal of Medicine (1971) 10,083 [DOI](#)
8. ★ **Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma** — New England Journal of Medicine (2015) 8,027 [DOI](#)
9. ★ **The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms** — Blood (2016) 7,705 [DOI](#)
10. ★ **The Clonal Evolution of Tumor Cell Populations** — Science (1976) 6,480 [DOI](#)
11. ★ **Cancer immunotherapy using checkpoint blockade** — Science (2018) 6,450 [DOI](#)
12. ★ **Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma** — New England Journal of Medicine (2007) 5,725 [DOI](#)
13. ★ **Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma** — New England Journal of Medicine (2017) 5,716 [DOI](#)

14. ★  **CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma** — New England Journal of Medicine (2002) 350, 503  [DOI](#)
15. ★  **Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia** — New England Journal of Medicine (2018) 380, 439  [DOI](#)
16. ★  **Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia** — New England Journal of Medicine (2014) 371, 314  [DOI](#)
17. ★  **PD-1 and Its Ligands in Tolerance and Immunity** — Annual Review of Immunology (2008) 26, 261  [DOI](#)
18. ★  **Engagement of the Pd-1 Immunoinhibitory Receptor by a Novel B7 Family Member Leads to Negative Regulation of Lymphocyte Activation** — The Journal of Experimental Medicine (2000) 192, 176  [DOI](#)
19. ★  **Targeting Hypoxia-Inducible Factors for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients** — American Journal of Nephrology (2017) 145, 814  [DOI](#)
20. ★ **Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma** — New England Journal of Medicine (2011) 364, 443  [DOI](#)
21. ☆  **A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice** — Nature reviews. Immunology (2020) 20, 002  [DOI](#)
22. ★  **Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma** — New England Journal of Medicine (2018) 379, 919  [DOI](#)
23. ★  **The Use of Molecular Profiling to Predict Survival after Chemotherapy for Diffuse Large-B-Cell Lymphoma** — New England Journal of Medicine (2002) 347, 835  [DOI](#)
24. ☆ **Anthracyclines: Molecular Advances and Pharmacologic Developments in Antitumor Activity and Cardiotoxicity** — Pharmacological Reviews (2004) 56, 672  [DOI](#)
25. ★  **PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma** — New England Journal of Medicine (2014) 371, 520  [DOI](#)
26. ★  **Chimeric Antigen Receptor–Modified T Cells in Chronic Lymphoid Leukemia** — New England Journal of Medicine (2011) 365, 498  [DOI](#)
27. ★ **Acute Myeloid Leukemia** — New England Journal of Medicine (2015) 373, 311  [DOI](#)
28. ★  **Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade** — Proceedings of the National Academy of Sciences (2002) 99, 149  [DOI](#)
29. ★ **Immunogenic Cell Death in Cancer Therapy** — Annual Review of Immunology (2012) 30, 147  [DOI](#)
30. ★ **A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival** — Cancer (1975) 36, 040  [DOI](#)

CLUSTER 1 1616 articles dans le réseau**Mécanismes moléculaires de la mort cellulaire, de la résistance thérapeutique et de la dégradation protéique dans les cancers hématologiques et solides : du système ubiquitine-protéasome aux approches génomiques intégratives.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Mécanismes moléculaires de la mort cellulaire, de la résistance thérapeutique et de la dégradation protéique dans les cancers hématologiques et solides : du système ubiquitine-protéasome aux approches génomiques intégratives.

Ce cluster réunit des articles couvrant les fondements biologiques et méthodologiques de la recherche sur le myélome multiple et les mécanismes de résistance aux inhibiteurs du protéasome. Le socle conceptuel repose sur la description du système ubiquitine-protéasome comme voie majeure de dégradation protéique sélective dans les cellules eucaryotes [20], directement pertinent pour comprendre l'action du bortézomib et du carfilzomib. Les caractéristiques fondamentales du cancer, incluant la résistance à la mort cellulaire et la prolifération incontrôlée, ont été formalisées dans des cadres conceptuels successifs [8,3,21], fournissant le contexte biologique dans lequel s'inscrivent les mécanismes de résistance.

L'apoptose, cible principale des inhibiteurs du protéasome, est décrite depuis ses bases morphologiques [13] jusqu'à ses mécanismes moléculaires détaillés, notamment la cascade apoptotique initiée par le complexe Apaf-1/caspase-9 [29] et les voies de mort cellulaire programmée en général [16]. Le rôle de p53 comme gardien du cycle cellulaire constitue un nœud critique dans la réponse aux traitements [27]. La ferroptose, forme non-apoptotique de mort cellulaire fer-dépendante, émerge comme mécanisme alternatif potentiellement exploitable contre les cellules résistantes [11].

Sur le plan méthodologique, le cluster s'appuie sur des outils quantitatifs essentiels : la RT-qPCR par méthode $2^{-\Delta\Delta CT}$ [1], l'analyse différentielle d'expression par DESeq2 [2], l'enrichissement fonctionnel GSEA [4] et DAVID [7], la visualisation moléculaire par UCSF Chimera [5] et la prédiction structurale par AlphaFold [6]. Les portails génomiques cBioPortal [10,12] et la Cancer Cell Line Encyclopedia [22] permettent l'intégration des données multi-omiques. Les analyses de combinaisons médicamenteuses reposent sur la méthode dose-effet de Chou-Talalay [30].

Les voies de signalisation mTOR [23,28], les modifications épigénétiques de la chromatine [18], la transition épithélio-mésenchymateuse [26] et les vésicules extracellulaires [24] représentent des mécanismes impliqués dans la résistance et la progression tumorale. Le profilage transcriptomique des lymphomes [19] et la classification OMS [17] ancrent le cluster dans le contexte hémato-oncologique.

- [20] — Article séminale de Herskho et Ciechanover (1998) décrivant le système ubiquitine dans sa globalité ; il constitue le fondement biochimique direct de la compréhension des cibles des inhibiteurs du protéasome (bortézomib, carfilzomib).

- [3,8,21] — La trilogie Hanahan-Weinberg (2000, 2011, 2022) définit les propriétés fondamentales des cellules cancéreuses, dont l'évasion de l'apoptose et la dérégulation métabolique, cadre conceptuel indispensable pour comprendre pourquoi le blocage du protéasome est cytotoxique.

- [29] — Li et al. (1997) ont élucidé la formation du complexe Apaf-1/caspase-9, mécanisme apoptotique intrinsèque central dans la réponse cellulaire aux inhibiteurs du protéasome.

- [4] — L'outil GSEA de Subramanian et al. (2005) est la méthode de référence pour identifier les voies de signalisation dérégulées dans les études de résistance au bortézomib à partir de données transcriptomiques.

- [1] — Livak et Schmittgen (2001) ont fourni la méthode standard de quantification de l'expression génique, indispensable pour

valider expérimentalement les gènes candidats de résistance.

- **[6]** — AlphaFold (2021) a révolutionné la prédiction structurale des protéines, permettant de modéliser les mutations du protéasome ou des protéines ubiquitine-ligases impliquées dans la résistance.

- **[30]** — Chou et Talalay (1984) ont établi le cadre mathématique de l'analyse des combinaisons médicamenteuses, essentiel pour les protocoles associant inhibiteurs du protéasome et autres agents.

Le cluster révèle une évolution nette en trois phases :

Phase fondatrice (1972-2000) : Établissement des bases biologiques avec la description de l'apoptose [13], du système ubiquitine [20], de la cascade caspase [29], du rôle de p53 [27] et des hallmarks du cancer [8]. Ces travaux posent les fondements de la justification thérapeutique des inhibiteurs du protéasome.

Phase de maturation méthodologique et conceptuelle (2004-2014) : Explosion des outils bioinformatiques et génomiques — GSEA [4], DAVID [7], UCSF Chimera [5], DESeq2 [2], cBioPortal [10,12], CCLE [22] — couplée à l'actualisation des hallmarks [3], la découverte de la ferroptose [11] et l'approfondissement des voies mTOR [23]. Cette période correspond à l'essor des études mécanistiques de résistance au bortézomib.

Virage récent (2017-2022) : On observe un tournant vers l'intelligence artificielle structurale avec AlphaFold [6], la redéfinition des hallmarks incluant la reprogrammation épigénétique et l'évasion immunitaire [21], et l'approfondissement de mTOR [28]. L'immunothérapie par blocage des checkpoints [15] marque l'intégration de stratégies combinatoires avec les inhibiteurs du protéasome. Les vésicules extracellulaires [24] émergent comme vecteurs potentiels de résistance dans le microenvironnement tumoral.

Mécanismes de mort cellulaire concurrents : La relation entre apoptose classique [13,16,29] et ferroptose [11] dans le contexte de l'inhibition du protéasome reste insuffisamment clarifiée. Il n'est pas établi si la ferroptose constitue un mécanisme de secours ou un processus indépendant dans les cellules myélomateuses résistantes.

Signalisation mTOR et résistance : Bien que deux revues majeures [23,28] détaillent la voie mTOR, son rôle précis dans la résistance aux inhibiteurs du protéasome versus sa contribution générale à la survie tumorale demeure débattu, avec un manque d'études spécifiques au myélome dans les articles les plus cités.

Épigénétique et résistance acquise : Les modifications de la chromatine [18] et la transition épithélio-mésenchymateuse [26] sont décrites dans des contextes généraux, mais leur contribution spécifique à la résistance au bortézomib/carfilzomib dans le myélome multiple constitue une lacune notable du cluster.

Gap translationnel : Le cluster est dominé par des outils méthodologiques [1,2,4,5,6,7] et des concepts fondamentaux [3,8,20], mais il manque significativement d'articles spécifiquement dédiés aux essais cliniques sur les inhibiteurs du protéasome ou aux mécanismes de résistance cliniquement validés, suggérant un décalage entre recherche fondamentale et application clinique.

Immunothérapie et combinaisons : Le blocage des checkpoints immunitaires [15] est cité mais son articulation avec l'inhibition du protéasome — notamment les effets immunomodulateurs du bortézomib sur le microenvironnement médullaire — reste une zone grise nécessitant davantage d'investigations intégratives.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☆ **Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT Method** — Methods (2001)
178,147 [DOI](#)

2. ☆ **Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2** — Genome biology (2014) 96,645 [DOI](#)

3. ☆  **Hallmarks of Cancer: The Next Generation** — Cell (2011) 65,509 [DOI](#)
4. ★  **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](#)
5. ★ UCSF Chimera—A visualization system for exploratory research and analysis — Journal of Computational Chemistry (2004) 47,010 [DOI](#)
6. ☆  **Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold** — Nature (2021) 42,551 [DOI](#)
7. ☆ **Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources** — Nature Protocols (2008) 37,051 [DOI](#)
8. ☆  **The Hallmarks of Cancer** — Cell (2000) 28,360 [DOI](#)
9. ☆  **Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors** — Cell (2006) 26,259 [DOI](#)
10. ★  **The cBio Cancer Genomics Portal: An Open Platform for Exploring Multidimensional Cancer Genomics Data** — Cancer Discovery (2012) 18,077 [DOI](#)
11. ☆  **Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death** — Cell (2012) 17,152 [DOI](#)
12. ★  **Integrative Analysis of Complex Cancer Genomics and Clinical Profiles Using the cBioPortal** — Science Signaling (2013) 15,682 [DOI](#)
13. ☆  **Apoptosis: A Basic Biological Phenomenon with Wideranging Implications in Tissue Kinetics** — British Journal of Cancer (1972) 15,546 [DOI](#)
14. ☆  **The Hallmarks of Aging** — Cell (2013) 14,438 [DOI](#)
15. ☆  **The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy** — Nature reviews. Cancer (2012) 13,520 [DOI](#)
16. ★  **Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death** — Toxicologic Pathology (2007) 13,380 [DOI](#)
17. ★  **WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues** — Medical Entomology and Zoology (2017) 13,029
18. ☆ **Chromatin Modifications and Their Function** — Cell (2007) 10,659 [DOI](#)
19. ☆ **Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling** — Nature (2000) 9,895 [DOI](#)
20. ★ **THE UBIQUITIN SYSTEM** — Annual Review of Biochemistry (1998) 8,718 [DOI](#)
21. ★  **Hallmarks of Cancer: New Dimensions** — Cancer Discovery (2022) 8,516 [DOI](#)
22. ☆ **The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity** — Nature (2012) 8,383 [DOI](#)
23. ☆  **mTOR Signaling in Growth Control and Disease** — Cell (2012) 8,349 [DOI](#)
24. ☆  **Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles** — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2018) 8,067 [DOI](#)
25. ☆  **Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma** — Nature (2011) 8,042 [DOI](#)
26. ☆  **Molecular mechanisms of epithelial–mesenchymal transition** — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2014) 8,032 [DOI](#)
27. ☆  **p53, the Cellular Gatekeeper for Growth and Division** — Cell (1997) 7,669 [DOI](#)
28. ☆  **mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease** — Cell (2017) 7,230 [DOI](#)
29. ☆  **Cytochrome c and dATP-Dependent Formation of Apaf-1/Caspase-9 Complex Initiates an Apoptotic Protease Cascade** — Cell (1997) 7,221 [DOI](#)
30. ☆ **Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors** — Advances in Enzyme Regulation (1984) 7,128 [DOI](#)

CLUSTER 2 1191 articles dans le réseau**Mécanismes cellulaires de protéostasie, dégradation protéique et stress cellulaire : du système ubiquitine-protéasome à l'autophagie dans le cancer et les maladies dégénératives.**

Analyse du Cluster Bibliométrique

Mécanismes cellulaires de protéostasie, dégradation protéique et stress cellulaire : du système ubiquitine-protéasome à l'autophagie dans le cancer et les maladies dégénératives.

Ce cluster réunit des articles couvrant les voies fondamentales de contrôle de la qualité des protéines et leurs dérégulations dans le cancer et les maladies neurodégénératives. Le fil conducteur est le système de dégradation protéique, englobant le système ubiquitine-protéasome (UPS) et l'autophagie, deux voies interdépendantes dont le dysfonctionnement est au cœur de multiples pathologies.

Le contexte épidémiologique du cancer, incluant le myélome multiple, est solidement documenté par les séries annuelles de statistiques américaines [3-7,9,10] et les données mondiales GLOBOCAN [1], qui établissent le fardeau croissant des hémopathies malignes. Sur le plan mécanistique, la voie NF- κ B, régulée par phosphorylation et ubiquitination, constitue un axe central de survie cellulaire dans le myélome [22]. Le système ubiquitine-protéasome est également impliqué dans la régulation de p53 via MDM2, dont l'inhibition pharmacologique par de petites molécules restaure la fonction suppresseur de tumeur [23]. La régulation épigénétique [13] et les modifications post-traductionnelles comme l'acétylation des lysines [27] ajoutent des couches supplémentaires de contrôle protéique.

L'autophagie, mécanisme de dégradation complémentaire, est analysée sous l'angle de sa méthodologie de détection [17], de son rôle dans les maladies oculaires [8] et neuronales [20], et de la dégradation sélective des agrégats ubiquitinés via p62/SQSTM1 et LC3 [24]. La mitophagie médiée par Parkin illustre le lien entre ubiquitination et autophagie mitochondriale [29]. Les agrégats de protéines ubiquitinées, notamment TDP-43, sont caractéristiques des maladies neurodégénératives [16], et les oligomères amyloïdes partagent une structure commune suggérant un mécanisme pathogénique universel [26].

Le métabolisme cellulaire, notamment l'effet Warburg dans les cellules cancéreuses [11], la signalisation calcique [21], la réponse aux protéines mal repliées (UPR) dans le réticulum endoplasmique [18], et l'apoptose mitochondriale via BAX/BAK [30] complètent ce tableau intégré de stress cellulaire. Les approches génomiques, incluant le paysage mutationnel des cancers [12,14], le criblage CRISPR-Cas9 [19], et la communication intercellulaire par vésicules extracellulaires [15], fournissent les outils et cadres conceptuels modernes d'investigation.

- [22] Karin & Ben-Neriah (2000) : Article fondamental définissant le contrôle de NF- κ B par phosphorylation et ubiquitination, voie directement ciblée par les inhibiteurs du protéasome comme le bortézomib dans le myélome.
- [18] Walter & Ron (2011) : Revue de référence sur la réponse aux protéines mal repliées (UPR), mécanisme de stress du RE directement pertinent pour comprendre pourquoi les cellules myélomateuses, grandes productrices de protéines, sont sensibles à l'inhibition du protéasome.
- [24] Pankiv et al. (2007) : Démonstration que p62/SQSTM1 lie directement LC3 pour la dégradation autophagique des agrégats ubiquitinés, établissant le pont moléculaire entre UPS et autophagie, mécanisme clé de résistance aux inhibiteurs du protéasome.
- [23] Vassilev et al. (2004) : Preuve de concept de l'inhibition pharmacologique de l'interaction MDM2-p53, illustrant comment cibler la voie ubiquitine-dépendante de dégradation de p53 peut restaurer l'apoptose tumorale.
- [29] Narendra et al. (2008) : Découverte du recrutement sélectif de Parkin (ubiquitine ligase) aux mitochondries endommagées pour leur autophagie, paradigme de l'ubiquitination comme signal de dégradation autophagique sélective.
- [30] Wei et al. (2001) : Identification de BAX et BAK comme médiateurs essentiels de la dysfonction mitochondriale apoptotique, voie effectrice finale activée par les inhibiteurs du protéasome.

- **[17]** Klionsky et al. (2016) : Guidelines méthodologiques de référence internationale pour l'étude de l'autophagie, indispensables à l'évaluation rigoureuse de cette voie dans les mécanismes de résistance.

- **[14]** Vogelstein et al. (2013) : Cadre conceptuel des paysages génomiques du cancer, permettant de contextualiser les mutations affectant les voies UPS et autophagie dans les tumeurs.

Phase fondamentale (1995-2008) : Les travaux pionniers établissent les mécanismes moléculaires de base — signalisation calcique [21], régulation de NF- κ B par ubiquitination [22], rôle de TDP-43 ubiquitiné dans la neurodégénérescence [16], connexion p62-LC3-autophagie [24], mitophagie par Parkin [29], et apoptose mitochondriale [30]. L'inhibition pharmacologique de MDM2 ouvre la voie thérapeutique [23].

Phase génomique et intégrative (2009-2016) : L'avènement des technologies à haut débit transforme le domaine. L'acétylome révèle l'ampleur des modifications post-traductionnelles [27], les signatures mutationnelles sont cataloguées [12], les paysages génomiques des cancers sont cartographiés [14], et le criblage CRISPR à l'échelle du génome permet l'identification fonctionnelle systématique des gènes de résistance [19]. L'effet Warburg est reconceptualisé comme exigence métabolique de la prolifération [11].

Phase épidémiologique et translationnelle (2016-2023) : Les statistiques annuelles du cancer documentent l'évolution de l'incidence et de la survie, reflétant l'impact des inhibiteurs du protéasome sur le myélome [3-7,9,10]. L'accent se déplace vers les mécanismes de résistance impliquant l'autophagie compensatoire [8,17,20] et les vésicules extracellulaires comme vecteurs de communication tumorale [15].

Virage récent : On observe une convergence entre les voies UPS et autophagie comme mécanismes de résistance croisée, avec un intérêt croissant pour les approches de criblage fonctionnel [19] permettant d'identifier les vulnérabilités des cellules résistantes aux inhibiteurs du protéasome.

Autophagie : protectrice ou délétère ? L'autophagie est présentée à la fois comme mécanisme de survie tumorale (favorisant la résistance aux inhibiteurs du protéasome) et comme voie de mort cellulaire [8,17,24]. Cette dualité fonctionnelle reste insuffisamment résolue dans le contexte spécifique du myélome multiple, et les guidelines méthodologiques [17] soulignent les difficultés d'interprétation des flux autophagiques.

Hétérogénéité du cluster : La présence d'articles sur le vieillissement (gène Klotho) [2], la neurotransmission GABAergique [13], les traumatismes crâniens [20] et la signalisation calcique [21] suggère un regroupement par co-citation relativement lâche autour du concept d'ubiquitination/protéostasie, plutôt qu'un focus strict sur le myélome et les inhibiteurs du protéasome. Cette hétérogénéité constitue une limite interprétative du cluster.

Lacune translationnelle : Malgré la richesse des données mécanistiques sur les voies UPS [22], UPR [18] et autophagie [24,29], les articles les plus cités de ce cluster ne traitent pas directement des mécanismes de résistance clinique au bortézomib ou au carfilzomib. L'écart entre la biologie fondamentale de la protéostasie et les données cliniques de résistance dans le myélome multiple reste un gap majeur.

Interaction UPS-autophagie : Bien que p62/SQSTM1 établisse un lien moléculaire entre les deux systèmes [24] et que Parkin illustre l'ubiquitination comme signal autophagique [29], les mécanismes de compensation entre ces voies lors de l'inhibition pharmacologique du protéasome demeurent incomplètement caractérisés, notamment in vivo.

Biomarqueurs de résistance : Les approches génomiques [12,14,19] offrent des outils puissants, mais l'absence dans ce cluster d'études intégratives identifiant des biomarqueurs prédictifs de résistance aux inhibiteurs du protéasome dans le myélome constitue une lacune notable.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★  **Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2021) 110,232  [DOI](#)
2. ★ **Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing.** — PubMed (1997) 66,549  [DOI](#)
3. ★  **Cancer statistics, 2020** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2020) 21,267  [DOI](#)
4. ★  **Cancer statistics, 2019** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2019) 20,859  [DOI](#)
5. ★  **Cancer statistics, 2022** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2022) 17,944  [DOI](#)
6. ★  **Cancer Statistics, 2021** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2021) 17,254  [DOI](#)
7. ★  **Cancer statistics, 2018** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2018) 16,924  [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. ★  **Cancer statistics, 2016** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2016) 16,129  [DOI](#)
11. ★  **Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation** — Science (2009) 15,751  [DOI](#)
12. ★  **Signatures of mutational processes in human cancer** — Nature (2013) 10,003  [DOI](#)
13. ★  **Epigenetic Regulations of GABAergic Neurotransmission: Relevance for Neurological Disorders and Epigenetic Therapy** — Medical Epigenetics (2016) 8,955  [DOI](#)
14. ★  **Cancer Genome Landscapes** — Science (2013) 7,919  [DOI](#)
15. ★  **Extracellular vesicles: Exosomes, microvesicles, and friends** — The Journal of Cell Biology (2013) 7,913  [DOI](#)
16. ★ **Ubiquitinated TDP-43 in Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis** — Science (2006) 6,498  [DOI](#)
17. ★  **Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition)** — Autophagy (2016) 5,962  [DOI](#)
18. ★ **The Unfolded Protein Response: From Stress Pathway to Homeostatic Regulation** — Science (2011) 5,867  [DOI](#)
19. ★  **Genome-Scale CRISPR-Cas9 Knockout Screening in Human Cells** — Science (2013) 5,426  [DOI](#)
20. ★ **Induction of the Vitamin D Receptor Attenuates Autophagy Dysfunction-Mediated Cell Death Following Traumatic Brain Injury.** — PubMed (2017) 5,188  [DOI](#)
21. ★ **Control of inositol 1,4,5-trisphosphate-induced Ca²⁺ release by cytosolic Ca²⁺** — Biochemical Journal (1995) 5,130  [DOI](#)
22. ★ **Phosphorylation Meets Ubiquitination: The Control of NF-κB Activity** — Annual Review of Immunology (2000) 4,723  [DOI](#)
23. ★ **In Vivo Activation of the p53 Pathway by Small-Molecule Antagonists of MDM2** — Science (2004) 4,634  [DOI](#)
24. ★  **p62/SQSTM1 Binds Directly to Atg8/LC3 to Facilitate Degradation of Ubiquitinated Protein Aggregates by Autophagy** — Journal of Biological Chemistry (2007) 4,496  [DOI](#)
25. ★  **Tissue fractionation studies. 6. Intracellular distribution patterns of enzymes in rat-liver tissue** — Biochemical Journal (1955) 4,146  [DOI](#)
26. ★ **Common Structure of Soluble Amyloid Oligomers Implies Common Mechanism of Pathogenesis** — Science (2003) 4,032  [DOI](#)
27. ★ **Lysine Acetylation Targets Protein Complexes and Co-Regulates Major Cellular Functions** — Science (2009) 4,005  [DOI](#)
28. ★  **Activation of Vascular Endothelial Growth Factor Gene Transcription by Hypoxia-Inducible Factor 1** — Molecular and Cellular Biology (1996) 3,943  [DOI](#)
29. ★  **Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy** — The Journal of Cell Biology (2008) 3,920  [DOI](#)
30. ★  **Proapoptotic BAX and BAK: A Requisite Gateway to Mitochondrial Dysfunction and Death** — Science (2001) 3,919  [DOI](#)

Axe 2 — Biologie tumorale & microenvironnement

1,402 articles-sources · 12 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 1402 articles · 2 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

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

Cluster 0 (2,751 articles) — Ce cluster, bien que généré par une requête sur le myélome multiple et le microenvironnement médullaire, s'avère être un méga-cluster hétérogène dominé par les fondements de l'oncologie moderne et l'immuno-oncologie. Son unité repose sur l'intersection entre biologie tumorale, microenvironnement et immunosuppression. Le premier pilier est l'épidémiologie globale du cancer. **Oncologie générale et immuno-oncologie : épidémiologie du cancer, mécanismes biologiques du microenvironnement tumoral, et révolution des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.**

Cluster 1 (2,249 articles) — Ce cluster réunit des articles couvrant trois piliers interconnectés de la recherche oncologique moderne. Le premier pilier concerne les outils bioinformatiques et transcriptomiques qui sous-tendent l'analyse à haut débit des tumeurs hématologiques : les méthodes d'analyse d'expression différentielle RNA-seq (DESeq2, edgeR), les aligneurs (STAR), les approches d'enrichissement fonctionnel (GSEA), la technologie RNA-seq elle-même, et les pipelines d'intégration de données single-cell (Seurat, Harmony) constituent l'arsenal méthodologique dominant. Le profilage transcriptomique a permis l'identification de sous-types moléculaires distincts dans les lymphomes et s'inscrit dans le cadre nosologique de la classification OMS des hémopathies. **Biologie du cancer, microenvironnement tumoral et immunitaire, et outils transcriptomiques pour l'étude des hémopathies malignes et de l'immunothérapie.**

Cluster 1 (366 articles) — Ce front de recherche se caractérise par l'intégration de multiples approches méthodologiques : analyse des mécanismes de mort cellulaire programmée (pyroptose, ferroptose, nécroptose), étude du microenvironnement tumoral hypoxique, et développement de stratégies d'immunothérapie ciblée. Les chercheurs combinent la biologie moléculaire des voies de signalisation (mTOR, NF-κB, TGF-β) avec l'immunologie tumorale et l'analyse des interactions cellule-microenvironnement. Les résultats récents révèlent que la modulation thérapeutique de la mort cellulaire programmée peut surmonter l'immunosuppression tumorale et la résistance aux traitements. **Immunothérapie et mort cellulaire programmée en oncologie**

Cluster 2 (254 articles) — Ce front de recherche se concentre sur les approches méthodologiques combinant immunothérapies ciblées et thérapies cellulaires. Les méthodes dominantes incluent le développement d'anticorps monoclonaux anti-CD38 et anti-BCMA, les thérapies CAR-T ciblant des antigènes spécifiques du myélome, et l'analyse des interactions cellules tumorales-microenvironnement médullaire. Les résultats récents montrent l'efficacité clinique établie du daratumumab (anti-CD38) et l'émergence prometteuse des thérapies CAR-T anti-BCMA pour les myélomes réfractaires. **Immunothérapies ciblées en myélome multiple avancé**

Cluster 3 (117 articles) — Ce front de recherche se concentre sur l'ingénierie génétique des cellules T avec des récepteurs chimériques antigéniques (CAR) et le développement d'immunothérapies cellulaires adoptives. Les approches méthodologiques dominantes incluent la modification génétique de cellules T et NK, l'incorporation de domaines de costimulation, le ciblage de nouveaux antigènes tumoraux, et l'utilisation d'analyses omiques multidimensionnelles pour optimiser les thérapies. Les résultats récents clés révèlent des avancées significatives dans la gestion des toxicités associées aux CAR-T, le développement de CAR-NK comme alternative, et l'expansion vers les tumeurs solides par le ciblage du stroma tumoral (notamment via FAP). **Thérapies CAR-T Avancées et Immunothérapie Adaptative**

Cluster 4 (83 articles) — Ce front de recherche se concentre sur l'amélioration de la classification des néoplasies hématologiques et la compréhension de leurs mécanismes pathogéniques. Les approches méthodologiques dominantes intègrent des analyses multidisciplinaires combinant morphologie, immunophénotypage, génétique moléculaire et épigénétique pour affiner les critères diagnostiques. Les résultats récents incluent la publication de la 5ème édition de la classification OMS des tumeurs hématolymphoïdes et du Consensus International, qui intègrent de nouvelles entités et biomarqueurs.

Classification évolutive et pathogenèse des néoplasies lymphoïdes

6 micro-clusters complètent le panorama : Immunosuppression et échappement tumoral hématologique (81 articles), Thérapies NK dans les hémopathies malignes (44 articles), Single-Cell Immunotherapy Resistance in Cancer (26 articles), Cystatins dans la régulation immunitaire tumorale (2 articles), Dichloroacétate en Oncologie : Évaluation Critique Contemporaine (2 articles).



CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : La caractérisation approfondie des macrophages M2 et MDSC dans le microenvironnement médullaire du myélome date de 5-7 ans, mais leur rôle dans l'échappement aux thérapies CAR-T anti-BCMA et aux anticorps bispécifiques reste non caractérisé dans les cohortes cliniques actuelles.

Tension mécanistique non résolue : Le couplage IL-6/perte osseuse/progression tumorale est établi, mais l'impact des nouvelles thérapies immunologiques (daratumumab, CAR-T) sur ce triangle ostéo-immunitaire et ses conséquences sur la réponse à long terme demeurent inexplorés.

Signal faible émergent : L'émergence des exosomes comme vecteurs de communication tumorale suggère un mécanisme de conditionnement précoce du microenvironnement médullaire qui pourrait prédire la réponse aux immunothérapies avant même leur administration.



QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

Le profil exosomal circulant pré-thérapeutique peut-il prédire la réponse aux anticorps bispécifiques anti-BCMA en reflétant l'état de conditionnement immunosuppresseur du microenvironnement médullaire?

Justification — Les clusters documentent séparément le rôle des exosomes dans la communication tumorale et l'importance du microenvironnement immunosuppresseur pour la réponse thérapeutique, mais aucune étude ne les connecte comme biomarqueur prédictif. La caractérisation du cargo exosomal (miRNA, protéines immunosuppressives) avant traitement pourrait stratifier les patients selon leur probabilité de réponse.

Originalité — Cette approche propose la biopsie liquide exosomale comme miroir non-invasif du microenvironnement médullaire, contournant les limitations de la biopsie ostéomédullaire répétée et permettant un monitoring dynamique.

Méthode — Étude de cohorte prospective multicentrique : patients myélome réfractaire recevant teclistamab ou elranatamab (N=150), prélèvements plasmatiques pré-traitement et J30/J90, isolement exosomes par ultracentrifugation, caractérisation par protéomique (LC-MS/MS) et small RNA-seq, durée suivi 18 mois, critère principal : corrélation profil exosomal avec réponse IMWG et PFS.

Sur 67 articles du corpus mentionnant exosomes ou vésicules extracellulaires et 45 articles sur les anticorps bispécifiques dans le myélome, exactement 0 évalue le cargo exosomal comme biomarqueur prédictif de réponse aux immunothérapies.

Exosomes Biomarkers, Tumor Multiple Myeloma Tumor Microenvironment Antibodies, Bispecific Liquid Biopsy Treatment Outcome

CLUSTERS DÉTAILLÉS — 1402 ARTICLES SOURCES · 2 CLUSTERS

CLUSTER 0 2751 articles dans le réseau

Oncologie générale et immuno-oncologie : épidémiologie du cancer, mécanismes biologiques du microenvironnement tumoral, et révolution des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.

Analyse Bibliométrique du Cluster

Oncologie générale et immuno-oncologie : épidémiologie du cancer, mécanismes biologiques du microenvironnement tumoral, et révolution des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.

Ce cluster, bien que généré par une requête sur le myélome multiple et le microenvironnement médullaire, s'avère être un méga-cluster hétérogène dominé par les fondements de l'oncologie moderne et l'immuno-oncologie. Son unité repose sur l'intersection entre biologie tumorale, microenvironnement et immunosuppression.

Le premier pilier est l'**épidémiologie globale du cancer**. Les estimations successives du programme GLOBOCAN constituent un socle statistique majeur, documentant l'incidence et la mortalité mondiales pour 36 cancers [2,3,9], tandis que les rapports annuels de l'American Cancer Society fournissent les données américaines [8,10,11,14]. Ces travaux contextualisent l'ensemble de la recherche oncologique, y compris le myélome.

Le deuxième pilier concerne les **mécanismes biologiques fondamentaux** du cancer. La reprogrammation métabolique via l'effet Warburg illustre les adaptations cellulaires tumorales [15]. L'angiogenèse tumorale, conceptualisée dès 1971, a établi que la néovascularisation est essentielle à la croissance des tumeurs solides [19]. Les signatures mutationnelles identifiées par séquençage massif ont cartographié les paysages génomiques des cancers [20,29]. Le concept actualisé des « hallmarks of cancer » intègre désormais de nouvelles dimensions incluant l'immunosuppression et le microenvironnement [24]. Les cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse, multipotentes, participent directement au microenvironnement médullaire [7], et les cellules souches cancéreuses ont été identifiées prospectivement dans le cancer du sein [18]. La communication intercellulaire via les vésicules extracellulaires (exosomes) représente un mécanisme clé de remodelage du microenvironnement [22,30].

Le troisième pilier est la **révolution de l'immunothérapie**. La régulation immunitaire par les cellules T régulatrices Foxp3+ établit les bases de l'immunosuppression tumorale [26]. Le blocage des axes PD-1/PD-L1 et CTLA-4 a démontré une efficacité remarquable dans le mélanome [27], le cancer pulmonaire non à petites cellules [21,23,25], et d'autres tumeurs avancées [4,28]. La technologie CRISPR-Cas9, outil d'édition génomique, offre des perspectives pour la manipulation des cellules immunitaires [12]. Les toxicités associées, notamment rénales, constituent un enjeu clinique croissant [16].

- **[19]** Folkman (1971) : Article pionnier conceptualisant l'angiogenèse tumorale comme cible thérapeutique, fondement de la compréhension du microenvironnement vasculaire tumoral.

- **[7]** Pittenger et al. (1999) : Démonstration de la multipotence des cellules souches mésenchymateuses adultes de la moelle osseuse, directement pertinent pour la niche médullaire du myélome.

- **[24]** Hanahan (2022) : Mise à jour des hallmarks du cancer intégrant l'évasion immunitaire, la plasticité phénotypique et le microenvironnement tumoral comme dimensions fondamentales de la biologie cancéreuse.

- **[20,29]** Alexandrov et al. (2013) et Vogelstein et al. (2013) : Cartographie des paysages génomiques et des signatures mutationnelles, fondant la compréhension de l'évolution clonale dans tous les cancers.

- **[26]** Hori et al. (2003) : Identification de Foxp3 comme facteur transcriptionnel clé des cellules T régulatrices, base moléculaire de l'immunosuppression exploitée par les tumeurs.

- **[28]** Brahmer et al. (2012) : Premier essai clinique démontrant l'activité anti-tumorale de l'anti-PD-L1, inaugurant l'ère de l'immunothérapie par inhibiteurs de checkpoint.

- [22,30] Kalluri & LeBleu (2020) et Raposo & Stoorvogel (2013) : Articles de référence sur les vésicules extracellulaires comme médiateurs de la communication intercellulaire dans le microenvironnement tumoral.

L'évolution chronologique révèle trois vagues distinctes :

Phase conceptuelle (1971-2003) : Les fondements biologiques sont posés avec l'angiogenèse tumorale [19], la caractérisation des cellules souches mésenchymateuses médullaires [7], les cellules souches cancéreuses [18] et la régulation immunitaire par Foxp3 [26].

Phase génomique (2009-2013) : L'accent se déplace vers la compréhension moléculaire avec la reprogrammation métabolique [15], les paysages génomiques [29], les signatures mutationnelles [20] et l'édition génomique par CRISPR [12]. La communication intercellulaire par vésicules extracellulaires émerge [30].

Phase immuno-thérapeutique (2012-2024) : Un virage majeur s'opère avec les essais cliniques d'inhibiteurs de checkpoint : anti-PD-L1 [28], nivolumab dans le NSCLC squameux [25] et non-squameux [23], pembrolizumab en première ligne [21], et combinaisons nivolumab-ipilimumab dans le mélanome [27]. L'extension à d'autres tumeurs, dont le cancer du sein, est explorée [4]. Les données épidémiologiques sont régulièrement actualisées [2,3,8,9,10,11,14], reflétant le besoin constant de contextualisation. Les travaux les plus récents (2020-2024) intègrent les exosomes comme médiateurs du microenvironnement [22] et les nouvelles dimensions des hallmarks [24].

Hétérogénéité problématique du cluster : La présence d'articles manifestement hors sujet — santé reproductive chez les femmes âgées [1], sites archéologiques du Pléistocène au Sénégal [5], traitement du glioblastome par témozolomide [6], vaccin ARNm contre le SARS-CoV-2 [17], autophagie dans les maladies oculaires [13] — révèle un biais majeur de co-citation. Ces articles, massivement cités, créent des liens artificiels dans le réseau bibliométrique, compromettant la spécificité du cluster.

Absence frappante de la littérature spécifique au myélome : Malgré la requête centrée sur le myélome multiple, aucun des 30 articles les plus cités ne traite directement de cette hémopathie, de l'évolution clonale des plasmocytes, ni de l'immunosuppression spécifique au microenvironnement médullaire myélomateux. Cela suggère que le cluster capte un niveau de généralité trop élevé, où les articles fondamentaux d'oncologie générale éclipsent la littérature spécialisée.

Transposabilité des données d'immunothérapie : Les essais pivots concernent les tumeurs solides (poumon [21,23,25], mélanome [27]), alors que l'efficacité des inhibiteurs de checkpoint dans le myélome reste limitée et controversée, créant un écart entre les promesses générales et l'applicabilité spécifique.

Toxicités et limites : Les effets indésirables rénaux des inhibiteurs de checkpoint sont documentés [16], mais les toxicités spécifiques chez les patients hématologiques, souvent fragiles sur le plan rénal (chaînes légères, amylose), restent insuffisamment caractérisées dans ce corpus.

Lacune sur la communication moelle-plasmocyte : Bien que les exosomes [22,30] et les cellules souches mésenchymateuses [7] soient représentés, leur rôle spécifique dans la niche myélomateuse (interactions ostéoclastes-ostéoblastes, sécrétion cytokinique, immunosuppression locale) n'est pas couvert par ces articles généralistes.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★ Yaşlı Kadınlarda Üreme Sağlığı — DergiPark (Istanbul University) 169,600
2. ★ Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries — CAA Cancer Journal for Clinicians (2021) 110,232 DOI
3. ★ 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
4. ★ PD-1 and PD-L1 Immune Checkpoint Blockade to Treat Breast Cancer — Breast Care (2016) 30,895 DOI
5. ★ Two new Later Stone Age sites from the Final Pleistocene in the Falémé Valley, eastern Senegal — ENLIGHTEN (Jurnal Bimbingan dan Konseling Islam) (2024) 23,798 DOI
6. ★ Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma — New England Journal of Medicine (2005) 21,187 DOI
7. ★ Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells — Science (1999) 20,960 DOI
8. ★ Cancer statistics, 2019 — CAA Cancer Journal for Clinicians (2019) 20,859 DOI

9. ★  **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](#)
10. ★  **Cancer statistics, 2022** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2022) 17,944  [DOI](#)
11. ★  **Cancer Statistics, 2021** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2021) 17,254  [DOI](#)
12. ★  **A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity** — Science (2012) 16,881  [DOI](#)
13. ★  **Repertoires of Autophagy in the Pathogenesis of Ocular Diseases** — Cellular Physiology and Biochemistry (2015) 16,333  [DOI](#)
14. ★  **Cancer statistics, 2023** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2023) 16,216  [DOI](#)
15. ★  **Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation** — Science (2009) 15,751  [DOI](#)
16. ★  **Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review** — American Journal of Nephrology (2017) 15,272  [DOI](#)
17. ★  **Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine** — New England Journal of Medicine (2020) 10,493  [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. ★  **Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer** — New England Journal of Medicine (2016) 9,886  [DOI](#)
22. ★  **The biology function and biomedical applications of exosomes** — Science (2020) 9,792  [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. ★  **Extracellular vesicles: Exosomes, microvesicles, and friends** — The Journal of Cell Biology (2013) 7,913  [DOI](#)

CLUSTER 1 2249 articles dans le réseau**Biologie du cancer, microenvironnement tumoral et immunitaire, et outils transcriptomiques pour l'étude des hémopathies malignes et de l'immunothérapie.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Biologie du cancer, microenvironnement tumoral et immunitaire, et outils transcriptomiques pour l'étude des hémopathies malignes et de l'immunothérapie.

Ce cluster réunit des articles couvrant trois piliers interconnectés de la recherche oncologique moderne. Le premier pilier concerne les **outils bioinformatiques et transcriptomiques** qui sous-tendent l'analyse à haut débit des tumeurs hématologiques : les méthodes d'analyse d'expression différentielle RNA-seq (DESeq2 [1], edgeR [5]), les aligneurs (STAR [4]), les approches d'enrichissement fonctionnel (GSEA [3]), la technologie RNA-seq elle-même [18], et les pipelines d'intégration de données single-cell (Seurat [12,16], Harmony [28]) constituent l'arsenal méthodologique dominant. Le profilage transcriptomique a permis l'identification de sous-types moléculaires distincts dans les lymphomes [26] et s'inscrit dans le cadre nosologique de la classification OMS des hémopathies [20].

Le deuxième pilier est la **biologie fondamentale du cancer**, structurée autour des concepts fondateurs des hallmarks tumoraux [2,7], incluant le métabolisme de Warburg [19], l'angiogenèse [30], la transition épithélio-mésenchymateuse [27] et le rôle de l'inflammation chronique comme promoteur tumoral [14,23,25]. La communication intercellulaire via les exosomes et vésicules extracellulaires émerge comme mécanisme clé d'échange génétique dans le microenvironnement [21,24].

Le troisième pilier porte sur l'**immunologie tumorale et l'immunothérapie**. La compréhension du rôle des cellules dendritiques [15] et de la régulation des points de contrôle immunitaires [17] a conduit aux essais cliniques démontrant l'efficacité de l'anti-CTLA-4 (ipilimumab) [13] et de l'anti-PD-1 [22,29]. La biologie des microARN intervient comme régulateur transversal de ces processus [6]. Enfin, les cellules souches pluripotentes induites [8,9] et les cellules stromales mésenchymateuses [10] offrent des modèles pour l'étude du microenvironnement médullaire, tandis que la technologie des anticorps monoclonaux [11] reste fondatrice pour les approches thérapeutiques ciblées.

- [2,7] — Les deux articles de Hanahan et Weinberg définissent le cadre conceptuel des propriétés fondamentales du cancer, référence universelle structurant toute la recherche oncologique du cluster.
- [1] — DESeq2 est l'outil statistique de référence pour l'analyse d'expression différentielle RNA-seq, indispensable à la caractérisation moléculaire des hémopathies malignes et du microenvironnement.
- [17] — La revue de Pardoll sur le blocage des checkpoints immunitaires constitue le socle théorique reliant immunosuppression tumorale et stratégies d'immunothérapie, centrales dans le myélome.
- [12,16] — Les travaux de Satija et collaborateurs sur l'intégration single-cell (Seurat) ont révolutionné la dissection cellulaire du microenvironnement médullaire à résolution unicellulaire.
- [14,25] — Les articles de Coussens & Werb et Grivennikov et al. établissent le lien mécanistique entre inflammation chronique, immunosuppression et progression tumorale, pertinent pour l'évolution clonale dans le myélome.
- [10] — Les critères de Dominici pour les cellules stromales mésenchymateuses sont essentiels pour l'étude standardisée du microenvironnement médullaire, niche des plasmocytes tumoraux.
- [21] — L'article de Valadi et al. a fondé le champ de la communication exosomale intercellulaire, mécanisme clé d'interaction entre plasmocytes malins et stroma médullaire.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes. La **phase conceptuelle (1956-2002)** établit les fondations biologiques : métabolisme tumoral [19], anticorps monoclonaux [11], hallmarks du cancer [7], inflammation et cancer [14], immunobiologie dendritique [15].

La **phase de maturation moléculaire (2004-2012)** voit l'essor des microARN [6], des cellules souches induites [8,9], de la standardisation des cellules stromales [10], des outils transcriptomiques [5,18,4,1], de la communication exosomale [21], et surtout l'irruption de l'immunothérapie clinique avec l'ipilimumab [13] et l'anti-PD-1 [22], accompagnée de la conceptualisation des

checkpoints [17].

Le **virage récent (2015-2019)** est marqué par la révolution single-cell [12,16,28], permettant de disséquer le microenvironnement médullaire à l'échelle unicellulaire, la standardisation des vésicules extracellulaires [24], la médecine de précision immunitaire basée sur le statut MMR [29], et la mise à jour des hallmarks [2]. Ce virage reflète un passage d'approches « bulk » vers une caractérisation cellule par cellule de l'hétérogénéité tumorale et immunitaire.

Hétérogénéité méthodologique : La coexistence de DESeq2 [1] et edgeR [5] pour l'analyse différentielle soulève des questions de reproductibilité, ces outils pouvant produire des résultats discordants sur les mêmes jeux de données, sans consensus sur leur supériorité respective.

Transposition clinique de l'immunothérapie : Bien que les checkpoints immunitaires montrent une efficacité dans les tumeurs solides [13,22,29], leur application au myélome multiple reste limitée et décevante, constituant un gap majeur entre les concepts du cluster et la pathologie cible de la recherche. La relation entre expression de PD-L1 et réponse thérapeutique reste débattue [22].

Microenvironnement vs. évolution clonale : Le cluster juxtapose des articles sur le microenvironnement stromal [10] et les outils de dissection clonale [12,16,28], mais le mécanisme précis par lequel le microenvironnement médullaire pilote l'évolution clonale des plasmocytes malins et l'immunosuppression associée demeure insuffisamment intégré, représentant une lacune conceptuelle.

Vésicules extracellulaires : Malgré la standardisation MISEV2018 [24], la caractérisation fonctionnelle des exosomes [21] dans le myélome reste fragmentée, avec des difficultés persistantes de distinction entre sous-types vésiculaires et de validation de leur rôle pathogénique in vivo.

Modèles cellulaires : L'applicabilité des iPSC [8,9] et des MSC [10] comme modèles du microenvironnement myélomateux reste à valider, ces systèmes ne recapitulant qu'imparfaitement la complexité de la niche médullaire pathologique.

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. ★ **edgeR: a Bioconductor package for differential expression analysis of digital gene expression data** — Bioinformatics (2009) 43,571 [DOI](#)
6. ☆ **MicroRNAs** — Cell (2004) 34,632 [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. ☆ **Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors** — Cell (2007) 19,999 [DOI](#)
10. ☆ **Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement** — Cytotherapy (2006) 17,479 [DOI](#)
11. ☆ **Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity** — Nature (1975) 17,091 [DOI](#)
12. ☆ **Comprehensive Integration of Single-Cell Data** — Cell (2019) 16,262 [DOI](#)
13. ★ **Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma** — New England Journal of Medicine (2010) 15,003 [DOI](#)
14. ☆ **Inflammation and cancer** — Nature (2002) 14,979 [DOI](#)
15. ☆ **Dendritic cells and the control of immunity** — Nature (1998) 14,269 [DOI](#)
16. ☆ **Integrating single-cell transcriptomic data across different conditions, technologies, and species** — Nature Biotechnology (2018) 14,266 [DOI](#)
17. ☆ **The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy** — Nature reviews. Cancer (2012) 13,520 [DOI](#)
18. ☆ **RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics** — Nature Reviews Genetics (2008) 13,191 [DOI](#)
19. ★ **On the Origin of Cancer Cells** — Science (1956) 13,120 [DOI](#)
20. ★ **WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues** — Medical Entomology and Zoology (2017) 13,029
21. ☆ **Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells** — Nature Cell Biology (2007) 12,655 [DOI](#)
22. ★ **Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer** — New England Journal of Medicine (2012) 12,498 [DOI](#)
23. ☆ **Cancer-related inflammation** — Nature (2008) 11,147 [DOI](#)

24. ★  **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](#)
25. ☆  **Immunity, Inflammation, and Cancer** — Cell (2010) 10,539  [DOI](#)
26. ☆ **Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling** — Nature (2000) 9,895  [DOI](#)
27. ☆  **Epithelial-Mesenchymal Transitions in Development and Disease** — Cell (2009) 9,864  [DOI](#)
28. ☆  **Fast, sensitive and accurate integration of single-cell data with Harmony** — Nature Methods (2019) 9,756  [DOI](#)
29. ★  **PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency** — New England Journal of Medicine (2015) 9,284  [DOI](#)
30. ☆ **Angiogenesis in cancer and other diseases** — Nature (2000) 8,963  [DOI](#)

Axe 3 — CAR-T & immunothérapies combinées

999 articles-sources · 8 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 999 articles · 3 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « CAR-T & immunothérapies combinées ». Les clusters révèlent 8 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (2,728 articles) — Ce cluster réunit des travaux couvrant l'ensemble du spectre de l'immuno-oncologie moderne, depuis l'épidémiologie globale du cancer jusqu'aux thérapies immunologiques les plus récentes. Le cadre épidémiologique est posé par les estimations successives de GLOBOCAN et de l'American Cancer Society, qui documentent l'ampleur mondiale du fardeau cancéreux et les tendances temporelles d'incidence et de mortalité [1,2,4-7,9,10,24]. Sur le plan biologique fondamental, la compréhension de l'évasion immunitaire tumorale constitue le socle conceptuel du cluster. **Phase fondamentale (2000-2009)**

Cluster 1 (2,095 articles) — Ce cluster réunit des travaux fondateurs qui couvrent l'ensemble du spectre allant de la biologie tumorale fondamentale aux applications thérapeutiques immunologiques avancées. Le socle conceptuel repose sur la caractérisation des propriétés essentielles des cancers, notamment l'évasion immunitaire identifiée comme un hallmark émergent, et sur la compréhension du cycle cancer-immunité décrivant les étapes nécessaires à une réponse antitumorale efficace. Le concept d'immunoédition, décrivant la transition de l'immunosurveillance vers l'échappement tumoral, constitue un paradigme central. **Rajkumar et al. (2014) : Critères diagnostiques IMWG actualisés du myélome multiple, seul article directement centré sur le myélome, ancrant le cluster dans cette pathologie cible. -**

Cluster 1 (279 articles) — Ce front de recherche se concentre sur les approches méthodologiques combinant la caractérisation immunogénomique des cellules suppressives, l'analyse des mécanismes d'échappement immunitaire, et l'évaluation comparative des nouvelles immunothérapies. Les chercheurs utilisent principalement des technologies de séquençage de nouvelle génération, l'hybridation in situ par fluorescence, et la caractérisation phénotypique des populations cellulaires suppressives pour optimiser les stratégies thérapeutiques. Les résultats récents révèlent l'efficacité prometteuse des anticorps bispécifiques et des thérapies CAR-T ciblant BCMA dans les myélomes triple-réfractaires, avec des profils de sécurité favorables.

Immunothérapie avancée dans le myélome multiple réfractaire

Cluster 2 (255 articles) — Ce front de recherche se concentre sur les approches méthodologiques suivantes : essais cliniques de phase 2 évaluant l'efficacité d'anticorps bispécifiques ciblant GPRC5D (talquetamab, elranatamab) et BCMA (teclistamab) ; études de résistance et d'échappement antigénique après thérapies BCMA ; analyses rétrospectives en conditions réelles ; et développement de consensus d'experts pour la gestion des infections. Les résultats récents montrent que le ciblage de GPRC5D offre une alternative efficace après échec des thérapies BCMA, avec des taux de réponse substantiels chez les patients lourdement prétraités. Les CAR-T anti-BCMA comme ciltacabtagene autexem (cilta-cel) restent efficaces même après exposition à d'autres agents anti-BCMA. **Anticorps Bispécifiques et CAR-T Post-BCMA**

Cluster 2 (177 articles) — Ce cluster présente une incohérence thématique manifeste qui suggère un artéfact de co-citation plutôt qu'un regroupement conceptuel homogène. Néanmoins, plusieurs sous-ensembles thématiques peuvent être identifiés. Un premier noyau concerne l'immunothérapie anticancéreuse, couvrant les inhibiteurs de checkpoints immunitaires, le rôle des néo-antigènes dans la reconnaissance tumorale, et les cellules CAR-T, incluant les mécanismes d'échappement antigénique et les systèmes de sécurité comme le suicide cellulaire inductible iCasp9. --- ## 2. SYNTHÈSE Ce cluster présente une

Cluster 3 (161 articles) — Ce front de recherche se concentre sur l'ingénierie cellulaire pour l'immunothérapie, particulièrement les thérapies CAR-T et CAR-NK. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'ingénierie de récepteurs chimériques, l'optimisation des cellules Natural Killer, et le développement d'anticorps thérapeutiques combinés. Les chercheurs explorent également l'intégration des immunités innée et adaptative pour améliorer l'efficacité thérapeutique. **CAR-T et immunothérapies cellulaires anticancéreuses**

2 micro-clusters complètent le panorama : Immunothérapies BCMA-ciblées contre le myélome multiple (86 articles), Stratégies Thérapeutiques pour Myélome Multiple Réfractaire (2 articles).



CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Les mécanismes d'échappement antigénique post-CAR-T anti-BCMA sont caractérisés depuis 2-3 ans, mais les stratégies de séquençage optimal avec les CAR-T anti-GPRC5D ou les combinaisons simultanées bi-cibles restent empiriques sans base rationnelle mécanistique.

Tension mécanistique non résolue : L'hypogammaglobulinémie universelle et prolongée chez les répondeurs aux thérapies anti-BCMA crée un paradoxe entre efficacité antitumorale et immunodéficience iatrogène - le seuil optimal de profondeur de déplétion B pour maximiser le ratio bénéfice/risque infectieux n'est pas défini.

Signal faible émergent : L'application émergente des CAR-T aux maladies auto-immunes suggère des mécanismes de tolérance immunitaire restaurée qui pourraient être exploités pour réduire les toxicités auto-inflammatoires (CRS, ICANS) dans le contexte oncologique.



QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

Une stratégie de CAR-T anti-BCMA à dose réduite suivie d'un boost par anticorps bispécifique anti-GPRC5D peut-elle maintenir l'efficacité antitumorale tout en préservant une immunocompétence humorale résiduelle suffisante pour réduire les complications infectieuses graves?

Justification — Les clusters documentent l'efficacité des deux cibles (BCMA, GPRC5D) et l'hypogammaglobulinémie comme complication majeure, mais aucun essai n'explore la modulation de l'intensité CAR-T combinée au ciblage séquentiel alternatif. Cette approche pourrait dissocier déplétion tumorale profonde et ablation B complète.

Originalité — Ce design introduit le concept de 'dose-sparing CAR-T' optimisé par complémentation bispécifique, inversant le paradigme actuel de maximisation de dose vers une stratégie de préservation immunitaire ciblée.

Méthode — Essai clinique de phase I/II randomisé : patients myélome R/R post-2 lignes (N=60), bras A : cilta-cel dose standard, bras B : cilta-cel dose réduite (50%) + talquetamab J60 si MRD+, durée 24 mois, mesures : taux IgG, infections grade ≥ 3 , MRD par NGS 10^{-5} , ORR, PFS.

Sur 52 articles du corpus sur les CAR-T anti-BCMA et 28 sur les anticorps bispécifiques anti-GPRC5D, exactement 0 évalue une stratégie de réduction de dose CAR-T compensée par ciblage antigénique alternatif séquentiel.

Receptors, Chimeric Antigen B-Cell Maturation Antigen Immunoglobulins Infection Drug Therapy, Combination Multiple Myeloma Dose-Response Relationship, Drug

CLUSTERS DÉTAILLÉS — 999 ARTICLES SOURCES · 3 CLUSTERS

CLUSTER 0 2728 articles dans le réseau**Immuno-oncologie : des mécanismes fondamentaux de l'évasion immunitaire tumorale aux thérapies ciblées (inhibiteurs de checkpoint, cellules CAR-T, anticorps monoclonaux et conjugués) à travers l'ensemble des cancers.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Immuno-oncologie : des mécanismes fondamentaux de l'évasion immunitaire tumorale aux thérapies ciblées (inhibiteurs de checkpoint, cellules CAR-T, anticorps monoclonaux et conjugués) à travers l'ensemble des cancers.

Ce cluster réunit des travaux couvrant l'ensemble du spectre de l'immuno-oncologie moderne, depuis l'épidémiologie globale du cancer jusqu'aux thérapies immunologiques les plus récentes. Le cadre épidémiologique est posé par les estimations successives de GLOBOCAN et de l'American Cancer Society, qui documentent l'ampleur mondiale du fardeau cancéreux et les tendances temporelles d'incidence et de mortalité [1,2,4-7,9,10,24].

Sur le plan biologique fondamental, la compréhension de l'évasion immunitaire tumorale constitue le socle conceptuel du cluster. Le concept d'immunoediting, décrivant comment le système immunitaire sélectionne des variants tumoraux résistants, a été formalisé de manière intégrative [16]. Le rôle central de l'axe PD-1/PD-L1 dans la tolérance immunitaire et l'échappement tumoral a été élucidé par des travaux pionniers identifiant PD-L1 comme ligand inhibiteur [20], démontrant son exploitation directe par les cellules tumorales [30], et caractérisant ses fonctions dans la régulation de l'activation lymphocytaire [19]. Le microenvironnement tumoral, en sculptant activement la progression cancéreuse, ajoute une couche de complexité à ces mécanismes [29]. La charge mutationnelle tumorale a été identifiée comme déterminant génomique de la réponse aux anti-PD-1 [14], s'appuyant sur le catalogage systématique des signatures mutationnelles [13].

Les applications thérapeutiques représentent le cœur translationnel du cluster. Le blocage de PD-1/PD-L1 a montré une efficacité dans le cancer du sein [3], le lymphome de Hodgkin [25] et le carcinome hépatocellulaire en combinaison avec le bevacizumab [15]. Les thérapies cellulaires CAR-T ciblant CD19 ont démontré des réponses remarquables dans la leucémie lymphoïde chronique [26] et la leucémie aiguë lymphoblastique [27]. L'immunothérapie cellulaire par sipuleucel-T a prolongé la survie dans le cancer de la prostate résistant à la castration [18]. Les anticorps monoclonaux, notamment le rituximab en association avec CHOP [17] et le conjugué anticorps-médicament T-DM1 [23], ont transformé le traitement des lymphomes et du cancer du sein HER2+. L'alloréactivité des cellules NK du donneur a ouvert des perspectives dans les greffes hématopoïétiques [28]. Enfin, des technologies habilitantes comme la technologie du phage display [22], CRISPR-Cas9 [8] et le reprogrammage métabolique (effet Warburg) [11] soutiennent l'innovation en ingénierie d'anticorps et en édition génomique appliquée à l'immunothérapie.

- [16] Schreiber et al. (2011) : Article de synthèse séminal formalisant le concept d'immunoediting (élimination, équilibre, échappement), cadre théorique unificateur de toute l'immuno-oncologie moderne.

- [20] Freeman et al. (2000) : Découverte fondatrice identifiant PD-L1 comme ligand de PD-1 et démontrant son rôle inhibiteur sur l'activation lymphocytaire, ouvrant la voie à toutes les thérapies anti-PD-1/PD-L1.

- [30] Iwai et al. (2002) : Première démonstration que les cellules tumorales exploitent PD-L1 pour échapper au système immunitaire et que le blocage de cette interaction restaure l'immunité antitumorale — preuve de concept préclinique directe.

- [26] Porter et al. (2011) : Premier rapport clinique de rémission complète d'une leucémie lymphoïde chronique par cellules CAR-T anti-CD19, inaugurant l'ère des thérapies cellulaires adoptives génétiquement modifiées.

- [27] Grupp et al. (2013) : Extension des CAR-T anti-CD19 à la leucémie aiguë lymphoblastique pédiatrique avec des rémissions complètes spectaculaires, confirmant le potentiel transformationnel de cette approche.

- [14] Rizvi et al. (2015) : Démonstration que la charge mutationnelle tumorale détermine la sensibilité au blocage de PD-1, établissant un biomarqueur prédictif majeur et reliant génomique tumorale et immunothérapie.

- [8] Jinek et al. (2012) : Description du système CRISPR-Cas9 comme endonucléase programmable, technologie habilitante devenue indispensable pour l'ingénierie des cellules CAR-T et la recherche en immuno-oncologie.

- [17] Coiffier et al. (2002) : Essai pivot R-CHOP démontrant le bénéfice de survie de l'ajout du rituximab à la chimiothérapie dans les lymphomes diffus à grandes cellules B, paradigme fondateur de l'immunothérapie par anticorps monoclonaux en hématologie.

L'évolution chronologique du cluster révèle trois phases distinctes :

Phase fondamentale (2000-2009) : Élaboration des mécanismes moléculaires de l'évasion immunitaire avec la découverte de l'axe PD-1/PD-L1 [19,20,30], la caractérisation du métabolisme tumoral [11] et les premières preuves cliniques d'immunothérapies (rituximab [17], alloréactivité NK [28]).

Phase translationnelle (2010-2015) : Explosion des applications cliniques avec le sipuleucel-T [18], les CAR-T anti-CD19 [26,27], la validation des anti-PD-1 dans le lymphome de Hodgkin [25], et l'identification de biomarqueurs prédictifs comme la charge mutationnelle [14] et les signatures mutationnelles [13]. Le développement de CRISPR-Cas9 [8] et des conjugués anticorps-médicament (T-DM1) [23] illustre la diversification technologique.

Phase de maturation et combinaison (2016-2023) : Virage marqué vers les stratégies combinatoires, illustré par l'association atézolizumab-bevacizumab dans le carcinome hépatocellulaire [15], et vers l'élargissement des indications des inhibiteurs de checkpoint au cancer du sein [3]. Les mises à jour épidémiologiques successives [1,4-7,9] documentent l'impact progressif de ces nouvelles thérapies sur la mortalité cancéreuse. La pandémie de COVID-19 a introduit des préoccupations immunologiques transversales chez les patients immunodéprimés [21].

Le **virage récent** est clairement orienté vers les thérapies combinatoires, les anticorps bispécifiques (thème de recherche du cluster mais peu représenté dans le top 30), et l'optimisation des CAR-T au-delà de CD19 (vers BCMA notamment).

Biomarqueurs prédictifs insuffisants : Si la charge mutationnelle est corrélée à la réponse anti-PD-1 dans le cancer pulmonaire [14], sa généralisation à d'autres types tumoraux reste débattue. L'expression de PD-L1 comme biomarqueur est imparfaite, car les mécanismes d'évasion sont multifactoriels [19,30,16].

Toxicités immuno-médiées : Les effets indésirables rénaux des inhibiteurs de checkpoint restent insuffisamment caractérisés, comme le souligne la revue narrative de Wanchoo et al. [12], révélant un gap important entre l'adoption clinique massive et la compréhension des toxicités d'organe.

Lacune sur le myélome multiple et les cibles BCMA : De façon frappante, bien que la requête de recherche porte sur le myélome multiple, les CAR-T anti-BCMA et les anticorps bispécifiques, aucun des 30 articles les plus cités ne traite spécifiquement de ces sujets. Les textes fondateurs du cluster concernent essentiellement les tumeurs solides et les hémopathies lymphoïdes B (CD19). Cela suggère que le champ du myélome est structurellement dépendant des avancées conceptuelles et technologiques réalisées dans d'autres pathologies [26,27,17], sans avoir encore produit de publications atteignant le même niveau de citation.

Hétérogénéité du microenvironnement : Le rôle du microenvironnement tumoral dans la modulation des réponses immunothérapeutiques est reconnu [29], mais les mécanismes spécifiques au microenvironnement médullaire du myélome restent un gap majeur dans ce cluster.

Résistances aux thérapies cellulaires : Les mécanismes de rechute post-CAR-T (perte d'antigène, épuisement des cellules T) sont implicitement soulevés par les essais pionniers [26,27] mais ne font pas l'objet d'articles fondateurs dans ce top 30, indiquant un champ encore en construction.

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. ★  **Cancer statistics, 2022** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2022) 17,944 [DOI](#)
6. ★  **Cancer Statistics, 2021** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2021) 17,254 [DOI](#)
7. ★  **Cancer statistics, 2018** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2018) 16,924 [DOI](#)
8. ★  **A Programmable Dual-RNA–Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity** — Science (2012) 16,881 [DOI](#)
9. ★  **Cancer statistics, 2023** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2023) 16,216 [DOI](#)
10. ★  **Cancer statistics, 2016** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2016) 16,129 [DOI](#)
11. ★  **Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation** — Science (2009) 15,751 [DOI](#)
12. ★  **Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review** — American Journal of Nephrology (2017) 15,272 [DOI](#)
13. ★  **Signatures of mutational processes in human cancer** — Nature (2013) 10,003 [DOI](#)
14. ★  **Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non–small cell lung cancer** — Science (2015) 7,847 [DOI](#)
15. ★  **Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma** — New England Journal of Medicine (2020) 6,856 [DOI](#)
16. ★ **Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion** — Science (2011) 6,262 [DOI](#)
17. ★  **CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma** — New England Journal of Medicine (2002) 5,503 [DOI](#)
18. ★  **Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer** — New England Journal of Medicine (2010) 5,439 [DOI](#)
19. ★  **PD-1 and Its Ligands in Tolerance and Immunity** — Annual Review of Immunology (2008) 5,261 [DOI](#)
20. ★  **Engagement of the Pd-1 Immunoinhibitory Receptor by a Novel B7 Family Member Leads to Negative Regulation of Lymphocyte Activation** — The Journal of Experimental Medicine (2000) 5,176 [DOI](#)
21. ★  **Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019** — Journal of Clinical Investigation (2020) 5,042 [DOI](#)
22. ★ **Filamentous Fusion Phage: Novel Expression Vectors That Display Cloned Antigens on the Virion Surface** — Science (1985) 4,053 [DOI](#)
23. ★  **Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer** — New England Journal of Medicine (2012) 3,701 [DOI](#)
24. ★  **Ovarian cancer statistics, 2018** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2018) 3,671 [DOI](#)
25. ★  **PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma** — New England Journal of Medicine (2014) 3,520 [DOI](#)
26. ★  **Chimeric Antigen Receptor–Modified T Cells in Chronic Lymphoid Leukemia** — New England Journal of Medicine (2011) 3,498 [DOI](#)
27. ★  **Chimeric Antigen Receptor–Modified T Cells for Acute Lymphoid Leukemia** — New England Journal of Medicine (2013) 3,447 [DOI](#)
28. ★ **Effectiveness of Donor Natural Killer Cell Alloreactivity in Mismatched Hematopoietic Transplants** — Science (2002) 3,353 [DOI](#)
29. ★  **The Tumor Microenvironment Innately Modulates Cancer Progression** — Cancer Research (2019) 3,344 [DOI](#)
30. ★  **Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade** — Proceedings of the National Academy of Sciences (2002) 3,149 [DOI](#)

CLUSTER 1 2095 articles dans le réseau**Fondements biologiques et immunologiques de l'immunothérapie anticancéreuse : des mécanismes d'échappement tumoral aux thérapies cellulaires et par anticorps, avec applications en hématologie et myélome multiple.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Fondements biologiques et immunologiques de l'immunothérapie anticancéreuse : des mécanismes d'échappement tumoral aux thérapies cellulaires et par anticorps, avec applications en hématologie et myélome multiple.

Ce cluster réunit des travaux fondateurs qui couvrent l'ensemble du spectre allant de la biologie tumorale fondamentale aux applications thérapeutiques immunologiques avancées. Le socle conceptuel repose sur la caractérisation des propriétés essentielles des cancers, notamment l'évasion immunitaire identifiée comme un hallmark émergent [1], et sur la compréhension du cycle cancer-immunité décrivant les étapes nécessaires à une réponse antitumorale efficace [14]. Le concept d'immunoédition, décrivant la transition de l'immunosurveillance vers l'échappement tumoral, constitue un paradigme central [25].

Le microenvironnement tumoral joue un rôle déterminant dans la progression tumorale [10], notamment via le recrutement de macrophages polarisés M2 [19], de cellules suppressives dérivées de la lignée myéloïde (MDSC) [15], et de lymphocytes T régulateurs Foxp3+ [12,26] qui créent un privilège immunitaire délétère [27]. L'expression tumorale de PD-L1/B7-H1 constitue un mécanisme majeur d'évasion par induction d'apoptose des lymphocytes T [28], et le TGFβ contribue à l'exclusion des cellules T du lit tumoral [22].

Ces découvertes ont fondé le développement du blocage des points de contrôle immunitaires [6], avec les succès cliniques de l'anti-CTLA-4 ipilimumab dans le mélanome [5], de l'anti-PD-1 nivolumab [7] et du pembrolizumab dans le cancer bronchique [16]. Les mécanismes de résistance primaire, adaptative et acquise à ces traitements ont été systématisés [23].

Parallèlement, la thérapie par cellules CAR-T a émergé comme une révolution en hématologie-oncologie, avec des rémissions durables dans la leucémie aiguë lymphoblastique réfractaire [21,20] et le lymphome B à grandes cellules réfractaire [17]. La technologie des anticorps monoclonaux, rendue possible par la méthode des hybridomes [4], et les critères diagnostiques actualisés du myélome multiple [29] ancrent ce cluster dans le contexte spécifique de la recherche sur le myélome. Les nanotechnologies anticancéreuses [18,30] et les outils de reprogrammation cellulaire [2,3] et d'édition génomique [24] complètent l'arsenal technologique représenté.

- **[1]** Hanahan & Weinberg (2011) : Article le plus cité du cluster, il a redéfini les hallmarks du cancer en ajoutant l'évasion immunitaire comme caractéristique émergente, légitimant conceptuellement toute l'immunothérapie anticancéreuse.

- **[6]** Pardoll (2012) : Revue fondatrice synthétisant la biologie des points de contrôle immunitaires et leur blocage thérapeutique, servant de cadre intellectuel à toute la classe des inhibiteurs de checkpoints.

- **[4]** Köhler & Milstein (1975) : Article Nobel décrivant la technologie des hybridomes pour la production d'anticorps monoclonaux, technologie socle de toutes les immunothérapies par anticorps incluant le daratumumab et les anticorps bispécifiques.

- **[21]** Maude et al. (2014) : Première démonstration clinique majeure de l'efficacité des CAR-T anti-CD19 dans la leucémie réfractaire, établissant la preuve de concept de la thérapie cellulaire adoptive qui sera ensuite transposée au myélome (CAR-T anti-BCMA).

- **[17]** Neelapu et al. (2017) : Essai pivot ZUMA-1 de l'axicabtagene ciloleucel validant les CAR-T dans le lymphome B réfractaire, consolidant le modèle translationnellement applicable aux hémopathies malignes.

- **[25]** Dunn et al. (2002) : Formalisation du concept d'immunoédition (élimination-équilibre-échappement), cadre théorique expliquant pourquoi les tumeurs, dont le myélome, développent des résistances aux approches immunologiques.

- **[29]** Rajkumar et al. (2014) : Critères diagnostiques IMWG actualisés du myélome multiple, seul article directement centré sur le

myélome, ancrant le cluster dans cette pathologie cible.

- [14] Chen & Mellman (2013) : Modèle du cycle cancer-immunité fournissant un cadre rationnel pour les thérapies combinées (anticorps bispécifiques, daratumumab, CAR-T) visant différentes étapes du cycle.

L'évolution chronologique révèle trois vagues distinctes :

Phase fondamentale (1975-2009) : Émergence des outils (hybridomes [4], iPSC [2,3]) et des concepts immunologiques fondamentaux — rôle des Treg [12,26,27], des MDSC [15], des macrophages M2 [19], de PD-L1 [28], de l'immunoédition [25] et des cellules souches leucémiques [13].

Phase translationnelle (2010-2015) : Validation clinique des inhibiteurs de checkpoints avec l'ipilimumab [5], l'anti-PD-1 [7] et le pembrolizumab [16]. Formalisation conceptuelle des hallmarks incluant l'immunité [1], du cycle cancer-immunité [14] et du blocage des checkpoints [6]. Premières preuves cliniques des CAR-T [21]. Mise à jour des critères du myélome [29].

Phase d'expansion et de maturation (2016-2020) : Confirmation des CAR-T dans les essais multicentriques pivots [17,20], identification des mécanismes de résistance à l'immunothérapie [23], rôle du TGFβ dans l'exclusion immunitaire [22], classification actualisée des néoplasies lymphoïdes intégrant les avancées moléculaires [11], et émergence des outils d'édition de base [24]. L'intersection avec la pandémie COVID-19 [8] a révélé des convergences autour du syndrome de tempête cytokinique, complication partagée avec les CAR-T.

Virage récent : Le cluster montre un déplacement clair des checkpoints immunitaires (dominants 2010-2015) vers les thérapies cellulaires CAR-T [17,20,21] et les outils d'ingénierie génomique [24], préfigurant les développements CAR-T anti-BCMA et les anticorps bispécifiques dans le myélome.

Lacune majeure — Sous-représentation directe du myélome : Malgré la requête centrée sur le myélome multiple, le CAR-T anti-BCMA, les anticorps bispécifiques et le daratumumab, seul un article [29] traite directement du myélome. Cela suggère que ce cluster capture les fondements immunologiques généraux plutôt que la littérature spécifique au myélome, qui forme probablement un cluster distinct.

Résistance à l'immunothérapie : La systématisation des mécanismes de résistance [23] et le rôle du TGFβ dans l'exclusion des lymphocytes T [22] soulèvent la question non résolue de la prédiction et du contournement de ces résistances dans les hémopathies malignes. Le lien entre expression de PD-L1 et réponse [7,16] reste imparfaitement transposable au myélome.

Toxicité des CAR-T : Les essais pivots [17,20,21] documentent le syndrome de relargage cytokinique et les neurotoxicités, sans consensus sur la gestion optimale. La convergence inattendue avec la tempête cytokinique du COVID-19 [8] illustre un gap dans la compréhension des mécanismes inflammatoires partagés.

Tension entre microenvironnement immunosuppresseur et thérapies adoptives : Le rôle des Treg [12,26,27], MDSC [15] et macrophages M2 [19] dans la création d'un microenvironnement immunosuppresseur [10] pose la question non résolue de savoir si les CAR-T [17,20,21] et les anticorps bispécifiques peuvent fonctionner efficacement dans le microenvironnement médullaire du myélome, notoirement immunosuppresseur.

Gap technologique : Les outils d'édition de base [24] et de reprogrammation cellulaire [2,3] sont représentés mais leur intégration concrète dans l'ingénierie des CAR-T de nouvelle génération (allogéniques, résistants à l'épuisement) reste un champ ouvert, non couvert par les articles cliniques du cluster.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

- | | |
|---|--|
| 1. ☆  Hallmarks of Cancer: The Next Generation — Cell (2011)
65,509 DOI | 3. ☆ Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors — Cell (2007) 19,999 DOI |
| 2. ☆  Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors — Cell (2006)
26,259 DOI | 4. ☆ Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity — Nature (1975) 17,091 DOI |

5. ★  **Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma** — New England Journal of Medicine (2010) 15,003 [DOI](#)
6. ☆  **The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy** — Nature reviews. Cancer (2012) 13,520 [DOI](#)
7. ★  **Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer** — New England Journal of Medicine (2012) 12,498 [DOI](#)
8. ☆  **COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression** — The Lancet (2020) 10,107 [DOI](#)
9. ☆  **Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles** — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2018) 8,067 [DOI](#)
10. ☆  **Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis** — Nature Medicine (2013) 7,941 [DOI](#)
11. ★  **The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms** — Blood (2016) 7,705 [DOI](#)
12. ☆  **Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells** — Nature Immunology (2003) 7,592 [DOI](#)
13. ☆  **Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell** — Nature Medicine (1997) 6,902 [DOI](#)
14. ☆  **Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle** — Immunity (2013) 6,737 [DOI](#)
15. ☆  **Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system** — Nature reviews. Immunology (2009) 6,569 [DOI](#)
16. ★  **Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer** — New England Journal of Medicine (2015) 6,146 [DOI](#)
17. ★  **Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma** — New England Journal of Medicine (2017) 5,716 [DOI](#)
18. ☆  **Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities** — Nature reviews. Cancer (2016) 5,475 [DOI](#)
19. ☆  **Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes** — Trends in Immunology (2002) 5,442 [DOI](#)
20. ★  **Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia** — New England Journal of Medicine (2018) 5,439 [DOI](#)
21. ★  **Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia** — New England Journal of Medicine (2014) 5,314 [DOI](#)
22. ☆  **TGF β attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells** — Nature (2018) 5,304 [DOI](#)
23. ☆  **Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy** — Cell (2017) 5,261 [DOI](#)
24. ☆  **Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage** — Nature (2016) 5,251 [DOI](#)
25. ☆  **Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape** — Nature Immunology (2002) 5,223 [DOI](#)
26. ☆  **Regulatory T Cells and Immune Tolerance** — Cell (2008) 5,166 [DOI](#)
27. ☆  **Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival** — Nature Medicine (2004) 5,015 [DOI](#)
28. ☆  **Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: A potential mechanism of immune evasion** — Nature Medicine (2002) 4,961 [DOI](#)
29. ☆  **International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma** — The Lancet Oncology (2014) 4,734 [DOI](#)
30. ☆  **Doxil® — The first FDA-approved nano-drug: Lessons learned** — Journal of Controlled Release (2012) 4,443 [DOI](#)

CLUSTER 2 177 articles dans le réseau

Cluster hétérogène et incohérent : agrégation artéfactuelle d'articles sans lien thématique clair, mêlant immunothérapie du cancer, myélome multiple, adhérence médicamenteuse, toxicité financière, et sujets hors-sujet (santé reproductive, lupus, carcinome rénal).

Analyse du Cluster Bibliométrique

Cluster hétérogène et incohérent : agrégation artéfactuelle d'articles sans lien thématique clair, mêlant immunothérapie du cancer, myélome multiple, adhérence médicamenteuse, toxicité financière, et sujets hors-sujet (santé reproductive, lupus, carcinome rénal).

Ce cluster présente une **incohérence thématique manifeste** qui suggère un artéfact de co-citation plutôt qu'un regroupement conceptuel homogène. Néanmoins, plusieurs sous-ensembles thématiques peuvent être identifiés.

Un premier noyau concerne l'immunothérapie anticancéreuse, couvrant les inhibiteurs de checkpoints immunitaires [2], le rôle des néo-antigènes dans la reconnaissance tumorale [3], et les cellules CAR-T [4], incluant les mécanismes d'échappement antigénique [18] et les systèmes de sécurité comme le suicide cellulaire inductible iCasp9 [13]. Des revues synthétisent l'évolution historique de l'immunothérapie [21] et les anticorps monoclonaux thérapeutiques [24]. Le tebentafusp illustre l'application des anticorps bispécifiques dans le mélanome uvéal [23].

Un deuxième noyau porte sur le myélome multiple, avec les standards de reporting des essais cliniques [20], les thérapies combinées incluant carfilzomib-lénalidomide-dexaméthasone [14], elotuzumab [15], le lénalidomide en maintenance [27], et le daratumumab dans l'amylose AL [29].

Un troisième sous-ensemble traite de l'adhérence médicamenteuse, avec les définitions terminologiques [6], les méthodes de mesure [16,26], et les seuils optimaux d'observance [30].

Un quatrième sous-ensemble aborde la toxicité financière du cancer [19,28], documentant le risque de faillite chez les patients cancéreux [28] et le fardeau financier subjectif même chez les patients assurés [19].

Plusieurs articles apparaissent **clairement hors-sujet** : santé reproductive chez les femmes âgées [1], olaparib dans le cancer ovarien [5,11], ruxolitinib dans la myélofibrose [7,9], nivolumab-cabozantinib dans le carcinome rénal [10], bélimumab dans la néphrite lupique [22], brentuximab dans le lymphome de Hodgkin [25], nanoparticules médicamenteuses [12], pauvreté aux États-Unis [17], et cellules suppressives myéloïdes [8].

- **[4]** June et al. (2018) : Revue fondamentale sur les CAR-T cells, pierre angulaire de l'immunothérapie adoptive, reliant directement la requête de recherche sur le myélome et les CAR-T anti-BCMA.

- **[2]** Sharma & Allison (2015) : Article visionnaire sur l'avenir des checkpoints immunitaires, cadre conceptuel essentiel pour comprendre l'immunothérapie combinée en oncologie.

- **[18]** Majzner & Mackall (2018) : Identification de l'échappement antigénique comme mécanisme de résistance aux CAR-T, justifiant le développement d'approches bispécifiques et combinées ciblant BCMA.

- **[14]** Stewart et al. (2014) : Essai ASPIRE établissant le standard KRd dans le myélome rechute, socle thérapeutique sur lequel s'ajoutent les immunothérapies modernes.

- **[29]** Kastiris et al. (2021) : Essai ANDROMEDA démontrant l'efficacité du daratumumab en combinaison, directement pertinent

pour la requête sur le daratumumab.

- **[15]** Lonial et al. (2015) : Essai ELOQUENT-2 validant l'immunothérapie par anticorps monoclonal (elotuzumab) dans le myélome, précurseur des approches immunologiques actuelles.

- **[20]** Rajkumar et al. (2011) : Consensus sur le reporting uniforme des essais myélome, infrastructure méthodologique indispensable à l'évaluation de toutes les nouvelles thérapies.

L'évolution chronologique révèle trois phases. **Avant 2015**, les fondements sont posés avec les standards du myélome [20], le lénalidomide en maintenance [27], le carfilzomib [14], et les premières définitions d'adhérence [6,26]. **Entre 2015 et 2018**, l'immunothérapie émerge comme paradigme dominant avec les checkpoints [2], les néo-antigènes [3], les CAR-T [4], et l'identification des résistances [18]. **Après 2020**, un virage vers les thérapies combinées et ciblées s'observe : anticorps bispécifiques comme le tebentafusp [23], daratumumab en combinaison [29], et synthèses sur les anticorps monoclonaux [24] et l'immunothérapie globale [21]. La tendance récente converge vers l'intégration multimodale (combinaison daratumumab, CAR-T, bispécifiques) pour surmonter les résistances [18].

- **Incohérence du cluster** : La présence d'articles manifestement non pertinents [1,5,7,9,10,11,12,17,22] suggère un bruit significatif dans l'algorithme de co-citation, compromettant l'interprétabilité du cluster. L'article [1] (169 600 citations, santé reproductive) est vraisemblablement une erreur de données.

- **Absence d'articles centraux sur BCMA** : Malgré la requête ciblant explicitement les CAR-T anti-BCMA et les anticorps bispécifiques anti-BCMA, aucun article parmi les 30 plus cités ne traite directement de cette cible, révélant un **gap majeur** dans la composition du cluster.

- **Tension entre adhérence et immunothérapie** : Les articles sur l'observance [6,16,26,30] et la toxicité financière [19,28] soulèvent la question non résolue de l'accessibilité et de la persistance thérapeutique face aux coûts extrêmes des CAR-T [4] et des anticorps monoclonaux [24,29], un sujet insuffisamment connecté dans la littérature.

- **Résistance aux immunothérapies** : L'échappement antigénique identifié par [18] appelle des solutions (ciblage multi-antigénique, combinaisons), mais les données cliniques robustes manquent encore, notamment pour les stratégies séquentielles combinant daratumumab, CAR-T anti-BCMA et bispécifiques dans le myélome.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★ **Yaşlı Kadınlarda Üreme Sağlığı** — DergiPark (Istanbul University) 169,600
2. ★ **The future of immune checkpoint therapy** — Science (2015) 4,689 [DOI](#)
3. ★ **Neoantigens in cancer immunotherapy** — Science (2015) 4,658 [DOI](#)
4. ★ **CAR T cell immunotherapy for human cancer** — Science (2018) 3,009 [DOI](#)
5. ★ **Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer** — New England Journal of Medicine (2018) 2,742 [DOI](#)
6. ☆ **Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions** — Value in Health (2007) 2,173 [DOI](#)
7. ★ **A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis** — New England Journal of Medicine (2012) 2,010 [DOI](#)
8. ★ **Myeloid-Derived Suppressor Cells** — Cancer Immunology Research (2017) 1,832 [DOI](#)
9. ★ **JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis** — New England Journal of Medicine (2012) 1,762 [DOI](#)
10. ★ **Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma** — New England Journal of Medicine (2021) 1,667 [DOI](#)
11. ★ **Olaparib Monotherapy in Patients With Advanced Cancer and a Germline *BRCA1/2* Mutation** — Journal of Clinical Oncology (2014) 1,666 [DOI](#)
12. ★ **Nanoparticles in the clinic: An update** — Bioengineering & Translational Medicine (2019) 1,599 [DOI](#)
13. ★ **Inducible Apoptosis as a Safety Switch for Adoptive Cell Therapy** — New England Journal of Medicine (2011) 1,455 [DOI](#)
14. ★ **Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma** — New England Journal of Medicine (2014) 1,314 [DOI](#)

15. ★  **Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma** — New England Journal of Medicine (2015) 1,310 [DOI](#)
16. ★  **Medication Adherence Measures: An Overview** — BioMed Research International (2015) 1,240 [DOI](#)
17. ☆ **Income and Poverty in the United States: 2014** (2015) 1,205
18. ★ **Tumor Antigen Escape from CAR T-cell Therapy** — Cancer Discovery (2018) 1,087 [DOI](#)
19. ★  **The Financial Toxicity of Cancer Treatment: A Pilot Study Assessing Out-of-Pocket Expenses and the Insured Cancer Patient's Experience** — The Oncologist (2013) 1,079 [DOI](#)
20. ★  **Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1** — Blood (2011) 1,023 [DOI](#)
21. ★  **A Review of Cancer Immunotherapy: From the Past, to the Present, to the Future** — Current Oncology (2020) 927 [DOI](#)
22. ★  **Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis** — New England Journal of Medicine (2020) 911 [DOI](#)
23. ★  **Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma** — New England Journal of Medicine (2021) 821 [DOI](#)
24. ★  **Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy** — Antibodies (2020) 780 [DOI](#)
25. ★  **Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma** — New England Journal of Medicine (2017) 744 [DOI](#)
26. ★ **Measurement of Adherence in Pharmacy Administrative Databases: A Proposal for Standard Definitions and Preferred Measures** — Annals of Pharmacotherapy (2006) 739 [DOI](#)
27. ★  **Continuous Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma** — New England Journal of Medicine (2012) 737 [DOI](#)
28. ★  **Washington State Cancer Patients Found To Be At Greater Risk For Bankruptcy Than People Without A Cancer Diagnosis** — Health Affairs (2013) 675 [DOI](#)
29. ★  **Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis** — New England Journal of Medicine (2021) 614 [DOI](#)
30. ★ **Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data** — Current Medical Research and Opinion (2009) 600 [DOI](#)

Axe 4 — MRD & réponse thérapeutique

1,042 articles-sources · 11 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 1042 articles · 2 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « MRD & réponse thérapeutique ». Les clusters révèlent 11 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (2,776 articles) — Ce cluster réunit des articles qui, bien que hétérogènes en apparence, convergent autour de l'écosystème large de l'oncologie moderne, depuis la quantification du fardeau mondial du cancer jusqu'aux approches thérapeutiques et diagnostiques de pointe. Le socle épidémiologique est constitué par les estimations successives de l'incidence et de la mortalité cancéreuses aux niveaux mondial et américain [6-9,11,12,15,18]. Ces rapports, publiés annuellement par l'American Cancer Society et par le CIRC/GLOBOCAN, fournissent le cadre justificatif de toute recherche translationnelle en oncologie, y compris dans le myélome multiple. **Épidémiologie du cancer, immuno-oncologie et biomarqueurs : des statistiques globales d'incidence aux stratégies thérapeutiques ciblées et à la détection moléculaire de la maladie résiduelle.**

Cluster 1 (2,224 articles) — Ce cluster réunit des articles qui constituent l'infrastructure méthodologique et conceptuelle de l'oncologie moléculaire moderne, avec un ancrage fort dans les hémopathies malignes. Le socle conceptuel repose sur la définition des propriétés biologiques fondamentales du cancer, incluant la hiérarchie cellulaire tumorale et le concept de cellules souches cancéreuses. Ces cadres théoriques ont motivé le développement d'approches de classification moléculaire des cancers par profilage transcriptomique, initiées par les travaux pionniers sur la leucémie aiguë et le lymphome diffus à grandes cellules B.

Fondements génomiques, immunologiques et computationnels de la caractérisation moléculaire des hémopathies malignes : de la classification tumorale à la détection de la maladie résiduelle.

Cluster 1 (280 articles) — Ce front de recherche se concentre sur l'optimisation des approches méthodologiques pour détecter et surveiller la maladie résiduelle minimale (MRD) dans le myélome multiple. Les techniques dominantes combinent la cytométrie en flux multiparamétrique et le séquençage de nouvelle génération (NGS), avec l'émergence de la spectrométrie de masse comme méthode complémentaire.

L'approche clonoSEQ par NGS gagne particulièrement en validation clinique. **Détection de Maladie Résiduelle Minimale par Technologies Avancées**

Cluster 2 (184 articles) — Ce front de recherche se concentre sur l'optimisation des techniques de détection de la maladie résiduelle mesurable (MRD) dans les leucémies aiguës myéloïdes, avec des applications émergentes au myélome multiple. Les approches méthodologiques dominantes incluent la cytométrie en flux multiparamétrique, le séquençage de nouvelle génération (NGS), et l'harmonisation des protocoles de détection selon les recommandations du European LeukemiaNet. Les résultats récents clés montrent que la MRD constitue un biomarqueur pronostique indépendant crucial pour évaluer la réponse thérapeutique et guider les décisions de transplantation allogénique. **Détection de Maladie Résiduelle Mesurable en Hématologie**

Cluster 3 (157 articles) — Ce front de recherche se concentre sur le développement et l'optimisation des thérapies cellulaires génétiquement modifiées, particulièrement les cellules CAR-T ciblant différents antigènes comme BCMA et CD19. Les approches méthodologiques dominantes incluent les essais cliniques de phase précoce évaluant des CAR-T bispécifiques, l'ingénierie de récepteurs entièrement humains, et l'exploration de cellules NK comme alternatives non-modifiées. Les résultats récents révèlent des avancées significatives avec les CAR-T anti-BCMA pour le myélome multiple réfractaire, montrant des taux de réponse prometteurs.

Thérapies CAR-T et immunothérapies cellulaires innovantes

Cluster 4 (134 articles) — Ce front de recherche se caractérise par l'intégration de multiples approches technologiques pour optimiser la détection de maladie résiduelle minimale (MRD) dans les hématologies malignes. Les méthodes dominantes combinent la cytométrie en flux multiparamétrique, le séquençage nouvelle génération (NGS), la PCR digitale en gouttelettes (ddPCR), et le séquençage VDJ haut débit. Cette approche multimodale permet une sensibilité accrue et une standardisation inter-laboratoires. **Détection MRD Multimodale Hématologies Malignes**

5 micro-clusters complètent le panorama : Technologies Single-Cell dans le Myélome Multiple (8 articles), Évaluation thérapeutique en hématologie institutionnelle (8 articles), Thérapeutiques Innovantes en Amylose AL Systémique (7 articles), Thérapies Ciblées en Oncologie Hématologique Avancée (3 articles), KLF4 Therapeutic Targeting in B-ALL Models (2 articles).

CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : La validation pronostique de la MRD par NGS et cytométrie multiparamétrique est robuste depuis 4-5 ans, mais son utilisation comme critère décisionnel de désescalade thérapeutique en temps réel reste non validée prospectivement dans les protocoles incluant les quadruplettes modernes.

Tension mécanistique non résolue : La discordance fréquente entre MRD médullaire et maladie extramédullaire/circulante suggère des niches de sanctuaire non capturées par l'évaluation standard - l'ADN tumoral circulant et la MRD médullaire mesurent-ils la même biologie tumorale?

Signal faible émergent : L'émergence de la spectrométrie de masse pour la détection du paraprotéine monoclonal à sensibilité 10^{-6} ouvre une fenêtre sur la persistance clonale sécrétoire distincte de la maladie cellulaire détectée par les méthodes actuelles.

QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

L'intégration multimodale de la MRD médullaire (NGS), de l'ADN tumoral circulant et de la spectrométrie de masse permet-elle d'identifier des profils de maladie résiduelle compartimentalisée prédictifs de rechute précoce malgré une MRD médullaire négative?

Justification — Les clusters documentent séparément chaque technologie de détection MRD et les rechutes paradoxales chez des patients MRD-négatifs, mais aucune étude n'intègre les trois modalités pour cartographier la maladie résiduelle multi-compartimentale. Cette approche pourrait expliquer les 15-20% de rechutes 'inattendues'.

Originalité — Cette étude propose le concept de 'MRD topographique' distinguant maladie résiduelle sécrétoire (spectrométrie), cellulaire locale (NGS médullaire) et circulante (ctDNA), redéfinissant la rémission complète moléculaire.

Méthode — Étude de cohorte prospective : patients en réponse complète stringente post-induction (N=200), prélèvements synchronisés moelle + sang à M6/M12/M18, MRD par clonoSEQ (10^{-6}), ctDNA par NGS panels myélome, spectrométrie de masse MALDI-TOF, durée suivi 36 mois, critère principal : valeur prédictive des discordances inter-compartimentales pour PFS.

Sur 78 articles du corpus sur la MRD dans le myélome, exactement 0 combine simultanément NGS médullaire, ADN tumoral circulant et spectrométrie de masse pour caractériser la maladie résiduelle multi-compartimentale.

Neoplasm, Residual High-Throughput Nucleotide Sequencing Circulating Tumor DNA Mass Spectrometry Multiple Myeloma Prognosis Biomarkers

CLUSTERS DÉTAILLÉS — 1042 ARTICLES SOURCES · 2 CLUSTERS

CLUSTER 0 2776 articles dans le réseau

Épidémiologie du cancer, immuno-oncologie et biomarqueurs : des statistiques globales d'incidence aux stratégies thérapeutiques ciblées et à la détection moléculaire de la maladie résiduelle.

Analyse du Cluster Bibliométrique

Épidémiologie du cancer, immuno-oncologie et biomarqueurs : des statistiques globales d'incidence aux stratégies thérapeutiques ciblées et à la détection moléculaire de la maladie résiduelle.

Ce cluster réunit des articles qui, bien que hétérogènes en apparence, convergent autour de l'écosystème large de l'oncologie moderne, depuis la quantification du fardeau mondial du cancer jusqu'aux approches thérapeutiques et diagnostiques de pointe.

Le socle épidémiologique est constitué par les estimations successives de l'incidence et de la mortalité cancéreuses aux niveaux mondial [2,3,20] et américain [6-9,11,12,15,18]. Ces rapports, publiés annuellement par l'American Cancer Society et par le CIRC/GLOBOCAN, fournissent le cadre justificatif de toute recherche translationnelle en oncologie, y compris dans le myélome multiple. Les recommandations du NCCN [10] standardisent la prise en charge clinique et les critères de réponse, tandis que la classification de Lugano [23] modernise l'évaluation de la réponse dans les lymphomes.

Sur le plan biologique, la compréhension des mécanismes tumoraux s'appuie sur l'effet Warburg et le métabolisme prolifératif [13], les signatures mutationnelles pan-cancéreuses [16], et la découverte des micro-ARN suppresseurs de tumeur dans les hémopathies [27]. La détection de l'ADN tumoral circulant (ctDNA) [28] et des cellules tumorales circulantes [30] ouvre la voie à un suivi non invasif de la maladie résiduelle, concept central dans le myélome multiple.

L'immuno-oncologie constitue un pilier majeur du cluster : la caractérisation de l'axe PD-1/PD-L1 [26], son blocage thérapeutique dans le cancer du sein [4] et le cancer pulmonaire [17], ainsi que l'identification de la charge mutationnelle comme biomarqueur de réponse [19] et le rôle des néoantigènes [29] structurent ce domaine. Les toxicités rénales associées aux inhibiteurs de checkpoint sont également documentées [14]. Les thérapies cellulaires CAR-T représentent une avancée majeure dans les hémopathies lymphoïdes, tant dans le lymphome B réfractaire [21] que dans la leucémie aiguë lymphoblastique pédiatrique [22]. Enfin, l'inhibition ciblée de BCR-ABL dans la leucémie myéloïde chronique [24] et les critères diagnostiques de la lymphohistiocytose hémophagocytaire [25] complètent le panorama des hémopathies malignes.

- [2] — Article GLOBOCAN 2020 (>110 000 citations) : référence incontournable pour toute contextualisation épidémiologique du cancer, y compris les hémopathies malignes, fournissant les données d'incidence et de mortalité les plus actualisées à l'échelle mondiale.

- [16] — Alexandrov et al. (2013) : cartographie fondatrice des signatures mutationnelles dans le cancer humain, essentielle pour comprendre les mécanismes oncogéniques et pour le développement de biomarqueurs moléculaires de maladie résiduelle.

- [28] — Bettegowda et al. (2014) : démonstration princeps de la capacité du ctDNA à détecter les tumeurs à différents stades, posant les bases conceptuelles de la détection moléculaire non invasive de la maladie résiduelle minimale.

- [26] — Freeman et al. (2000) : identification du ligand PD-L1 et de son rôle immunoinhibiteur, fondement biologique de toute l'immunothérapie par blocage de checkpoint qui a transformé l'oncologie.

- [24] — Druker et al. (2001) : preuve de concept de la thérapie ciblée par inhibiteur de tyrosine kinase (imatinib) dans la LMC, paradigme de la médecine de précision et du suivi de maladie résiduelle moléculaire en hématologie.

- [21] — Neelapu et al. (2017) : essai pivot ZUMA-1 démontrant l'efficacité des CAR-T (axicabtagene ciloleucel) dans le lymphome

B réfractaire, ouvrant la voie à l'immunothérapie cellulaire adoptive dans les hémopathies.

- [23] — Cheson et al. (2014) : classification de Lugano modernisant les critères de stadification et de réponse dans les lymphomes, cadre méthodologique de référence pour l'évaluation de la maladie résiduelle.

Période 2000-2009 : fondations biologiques. Les découvertes mécanistiques prédominent — axe PD-1/PD-L1 [26], micro-ARN dans la LLC [27], métabolisme tumoral [13], et preuve de concept de la thérapie ciblée [24].

Période 2013-2015 : essor de la génomique et de l'immunothérapie. La cartographie mutationnelle [16], la détection du ctDNA [28], et les premiers succès cliniques du blocage PD-1 dans le poumon [17,19] et la reconnaissance du rôle des néoantigènes [29] marquent un tournant translationnel.

Période 2016-2018 : passage à l'échelle clinique. L'immunothérapie cellulaire CAR-T obtient ses résultats pivots [21,22], tandis que l'épidémiologie se met à jour régulièrement [3,6,7,12,20]. Les toxicités émergentes sont documentées [14].

Période 2020-2024 : consolidation et actualisation. Les statistiques épidémiologiques annuelles se poursuivent [2,8,9,11,18], reflétant un besoin constant de contextualisation. Le virage récent est celui de l'intégration des biomarqueurs moléculaires (ctDNA, NGS, cytométrie) dans les critères de réponse et de maladie résiduelle, bien que les articles spécifiquement dédiés au MRD dans le myélome ne figurent pas parmi les 30 plus cités de ce cluster très généraliste.

- **Absence d'articles spécifiquement centrés sur le myélome multiple et la MRD** parmi les 30 plus cités : bien que la recherche initiale porte sur la MRD dans le myélome par cytométrie en flux et NGS, les articles dominants du cluster sont des références oncologiques générales [2,3,6-9,11,12,15,18]. Cela suggère un cluster de co-citation très large, où les travaux spécifiques au myélome sont noyés parmi les références transversales en oncologie.

- **Hétérogénéité thématique du cluster** : la co-présence d'articles sur la santé reproductive des femmes âgées [1], les émissions de gaz à effet de serre liées à l'élevage [5] et les critères HLH [25] aux côtés d'articles d'immuno-oncologie suggère un bruit bibliométrique significatif ou des citations parasites dans le réseau de co-citation.

- **Tension entre biomarqueurs prédictifs** : la charge mutationnelle tumorale comme déterminant de réponse aux anti-PD-1 [19] reste débattue, car elle ne prédit pas uniformément la réponse dans toutes les histologies, et son applicabilité aux hémopathies (myélome, lymphomes) est limitée [16,29].

- **Lacune sur la standardisation des techniques MRD** : bien que le ctDNA [28] et les CTC [30] soient validés dans les tumeurs solides, l'extrapolation à la détection de maladie résiduelle dans le myélome (NGS, cytométrie multiparamétrique) n'est pas directement abordée par les textes fondateurs de ce cluster, révélant un gap entre la recherche translationnelle générique et les besoins spécifiques de l'hématologie.

- **Toxicités sous-explorées** : les effets rénaux des inhibiteurs de checkpoint [14] sont documentés, mais les toxicités à long terme des CAR-T [21,22] et leurs implications pour le suivi de MRD restent insuffisamment caractérisées dans ce corpus.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

- | | |
|--|---|
| <p>1. ★ 📄 Yaşlı Kadınlarda Üreme Sağlığı — DergiPark (Istanbul University) 169,600</p> | <p>3. ★ 📄 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</p> |
| <p>2. ★ 📄 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</p> | <p>4. ★ 📄 PD-1 and PD-L1 Immune Checkpoint Blockade to Treat Breast Cancer — Breast Care (2016) 30,895 DOI</p> |

5. ★  **Home visits: a strategy to improve newborn survival - Authors' reply** — Portuguese National Funding Agency for Science, Research and Technology (RCAAP Project by FCT) (2008) 22,514 [DOI](#)
6. ★  **Cancer statistics, 2020** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2020) 21,267 [DOI](#)
7. ★  **Cancer statistics, 2019** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2019) 20,859 [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. ★ **The National Comprehensive Cancer Network** — Cancer (1998) 16,869 [DOI](#)
11. ★  **Cancer statistics, 2023** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2023) 16,216 [DOI](#)
12. ★  **Cancer statistics, 2016** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2016) 16,129 [DOI](#)
13. ★  **Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation** — Science (2009) 15,751 [DOI](#)
14. ★  **Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review** — American Journal of Nephrology (2017) 15,272 [DOI](#)
15. ★  **Cancer statistics, 2015** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2015) 11,897 [DOI](#)
16. ★  **Signatures of mutational processes in human cancer** — Nature (2013) 10,003 [DOI](#)
17. ★  **Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer** — New England Journal of Medicine (2015) 8,484 [DOI](#)
18. ★  **Cancer statistics, 2024** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2024) 8,433 [DOI](#)
19. ★  **Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer** — Science (2015) 7,847 [DOI](#)
20. ★  **Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015** — JAMA Oncology (2016) 6,277 [DOI](#)
21. ★  **Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma** — New England Journal of Medicine (2017) 5,716 [DOI](#)
22. ★  **Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia** — New England Journal of Medicine (2018) 5,439 [DOI](#)
23. ★  **Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification** — Journal of Clinical Oncology (2014) 5,351 [DOI](#)
24. ★  **Efficacy and Safety of a Specific Inhibitor of the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia** — New England Journal of Medicine (2001) 5,210 [DOI](#)
25. ★ **HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis** — Pediatric Blood & Cancer (2006) 5,185 [DOI](#)
26. ★  **Engagement of the Pd-1 Immunoinhibitory Receptor by a Novel B7 Family Member Leads to Negative Regulation of Lymphocyte Activation** — The Journal of Experimental Medicine (2000) 5,176 [DOI](#)
27. ★  **Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes *miR15* and *miR16* at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia** — Proceedings of the National Academy of Sciences (2002) 4,998 [DOI](#)
28. ★  **Detection of Circulating Tumor DNA in Early- and Late-Stage Human Malignancies** — Science Translational Medicine (2014) 4,993 [DOI](#)
29. ★ **Neoantigens in cancer immunotherapy** — Science (2015) 4,658 [DOI](#)
30. ★  **Circulating Tumor Cells, Disease Progression, and Survival in Metastatic Breast Cancer** — New England Journal of Medicine (2004) 4,558 [DOI](#)

CLUSTER 1 2224 articles dans le réseau**Fondements génomiques, immunologiques et computationnels de la caractérisation moléculaire des hémopathies malignes : de la classification tumorale à la détection de la maladie résiduelle.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Fondements génomiques, immunologiques et computationnels de la caractérisation moléculaire des hémopathies malignes : de la classification tumorale à la détection de la maladie résiduelle.

Ce cluster réunit des articles qui constituent l'infrastructure méthodologique et conceptuelle de l'oncologie moléculaire moderne, avec un ancrage fort dans les hémopathies malignes. Le socle conceptuel repose sur la définition des propriétés biologiques fondamentales du cancer [1,5], incluant la hiérarchie cellulaire tumorale et le concept de cellules souches cancéreuses [19,26]. Ces cadres théoriques ont motivé le développement d'approches de classification moléculaire des cancers par profilage transcriptomique, initiées par les travaux pionniers sur la leucémie aiguë [12] et le lymphome diffus à grandes cellules B [17].

Sur le plan technologique, le cluster s'articule autour de trois axes. Premièrement, les outils bioinformatiques de séquençage nouvelle génération (NGS) — alignement par STAR [3], analyse de variants par GATK [4], annotation fonctionnelle par VEP [21] et catalogage de la variation génétique humaine [15] — forment le pipeline computationnel essentiel pour la détection de variants somatiques et la quantification de la maladie résiduelle. Deuxièmement, les technologies de transcriptomique unicellulaire, incluant les méthodes par gouttelettes [24,25], l'intégration de données par Seurat [7] et la visualisation par UMAP [30], permettent la dissection de l'hétérogénéité intratumorale [23] à résolution cellulaire. Troisièmement, la PCR quantitative en temps réel [28] demeure une référence pour le suivi de la maladie résiduelle.

Le versant clinique est structuré par les classifications nosologiques de l'OMS pour les néoplasies myéloïdes [16] et lymphoïdes [10,22], les recommandations ELN pour la leucémie aiguë myéloïde [29], et les données épidémiologiques du programme SEER [13]. L'immunothérapie constitue un axe émergent majeur, avec les essais fondateurs du blocage des points de contrôle immunitaire (anti-CTLA-4 [8], anti-PD-1 [11,20]) et leurs cadres conceptuels [9,27]. La biologie des vésicules extracellulaires [14,18] et la technologie des anticorps monoclonaux [6] complètent cet écosystème méthodologique au service de la caractérisation et du suivi thérapeutique des hémopathies malignes.

- [1,5] — Les deux articles de Hanahan et Weinberg définissent les propriétés hallmarks du cancer et constituent le cadre conceptuel universel sur lequel repose toute la recherche en oncologie moléculaire de ce cluster.

- [12] — L'article de Golub et al. est le premier à démontrer que le profilage d'expression génique permet la classification et la prédiction de classes tumorales, fondant l'approche moléculaire de la nosologie des leucémies.

- [4] — GATK fournit le cadre computationnel MapReduce indispensable à l'analyse des données NGS massives, outil central pour la détection de variants somatiques et le suivi MRD par séquençage.

- [2] — GSEA a révolutionné l'interprétation biologique des données transcriptomiques en passant d'une approche gène par gène à une analyse par ensembles fonctionnels, essentielle pour comprendre les signatures moléculaires tumorales.

- [16] — La révision OMS 2016 des néoplasies myéloïdes intègre les biomarqueurs génomiques dans la classification diagnostique, reliant directement les avancées du NGS à la pratique clinique et à la stratification pronostique.

- [7] — Seurat v3 (Stuart et al.) permet l'intégration multimodale de données unicellulaires, outil désormais incontournable pour cartographier l'hétérogénéité clonale et le microenvironnement tumoral dans les hémopathies.

- [9] — La revue de Pardoll offre le cadre théorique du blocage des points de contrôle immunitaire, fondement des stratégies immunothérapeutiques désormais appliquées aux hémopathies malignes.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes. **Phase conceptuelle (1996-2001)** : établissement des fondements avec la PCR quantitative [28], la production d'anticorps monoclonaux [6], la hiérarchie des cellules souches leucémiques [26], les hallmarks du cancer [5], la classification moléculaire des tumeurs [12,17] et le concept de cellules souches cancéreuses [19].

Phase technologique NGS (2010-2016) : explosion des outils bioinformatiques avec GATK [4], STAR [3], VEP [21] et ExAC [15], accompagnée de la refonte des classifications nosologiques intégrant les données génomiques [10,16,22,29]. La mise en évidence de l'hétérogénéité intratumorale par séquençage multirégional [23] a profondément questionné les approches diagnostiques basées sur une biopsie unique.

Virage récent (2017-2020) : convergence entre la transcriptomique unicellulaire [7,24,25,30] et l'immunothérapie [8,9,11,20,27], avec l'émergence de la biologie des vésicules extracellulaires comme biomarqueurs potentiels [14,18]. Ce virage reflète un déplacement vers la caractérisation à haute résolution du microenvironnement immunitaire tumoral et des mécanismes de résistance thérapeutique, pertinents pour l'évaluation de la réponse au traitement et la MRD.

Hétérogénéité intratumorale et représentativité de la MRD : Gerlinger et al. [23] démontrent que les biopsies uniques sous-estiment la complexité génomique tumorale, soulevant la question fondamentale de savoir si les techniques actuelles de détection de la maladie résiduelle (NGS ciblé, cytométrie en flux) capturent réellement l'ensemble des sous-clones responsables de la rechute.

Absence de standardisation technologique : Le cluster révèle une multiplicité d'outils bioinformatiques [3,4,21] et de plateformes unicellulaires [7,24,25] sans consensus sur les pipelines optimaux pour la détection MRD par NGS dans les hémopathies. Les guidelines MISEV [14] illustrent le besoin de standardisation dans le domaine des vésicules extracellulaires, problème analogue non résolu pour la MRD moléculaire.

Écart entre classification nosologique et pratique MRD : Les classifications OMS [10,16,22] et les recommandations ELN [29] intègrent progressivement les biomarqueurs moléculaires pour le diagnostic, mais l'harmonisation des seuils et méthodes de détection de la maladie résiduelle entre entités nosologiques reste lacunaire.

Gap entre immunothérapie et suivi résiduel : Bien que le blocage des checkpoints immunitaires [8,9,11,20] transforme le traitement de nombreuses tumeurs, les outils de suivi MRD n'intègrent pas encore systématiquement l'évaluation de la réponse immunitaire, le cycle cancer-immunité [27] restant conceptuellement déconnecté des critères de réponse moléculaire.

Lacune en données spécifiques au myélome multiple : Malgré le focus de la recherche initiale sur la MRD dans le myélome, les articles les plus cités du cluster sont dominés par les outils génériques et les leucémies/lymphomes [12,16,17,26,29], suggérant que les méthodologies MRD du myélome empruntent largement aux fondements développés dans d'autres hémopathies sans corpus propre de même envergure.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☆ **Hallmarks of Cancer: The Next Generation** — Cell (2011) 65,509 [DOI](#)
2. ★ **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](#)
3. ★ **STAR: ultrafast universal RNA-seq aligner** — Bioinformatics (2012) 54,350 [DOI](#)
4. ★ **The Genome Analysis Toolkit: A MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data** — Genome Research (2010) 29,323 [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. ☆ **Comprehensive Integration of Single-Cell Data** — Cell (2019) 16,262 [DOI](#)
8. ★ **Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma** — New England Journal of Medicine (2010) 15,003 [DOI](#)
9. ☆ **The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy** — Nature reviews. Cancer (2012) 13,520 [DOI](#)
10. ★ **WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues** — Medical Entomology and Zoology (2017) 13,029
11. ★ **Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer** — New England Journal of Medicine (2012) 12,498 [DOI](#)
12. ★ **Molecular Classification of Cancer: Class Discovery and Class Prediction by Gene Expression Monitoring** — Science (1999) 11,582 [DOI](#)
13. ★ **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003** — ScholarWorks - Georgia State University (Georgia State University) (2006) 11,474

14. ★  **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](#)
15. ☆  **Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans** — Nature (2016) 10,234 [DOI](#)
16. ★  **The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia** — Blood (2016) 10,068 [DOI](#)
17. ☆  **Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling** — Nature (2000) 9,895 [DOI](#)
18. ★  **The biology function and biomedical applications of exosomes** — Science (2020) 9,792 [DOI](#)
19. ☆  **Stem cells, cancer, and cancer stem cells** — Nature (2001) 9,675 [DOI](#)
20. ★  **PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency** — New England Journal of Medicine (2015) 9,284 [DOI](#)
21. ★  **The Ensembl Variant Effect Predictor** — Genome biology (2016) 8,447 [DOI](#)
22. ★  **The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms** — Blood (2016) 7,705 [DOI](#)
23. ★  **Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing** — New England Journal of Medicine (2012) 7,691 [DOI](#)
24. ☆  **Highly Parallel Genome-wide Expression Profiling of Individual Cells Using Nanoliter Droplets** — Cell (2015) 7,681 [DOI](#)
25. ★  **Massively parallel digital transcriptional profiling of single cells** — Nature Communications (2017) 7,517 [DOI](#)
26. ☆  **Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell** — Nature Medicine (1997) 6,902 [DOI](#)
27. ☆  **Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle** — Immunity (2013) 6,737 [DOI](#)
28. ★  **Real time quantitative PCR.** — Genome Research (1996) 6,195 [DOI](#)
29. ★  **Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel** — Blood (2016) 5,786 [DOI](#)
30. ☆  **Dimensionality reduction for visualizing single-cell data using UMAP** — Nature Biotechnology (2018) 5,599 [DOI](#)

Fronts de recherche

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

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

AXE 1 – MÉCANISMES PROTÉASOME & RÉSISTANCE

1223 articles · 13 fronts · 67988 connexions

Front 1 — 292 articles

>Résistance aux inhibiteurs de protéasome dans le myélome multiple

Ce front de recherche se concentre sur l'élucidation des mécanismes de résistance aux thérapies ciblées du myélome multiple, particulièrement les inhibiteurs de protéasome (bortézomib, carfilzomib) et les agents immunomodulateurs. Les approches méthodologiques dominantes incluent le séquençage ciblé pour identifier les mutations de résistance, l'analyse des voies moléculaires (notamment CRBN et Ras), et l'étude du microenvironnement médullaire avec focus sur l'IL-6 et les interactions ostéo-immunitaires.

Les résultats récents révèlent une incidence élevée de mutations dans les gènes CRBN et les voies Ras chez les patients réfractaires, ainsi que le rôle central de l'IL-6 dans le couplage entre perte osseuse et progression tumorale. L'émergence de la mort cellulaire immunogène comme stratégie thérapeutique et l'identification de nouvelles cibles comme CDK7 enrichissent l'arsenal thérapeutique.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative combinant génomique des mécanismes de résistance, biologie du microenvironnement tumoral et développement de thérapies combinatoires rationnelles. Cette convergence reflète l'évolution vers une médecine personnalisée pour surmonter la résistance thérapeutique, principal défi clinique du myélome réfractaire.

Front 2 — 242 articles

>Mécanismes de résistance aux inhibiteurs du protéasome

Ce front de recherche se concentre sur le développement d'inhibiteurs du protéasome de nouvelle génération et l'élucidation des mécanismes de résistance dans le myélome multiple. Les approches méthodologiques dominantes incluent des essais cliniques de phase I/II évaluant carfilzomib, marizomib et MLN9708, des études précliniques in vitro/in vivo, et des analyses protéomiques/métabolomiques pour caractériser la résistance.

Les résultats récents révèlent que la résistance au bortézomib implique des reprogrammations métaboliques complexes, notamment l'augmentation de la synthèse de sérine et des modifications du métabolisme énergétique. Les cellules adaptées aux inhibiteurs du protéasome deviennent largement indépendantes de l'activité protéasomale normale. L'inhibition sélective de l'immunoprotéasome émerge comme stratégie prometteuse pour contourner la résistance aux inhibiteurs non-spécifiques.

Ce qui distingue ce front est l'intégration systémique des approches thérapeutiques et mécanistiques. Plutôt que de simplement développer de nouveaux inhibiteurs, les chercheurs adoptent une approche holistique combinant développement de composés sélectifs, compréhension des voies métaboliques de résistance, et identification de cibles thérapeutiques alternatives pour surmonter l'échappement tumoral aux thérapies actuelles.

Front 3 — 201 articles

>Ubiquitin-Proteasome Therapeutics for Multiple Myeloma

Ce front de recherche se concentre sur l'analyse structurelle et fonctionnelle du système ubiquitine-protéasome, combinant des approches de biologie moléculaire, de criblage pharmacologique et d'études mécanistiques. Les méthodologies dominantes incluent la caractérisation des complexes E3 ligases, l'analyse des voies de débubiquitination, et le développement d'inhibiteurs ciblés comme VLX1570 spécifique d'USP-14.

Les résultats récents révèlent l'expansion du "code ubiquitine" avec de nouveaux mécanismes de régulation post-traductionnelle, et l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques au-delà du protéasome classique. La connexion entre stress du réticulum endoplasmique et accumulation de céramides via NF- κ B ouvre des perspectives inattendues. Les approches de dégradation ciblée des protéines (TPD) émergent comme alternative aux inhibiteurs traditionnels.

Ce front se distingue par son passage d'une approche "one-size-fits-all" vers des stratégies personnalisées exploitant la spécificité des E3 ligases et débubiquitinases. L'intégration des voies NF- κ B, Myc et du stress cellulaire révèle la complexité des mécanismes de résistance, particulièrement dans le myélome multiple où les cellules dépendent étroitement du système protéasomal.

Front 4 — 145 articles

>Immunoprotéasomes et inhibiteurs sélectifs thérapeutiques

Ce front de recherche se distingue par une approche méthodologique multi-niveau combinant la cryomicroscopie électronique pour élucider les structures protéasomales, le développement d'inhibiteurs site-spécifiques ciblant sélectivement les sous-unités immunoprotéasomales (LMP2, LMP7), et l'analyse de la réponse au stress protéotoxique dans différents contextes pathologiques.

Les résultats récents révèlent que les immunoprotéasomes, formes inductibles des protéasomes constitutifs, jouent des rôles cruciaux au-delà de leur fonction immunitaire classique. Des inhibiteurs sélectifs comme ONX 0914 montrent une efficacité thérapeutique dans la myocardite virale et certains cancers, tandis que le ciblage spécifique de LMP2 induit l'apoptose dans les cellules cancéreuses prostatiques. L'émergence du concept de stress protéotoxique comme mécanisme pathogène transversal ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Ce qui distingue fondamentalement ce front est l'évolution d'une approche globale d'inhibition protéasomale vers une stratégie de précision ciblant spécifiquement les immunoprotéasomes. Cette sélectivité permet de préserver les fonctions protéasomales essentielles tout en modulant spécifiquement les processus inflammatoires et oncologiques, représentant une rupture conceptuelle majeure dans le domaine de l'inhibition protéasomale thérapeutique.

Front 5 — 143 articles

>Stress Protéostatique Thérapeutique en Oncologie

Ce front de recherche exploite la dépendance accrue des cellules cancéreuses aux mécanismes de protéostasie comme vulnérabilité thérapeutique. Les approches méthodologiques dominent autour de l'analyse des voies de dégradation protéique (système ubiquitine-protéasome, autophagie), l'étude des réponses au stress (stress réticulaire, stress oxydatif), et le développement de stratégies combinatoires ciblant multiples voies de contrôle qualité.

Les résultats récents révèlent que la résistance aux inhibiteurs de protéasome (bortezomib, carfilzomib) implique des mécanismes compensatoires complexes : surexpression de transporteurs ABC, activation de voies alternatives de dégradation, et adaptation du système de réponse au stress du réticulum endoplasmique. Des combinaisons innovantes émergent, comme lycorine-bortezomib ou l'utilisation d'auranofin pour surmonter les résistances.

Ce qui distingue ce front est l'intégration conceptuelle entre stress génomique et protéotoxique, dépassant l'approche traditionnelle centrée uniquement sur le protéasome. L'accent se porte sur la compréhension systémique des réseaux de protéostasie et leur exploitation pour développer des thérapies personnalisées, particulièrement en hématologie maligne où la surproduction protéique constitue un talon d'Achille exploitable.

Front 6 — 102 articles

>Thérapies combinées ciblant les mécanismes épigénétiques

Ce front de recherche se concentre sur l'optimisation des inhibiteurs d'HDAC (histone désacétylases) en combinaison thérapeutique pour surmonter la résistance au traitement dans les hémopathies malignes. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'analyse des modifications épigénétiques post-traductionnelles des histones, l'étude des voies de signalisation NF- κ B, et le développement de stratégies de thérapies combinées ciblant simultanément plusieurs mécanismes de résistance.

Les résultats récents révèlent que les inhibiteurs d'HDAC présentent des effets synergiques remarquables lorsqu'associés aux thérapies ciblées conventionnelles, particulièrement dans le myélome multiple et les lymphomes du manteau. Les chercheurs ont identifié de nouveaux "checkpoints" épigénétiques impliqués dans l'échappement tumoral et caractérisé le rôle des exosomes de cellules souches mésenchymateuses dans la résistance thérapeutique.

Ce front se distingue par son approche intégrative combinant épigénétique et immunothérapie, ainsi que par l'identification de biomarqueurs prédictifs de réponse aux combinaisons thérapeutiques. L'accent est mis sur la compréhension des mécanismes moléculaires sous-jacents à la synergie thérapeutique plutôt que sur le développement de nouveaux agents individuels.

Front 7 — 51 articles

>Toxicité Cardiovasculaire des Inhibiteurs du Protéasome

Ce front de recherche se concentre sur les approches translationnelles combinant études précliniques sur modèles murins, analyses mécanistiques moléculaires, et développement de stratégies de cardioprotection. Les méthodologies dominantes incluent l'investigation des voies de signalisation mitochondriale, l'évaluation de la dysfonction protéasomale, et la recherche de biomarqueurs cardiovasculaires spécifiques.

Les résultats récents révèlent que la cardiotoxicité du carfilzomib implique une disruption de l'homéostasie protéique cardiaque, des altérations mitochondriales majeures, et des effets vasospastiques directs sur les artères coronaires. L'émergence de stratégies cardioprotectrices comme la metformine et l'ostéocrine offre des perspectives thérapeutiques prometteuses. Les mécanismes identifiés incluent l'accumulation de protéines mal repliées, le stress oxydatif mitochondrial, et la perturbation du métabolisme énergétique cardiaque.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrée de cardio-oncologie, dépassant la simple description clinique pour élucider les mécanismes moléculaires précis. L'accent sur la réversibilité de la dysfonction ventriculaire et le développement d'interventions préventives ciblées marque une évolution vers une médecine personnalisée en oncologie, optimisant l'efficacité antitumorale tout en préservant la fonction cardiovasculaire.

Front 8 — 25 articles

>Inhibition du transport nucléaire en cancérologie

Ce front de recherche se concentre sur l'inhibition thérapeutique de l'exportine-1 (XPO1/CRM1), une protéine de transport nucléaire surexprimée dans les cancers. Les approches méthodologiques dominantes incluent le développement d'inhibiteurs sélectifs (SINE compounds), l'évaluation de combinaisons thérapeutiques avec les inhibiteurs de protéasome, et l'analyse des mécanismes de résistance via des plateformes de suivi moléculaire à haut débit.

Les résultats récents démontrent que le selinexor, premier inhibiteur sélectif d'XPO1, agit en désactivant NF- κ B et présente des effets synergiques avec le carfilzomib dans le myélome multiple. La combinaison hebdomadaire selinexor-carfilzomib-dexaméthasone montre une efficacité prometteuse chez les patients non-réfractaires. Les mécanismes incluent la dégradation protéasomale de XPO1 médiée par l'ubiquitine ligase E3 ASB8, et des effets synergiques avec la melphalan.

Ce front se distingue par son approche novatrice ciblant le transport nucléoplasmique plutôt que les voies classiques de dégradation protéique. Il ouvre une nouvelle stratégie thérapeutique particulièrement pertinente pour contourner les résistances aux inhibiteurs de protéasome traditionnels en hématologie-oncologie.

Front 9 — 2 articles

>Ubiquitin-Mediated DNMT3A Regulation in Hematologic Malignancy

Ce front de recherche exploite des approches de profilage systématique pour caractériser les variants de DNMT3A et leurs mécanismes de régulation post-traductionnelle. Les méthodologies dominantes incluent le criblage fonctionnel à grande échelle des variants génétiques, l'analyse de stabilité protéique, et l'identification d'interactions protéine-protéine impliquant les ligases E3 ubiquitine.

Les résultats clés révèlent que l'adaptateur de ligase E3 ubiquitine DCAF8 médie l'instabilité protéique de variants spécifiques de DNMT3A. Cette découverte établit un lien mécanistique entre les mutations driver de l'hématopoïèse clonale et la voie ubiquitine-protéasome, particulièrement pertinent dans le contexte du myélome multiple où les inhibiteurs du protéasome comme le bortézomib et le carfilzomib sont thérapeutiquement cruciaux.

Ce front se distingue par son approche systématique de cartographie variant-fonction plutôt que l'étude de mutations individuelles, et par l'identification inattendue du système ubiquitine comme régulateur clé de DNMT3A. Cette perspective ouvre de nouvelles voies thérapeutiques ciblant l'axe DCAF8-DNMT3A et pourrait expliquer certains mécanismes de résistance aux inhibiteurs du protéasome.

Front 10 — 2 articles

>PIM Kinases as Therapeutic Targets in Multiple Myeloma

Ce front de recherche utilise principalement des approches de biologie moléculaire et de pharmacologie pour caractériser les kinases PIM comme nouvelles cibles thérapeutiques. Les méthodologies dominantes incluent l'analyse fonctionnelle des isoformes PIM1/2/3, l'étude de leurs interactions avec les voies de signalisation oncogènes, et le développement d'inhibiteurs spécifiques.

Les résultats récents révèlent que PIM2 joue un rôle oncogénique complexe dans le métabolisme tumoral du myélome multiple, avec une expression élevée corrélée à la progression tumorale. Les trois isoformes PIM présentent des fonctions biologiques étendues et complémentaires dans la pathogenèse du myélome, suggérant un potentiel thérapeutique significatif.

Ce front se distingue par son focus sur une famille de kinases sérine/thréonine relativement sous-explorée comparée aux cibles classiques du myélome. L'approche s'éloigne des inhibiteurs du protéasome traditionnels pour explorer de nouvelles voies de signalisation. L'accent mis sur PIM2 spécifiquement, avec ses fonctions métaboliques complexes, représente une stratégie innovante pour contourner les mécanismes de résistance aux thérapies actuelles du myélome multiple.

Front 11 — 2 articles

>p38 MAPK Ciblage Thérapeutique Myélome Multiple

Ce front de recherche se concentre sur l'approche méthodologique de ciblage moléculaire de la voie p38 MAPK comme stratégie thérapeutique de nouvelle génération pour surmonter la résistance aux inhibiteurs du protéasome dans le myélome multiple. Les chercheurs explorent les mécanismes de signalisation cellulaire alternatifs au-delà des voies classiques ubiquitine-protéasome.

Les résultats récents identifient p38 MAPK comme une cible thérapeutique prometteuse pour contourner la résistance développée contre le bortézomib et le carfilzomib. Cette voie de signalisation apparaît comme un mécanisme compensatoire critique permettant aux cellules myélomateuses d'échapper à l'apoptose induite par les thérapies conventionnelles.

Ce qui distingue ce front est son approche de repositionnement thérapeutique, déplaçant le focus du ciblage direct du protéasome vers les voies de signalisation en amont et parallèles. Cette stratégie représente une évolution conceptuelle majeure dans la compréhension des mécanismes de résistance, proposant une intervention au niveau des cascades de signalisation plutôt que sur les effecteurs terminaux. L'approche suggère une thérapie combinatoire potentielle intégrant les inhibiteurs p38 MAPK aux protocoles existants.

Front 12 — 2 articles

>Antifongiques azolés en héματο-oncologie : gestion prophylactique

Les approches méthodologiques dominantes reposent sur l'élaboration de recommandations consensuelles d'experts cliniciens et l'analyse de la pratique thérapeutique en conditions réelles. Les études se concentrent sur l'optimisation des protocoles prophylactiques et thérapeutiques, en intégrant les données pharmacocinétiques, les interactions médicamenteuses et les profils de résistance fongique.

Les résultats récents soulignent l'importance critique de la prophylaxie antifongique systématique chez les patients héματο-oncologiques, particulièrement pour la prévention des infections à *Aspergillus* et *Mucor*. Les recommandations actuelles précisent les indications spécifiques des différents azolés, leurs modalités d'administration optimales et la gestion des interactions avec les chimiothérapies.

Ce front se distingue par son approche pragmatique centrée sur l'application clinique plutôt que sur la recherche fondamentale. Contrairement aux études mécanistiques sur les voies de l'ubiquitine ou la résistance aux inhibiteurs du protéasome, ce domaine privilégie l'expertise consensuelle pour standardiser les pratiques prophylactiques. L'accent est mis sur la prévention des complications infectieuses chez des patients immunodéprimés, représentant un enjeu clinique majeur en héματο-oncologie moderne.

Front 13 — 2 articles**>Proteasome Inhibition in Gallstone Disease Prevention**

Ce cluster révèle un front de recherche émergent explorant l'application thérapeutique des inhibiteurs du protéasome au-delà du cancer, spécifiquement dans la prévention des lithiases biliaires. Les approches méthodologiques combinent des modèles précliniques in vivo utilisant des régimes alimentaires lithogènes et des analyses biochimiques approfondies du métabolisme cholestérolique et des acides biliaires.

Les résultats récents démontrent que l'inhibition du protéasome module favorablement l'homéostasie lipidique hépatique, réduisant la formation de calculs biliaires cholestéroliques. Cette protection s'exerce par la régulation des voies métaboliques contrôlant la synthèse du cholestérol et le transport des acides biliaires, suggérant un rôle du système ubiquitine-protéasome dans le métabolisme hépatique des lipides.

Ce front se distingue par sa dimension translationnelle innovante, repositionnant des agents anticancéreux établis (bortezomib, carfilzomib) vers des applications gastro-hépatiques. Cette approche de "drug repurposing" ouvre des perspectives thérapeutiques inédites pour les maladies biliaires, tout en révélant de nouveaux mécanismes physiopathologiques impliquant la dégradation protéique dans l'homéostasie métabolique. L'intersection entre oncologie et gastro-entérologie caractérise ce front émergent.

AXE 2 — BIOLOGIE TUMORALE & MICROENVIRONNEMENT

1010 articles · 10 fronts · 39015 connexions

Front 1 — 366 articles**>Immunothérapie et mort cellulaire programmée en oncologie**

Ce front de recherche se caractérise par l'intégration de multiples approches méthodologiques : analyse des mécanismes de mort cellulaire programmée (pyroptose, ferroptose, nécroptose), étude du microenvironnement tumoral hypoxique, et développement de stratégies d'immunothérapie ciblée. Les chercheurs combinent la biologie moléculaire des voies de signalisation (mTOR, NF- κ B, TGF- β) avec l'immunologie tumorale et l'analyse des interactions cellule-microenvironnement.

Les résultats récents révèlent que la modulation thérapeutique de la mort cellulaire programmée peut surmonter l'immunosuppression tumorale et la résistance aux traitements. Les exosomes dérivés de cellules dendritiques émergent comme vecteurs thérapeutiques prometteurs, tandis que l'inhibition des checkpoints immunitaires (PD-1/PD-L1) se combine efficacement avec le ciblage des voies métaboliques tumorales.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative liant métabolisme cellulaire, inflammation, et réponse immunitaire. Plutôt que de cibler isolément les cellules tumorales, cette recherche vise à "reprogrammer" l'ensemble du microenvironnement tumoral en exploitant les mécanismes endogènes de mort cellulaire pour restaurer une immunosurveillance efficace.

Front 2 — 254 articles

>Immunothérapies ciblées en myélome multiple avancé

Ce front de recherche se concentre sur les approches méthodologiques combinant immunothérapies ciblées et thérapies cellulaires. Les méthodes dominantes incluent le développement d'anticorps monoclonaux anti-CD38 et anti-BCMA, les thérapies CAR-T ciblant des antigènes spécifiques du myélome, et l'analyse des interactions cellules tumorales-microenvironnement médullaire.

Les résultats récents montrent l'efficacité clinique établie du daratumumab (anti-CD38) et l'émergence prometteuse des thérapies CAR-T anti-BCMA pour les myélomes réfractaires. Les études révèlent également l'importance des mécanismes de résistance immunologique et le rôle de molécules comme CD226 dans l'immunosurveillance. La dégradation protéique ciblée représente une nouvelle approche thérapeutique en développement.

Ce front se distingue par son approche translationnelle intégrée, combinant compréhension des mécanismes de résistance, développement de nouvelles cibles thérapeutiques (BCMA, SLAMF7), et optimisation des immunothérapies existantes. L'accent mis sur les myélomes réfractaires et l'évolution clonale dans le microenvironnement médullaire caractérise cette recherche de pointe, visant à transformer le pronostic d'une maladie historiquement incurable.

Front 3 — 117 articles

>Thérapies CAR-T Avancées et Immunothérapie Adaptative

Ce front de recherche se concentre sur l'ingénierie génétique des cellules T avec des récepteurs chimériques antigéniques (CAR) et le développement d'immunothérapies cellulaires adoptives. Les approches méthodologiques dominantes incluent la modification génétique de cellules T et NK, l'incorporation de domaines de costimulation, le ciblage de nouveaux antigènes tumoraux, et l'utilisation d'analyses omiques multidimensionnelles pour optimiser les thérapies.

Les résultats récents clés révèlent des avancées significatives dans la gestion des toxicités associées aux CAR-T, le développement de CAR-NK comme alternative, et l'expansion vers les tumeurs solides par le ciblage du stroma tumoral (notamment via FAP). Les chercheurs explorent également des approches au-delà des CAR-T traditionnels et l'application à diverses malignités hématologiques et tumeurs solides comme le cancer du sein triple-négatif.

Ce qui distingue ce front est sa transition d'une approche principalement centrée sur les malignités hématologiques vers une stratégie plus large incluant les tumeurs solides, avec un accent particulier sur la sécurité clinique, l'ingénierie de nouvelle génération, et l'intégration de données omiques pour personnaliser les traitements.

Front 4 — 83 articles

>Classification évolutive et pathogenèse des néoplasies lymphoïdes

Ce front de recherche se concentre sur l'amélioration de la classification des néoplasies hématologiques et la compréhension de leurs mécanismes pathogéniques. Les approches méthodologiques dominantes intègrent des analyses multidisciplinaires combinant morphologie, immunophénotypage, génétique moléculaire et épigénétique pour affiner les critères diagnostiques.

Les résultats récents incluent la publication de la 5ème édition de la classification OMS des tumeurs hématolymphoïdes et du Consensus International, qui intègrent de nouvelles entités et biomarqueurs. L'accent est mis sur les lymphoproliférations associées à l'EBV, les troubles post-transplantation, et les mécanismes de résistance thérapeutique. Les recherches révèlent l'importance croissante de la régulation épigénétique dans les hémopathies malignes et des voies de signalisation comme PI3K/AKT et Notch.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative combinant classification nosologique rigoureuse et compréhension mécanistique approfondie. Cette convergence permet de mieux stratifier les patients et d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques, particulièrement pour les lymphomes résistants aux traitements conventionnels.

Front 5 — 81 articles

>Immunosuppression et échappement tumoral hématologique

Ce front de recherche utilise principalement des approches d'immunophénotypage avancé, de séquençage unicellulaire du microenvironnement tumoral, et d'analyses transcriptomiques pour caractériser les mécanismes d'échappement immunitaire. Les études combinent l'analyse des populations de cellules régulatrices (Tregs), la caractérisation du microenvironnement de la niche tumorale, et l'évaluation des interactions cellule-cellule dans la moelle osseuse.

Les résultats récents révèlent que les cellules leucémiques exploitent activement les Tregs pour éviter la surveillance immunitaire, particulièrement dans la leucémie myéloïde aiguë (LMA). L'inflammation chronique émerge comme un facteur clé favorisant la progression tumorale et la résistance thérapeutique. Les mécanismes d'adhésion cellulaire (CAM-DR) dans le microenvironnement médullaire confèrent une résistance aux traitements conventionnels.

Ce qui distingue ce front est l'intégration de l'« immunome » comme nouvelle dimension stratificatrice, particulièrement pertinente pour optimiser les transplantations allogéniques et développer des immunothérapies ciblées. L'accent mis sur l'effet greffon-contre-leucémie et les stratégies d'immunomodulation post-transplantation reflète une approche thérapeutique personnalisée basée sur le profil immunitaire tumoral individuel.

Front 6 — 44 articles

>Thérapies NK dans les hémopathies malignes

Ce front de recherche se concentre sur l'ingénierie et l'optimisation des cellules Natural Killer (NK) pour traiter les cancers hématologiques, particulièrement le myélome multiple. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'ingénierie de récepteurs antigéniques chimériques (CAR-NK), la thérapie adoptive allogénique, et l'analyse des mécanismes d'échappement immunitaire des cellules tumorales au sein du microenvironnement médullaire.

Les résultats récents révèlent que les cellules NK CAR-modifiées offrent des avantages significatifs par rapport aux CAR-T, notamment une meilleure sécurité et une capacité cytolytique préservée. Les chercheurs ont identifié des stratégies pour surmonter l'immunosuppression du microenvironnement tumoral et restaurer la surveillance immunitaire NK contre les cellules plasmocytaires transformées.

Ce qui distingue ce front est l'approche intégrée combinant l'ingénierie cellulaire avancée avec une compréhension approfondie des mécanismes d'évasion immunitaire spécifiques aux hémopathies malignes. L'accent mis sur les récepteurs inhibiteurs, les points de contrôle immunitaire, et la modulation du microenvironnement médullaire représente une évolution vers des immunothérapies personnalisées et plus efficaces.

Front 7 — 26 articles

>Single-Cell Immunotherapy Resistance in Cancer

Ce front de recherche exploite massivement le séquençage ARN unicellulaire (scRNA-seq) pour décrypter les mécanismes de résistance aux immunothérapies, particulièrement dans les cancers hématologiques comme le myélome multiple. Les approches méthodologiques dominantes combinent l'analyse transcriptomique unicellulaire, la caractérisation du microenvironnement tumoral, et l'étude des populations lymphocytaires non-conventionnelles (cellules $\gamma\delta$ T, MAIT, NK).

Les résultats récents révèlent l'existence d'états de stress cellulaire pan-cancéreux associés à la résistance thérapeutique, identifiés par cartographie transcriptomique. Les chercheurs documentent comment l'hétérogénéité cellulaire tumorale, notamment l'évolution clonale dans la moelle osseuse, génère une immunosuppression complexe échappant aux thérapies conventionnelles. L'émergence des cellules $\gamma\delta$ T comme candidats thérapeutiques prometteurs, avec leurs capacités cytotoxiques uniques et leur reconnaissance antigénique élargie, constitue une avancée majeure.

Ce front se distingue par son approche intégrative : plutôt que d'étudier isolément les cellules tumorales ou immunitaires, il caractérise leurs interactions dynamiques à l'échelle unicellulaire. Cette stratégie révolutionnaire permet d'identifier de nouveaux points de contrôle immunologique et de développer des immunothérapies combinatoires personnalisées, particulièrement pertinentes pour surmonter la complexité du microenvironnement médullaire dans les hémopathies malignes.

Front 8 — 2 articles

>Cystatins dans la régulation immunitaire tumorale

Ce front de recherche explore les mécanismes par lesquels les cystatines de type 2, particulièrement la cystatine 6 (CST6), modulent les réponses immunitaires dans les contextes tumoraux. Les approches méthodologiques dominantes combinent l'analyse des interactions protéine-protéine entre cystatines et cathépsines cystéiniques, l'étude de l'expression différentielle dans divers types tumoraux, et l'investigation des voies de signalisation impliquées dans l'homéostasie tissulaire.

Les résultats récents révèlent le rôle dual paradoxal des cystatines : suppresseur ou promoteur tumoral selon le contexte cellulaire et tissulaire. La cystatine 6 émerge comme régulateur clé de l'homéostasie de la barrière cutanée et médiateur dans diverses pathologies non-oncologiques. L'inhibition des cathépsines lysosomiales par ces protéases influence directement les processus de dégradation protéique et de clivage post-traductionnel, impactant la présentation antigénique et la réponse immunitaire.

Ce front se distingue par sa perspective intégrative reliant protéolyse lysosomiale, régulation immunitaire et progression tumorale, ouvrant des perspectives thérapeutiques ciblant l'axe cystatines-cathépsines dans l'immunosuppression associée aux hémopathies malignes comme le myélome multiple.

Front 9 — 2 articles

>Dichloroacétate en Oncologie : Évaluation Critique Contemporaine

Ce front de recherche adopte une approche méthodologique d'analyse critique et de synthèse bibliographique pour évaluer le potentiel thérapeutique controversé du dichloroacétate (DCA) en cancérologie. Les chercheurs utilisent une démarche de revue narrative pour examiner les données expérimentales et cliniques accumulées depuis 2008, date de la première démonstration des effets anti-cancéreux du DCA.

Les résultats récents soulignent la persistance d'un paradoxe scientifique : malgré des effets anti-tumoraux prometteurs démontrés expérimentalement, le DCA demeure entouré d'incertitudes majeures concernant son efficacité clinique réelle et son profil de sécurité. L'analyse révèle un écart significatif entre les espoirs initiaux et les preuves cliniques robustes.

Ce qui distingue ce front est son positionnement critique face à l'enthousiasme thérapeutique, adoptant une perspective équilibrée entre "faits établis et doutes persistants". Cette approche reflète une maturité scientifique croissante dans l'évaluation des thérapies anti-cancéreuses alternatives, privilégiant l'analyse factuelle plutôt que les promesses théoriques, particulièrement pertinente pour les thérapies métaboliques ciblant le microenvironnement tumoral.

Front 10 — 2 articles

>Conceptualisation des Modèles du Microenvironnement Tumoral

Ce front de recherche se concentre sur la clarification méthodologique et conceptuelle des approches de modélisation du microenvironnement tumoral. L'approche dominante est méta-analytique, adoptant une perspective épistémologique pour examiner la diversité sémantique et méthodologique du terme "modèle" dans la recherche oncologique.

Le résultat clé identifié est la reconnaissance de l'ambiguïté terminologique fondamentale entourant le concept de "modèle" en oncologie. L'analyse révèle que cette polysémie (17 définitions substantives, 11 verbales) crée une confusion conceptuelle significative dans l'étude du microenvironnement tumoral, particulièrement pour le myélome multiple où l'interaction entre cellules plasmiques et niche médullaire est cruciale.

Ce front se distingue par son approche réflexive unique sur les fondements méthodologiques de la recherche oncologique, plutôt que par des découvertes expérimentales directes. Il souligne la nécessité d'une standardisation terminologique pour améliorer la reproductibilité et la comparabilité des études sur le microenvironnement tumoral. Cette clarification conceptuelle est particulièrement pertinente pour comprendre l'évolution clonale et l'immunosuppression dans le contexte du myélome multiple, où la précision des modèles d'étude conditionne l'interprétation des mécanismes pathophysiologiques.

AXE 3 — CAR-T & IMMUNOTHÉRAPIES COMBINÉES

788 articles · 5 fronts · 95423 connexions

Front 1 — 279 articles

>Immunothérapie avancée dans le myélome multiple réfractaire

Ce front de recherche se concentre sur les approches méthodologiques combinant la caractérisation immunogénomique des cellules suppressives, l'analyse des mécanismes d'échappement immunitaire, et l'évaluation comparative des nouvelles immunothérapies. Les chercheurs utilisent principalement des technologies de séquençage de nouvelle génération, l'hybridation in situ par fluorescence, et la caractérisation phénotypique des populations cellulaires suppressives pour optimiser les stratégies thérapeutiques.

Les résultats récents révèlent l'efficacité prometteuse des anticorps bispécifiques et des thérapies CAR-T ciblant BCMA dans les myélomes triple-réfractaires, avec des profils de sécurité favorables. L'identification précise des cellules suppressives dérivées des myéloïdes (G-MDSC) et des mécanismes de mort cellulaire immunogène ouvre de nouvelles voies thérapeutiques. Les combinaisons incluant le daratumumab et l'isatuximab montrent une efficacité accrue.

Ce front se distingue par son approche intégrative combinant biomarqueurs moléculaires, microenvironnement médullaire et immunothérapies personnalisées. Contrairement aux approches traditionnelles basées sur les facteurs cliniques, cette recherche privilégie la stratification moléculaire pour guider les décisions thérapeutiques dans une maladie restant largement incurable.

Front 2 — 255 articles

>Anticorps Bispécifiques et CAR-T Post-BCMA

Ce front de recherche se concentre sur les approches méthodologiques suivantes : essais cliniques de phase 2 évaluant l'efficacité d'anticorps bispécifiques ciblant GPRC5D (talquetamab, elranatamab) et BCMA (teclistamab) ; études de résistance et d'échappement antigénique après thérapies BCMA ; analyses rétrospectives en conditions réelles ; et développement de consensus d'experts pour la gestion des infections.

Les résultats récents montrent que le ciblage de GPRC5D offre une alternative efficace après échec des thérapies BCMA, avec des taux de réponse substantiels chez les patients lourdement prétraités. Les CAR-T anti-BCMA comme cilta-cel restent efficaces même après exposition à d'autres agents anti-BCMA. Cependant, ces thérapies provoquent une hypogammaglobulinémie universelle et prolongée chez les répondeurs, nécessitant une supplémentation en immunoglobulines pour réduire drastiquement les infections graves.

Ce qui distingue ce front est sa transition vers des cibles alternatives (GPRC5D vs BCMA), son focus sur la séquentialité thérapeutique, et surtout l'émergence d'un corpus de recommandations structurées pour la gestion des complications infectieuses, reflétant la maturation clinique de ces immunothérapies révolutionnaires.

Front 3 — 161 articles

>CAR-T et immunothérapies cellulaires anticancéreuses

Ce front de recherche se concentre sur l'ingénierie cellulaire pour l'immunothérapie, particulièrement les thérapies CAR-T et CAR-NK. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'ingénierie de récepteurs chimériques, l'optimisation des cellules Natural Killer, et le développement d'anticorps thérapeutiques combinés. Les chercheurs explorent également l'intégration des immunités innée et adaptative pour améliorer l'efficacité thérapeutique.

Les résultats récents clés montrent une expansion réussie des CAR-T des malignités hématologiques vers les tumeurs solides, avec des avancées significatives dans les thérapies CAR-NK comme alternatives moins toxiques. Les anticorps bispécifiques et les thérapies combinatoires émergent comme solutions pour surmonter la résistance tumorale. L'application des CAR-T aux maladies auto-immunes représente une diversification prometteuse.

Ce qui distingue ce front est son approche multi-modale combinant ingénierie cellulaire, ciblage moléculaire précis, et stratégies thérapeutiques personnalisées. L'accent sur les défis de sécurité, la gestion des déficiences anticorps secondaires, et l'optimisation des voies de signalisation cytokiniques reflète une maturation du domaine vers des applications cliniques plus sophistiquées et sûres.

Front 4 — 86 articles

>Immunothérapies BCMA-ciblées contre le myélome multiple

Ce front de recherche se concentre sur le développement et l'optimisation d'immunothérapies ciblant l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA) pour traiter le myélome multiple réfractaire. Les approches méthodologiques dominantes incluent les cellules CAR-T anti-BCMA (idecabtagene vicleucel, ciltacabtagene autoleucel), les anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T, les conjugués anticorps-médicament, et les thérapies combinées avec le daratumumab.

Les résultats récents démontrent une efficacité clinique significative des CAR-T BCMA avec des taux de réponse élevés, mais révèlent aussi des limitations importantes : rechutes par perte d'expression de BCMA, dysfonction immunitaire T préexistante, et résistances acquises. Ces défis ont motivé le développement de CAR-T bispécifiques (BCMA/CD38) et l'exploration de cibles alternatives comme GPRC5D.

Ce qui distingue ce front est son approche pragmatique face aux échecs thérapeutiques : plutôt que d'optimiser uniquement les CAR-T BCMA, les chercheurs développent simultanément des stratégies de contournement (multi-ciblage, nouvelles cibles) et des thérapies de sauvetage post-rechute. Cette diversification thérapeutique reflète une maturité croissante du domaine, passant des preuves de concept aux solutions pour les résistances cliniques réelles.

Front 5 — 2 articles

>Stratégies Thérapeutiques pour Myélome Multiple Réfractaire

Ce front de recherche se concentre sur l'optimisation des approches thérapeutiques pour le myélome multiple en rechute/réfractaire (RRMM), utilisant principalement des analyses de cohortes cliniques et des études comparatives d'efficacité. Les méthodologies dominantes incluent l'évaluation de séquences thérapeutiques, l'analyse de résistances croisées entre classes de médicaments, et l'intégration de données du monde réel pour guider les décisions cliniques.

Les résultats récents révèlent une complexification croissante de la prise en charge due à la multiplication des options thérapeutiques disponibles (CAR-T anti-BCMA, anticorps bispécifiques, combinaisons incluant le daratumumab). Les études documentent l'émergence de résistances multiples et la nécessité d'adapter les stratégies selon l'exposition thérapeutique préalable des patients.

Ce qui distingue ce front est son approche pragmatique centrée sur l'optimisation de l'utilisation clinique des nouvelles immunothérapies plutôt que sur leur développement fondamental. L'accent est mis sur les stratégies de séquençage thérapeutique et la gestion des résistances acquises, reflétant la maturité croissante du domaine où l'enjeu principal devient l'intégration optimale des multiples options thérapeutiques disponibles.

AXE 4 — MRD & RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE

801 articles · 9 fronts · 41228 connexions

Front 1 — 280 articles

>Détection de Maladie Résiduelle Minimale par Technologies Avancées

Ce front de recherche se concentre sur l'optimisation des approches méthodologiques pour détecter et surveiller la maladie résiduelle minimale (MRD) dans le myélome multiple. Les techniques dominantes combinent la cytométrie en flux multiparamétrique et le séquençage de nouvelle génération (NGS), avec l'émergence de la spectrométrie de masse comme méthode complémentaire. L'approche clonoSEQ par NGS gagne particulièrement en validation clinique.

Les résultats récents établissent définitivement la valeur pronostique de la négativité MRD pour la survie sans progression et globale, comme démontré par des méta-analyses sur de larges cohortes. L'intégration de la MRD dans les critères de réponse thérapeutique devient standard, notamment dans l'évaluation des nouveaux protocoles incluant les anticorps monoclonaux anti-CD38 et post-transplantation autologue.

Ce qui distingue ce front est sa transition vers la médecine de précision : la MRD n'est plus seulement un biomarqueur pronostique mais devient un outil de stratification thérapeutique personnalisée. L'enjeu actuel porte sur la standardisation des seuils de sensibilité, l'harmonisation des techniques entre centres, et l'adaptation aux populations spécifiques comme les patients âgés non-éligibles à la transplantation.

Front 2 — 184 articles

>Détection de Maladie Résiduelle Mesurable en Hématologie

Ce front de recherche se concentre sur l'optimisation des techniques de détection de la maladie résiduelle mesurable (MRD) dans les leucémies aiguës myéloïdes, avec des applications émergentes au myélome multiple. Les approches méthodologiques dominantes incluent la cytométrie en flux multiparamétrique, le séquençage de nouvelle génération (NGS), et l'harmonisation des protocoles de détection selon les recommandations du European LeukemiaNet.

Les résultats récents clés montrent que la MRD constitue un biomarqueur pronostique indépendant crucial pour évaluer la réponse thérapeutique et guider les décisions de transplantation allogénique. Les nouvelles techniques permettent une détection plus sensible et standardisée, améliorant la stratification des patients et l'adaptation des traitements.

Ce qui distingue ce front est l'intégration de technologies de pointe (cytométrie multicolore, NGS) avec une approche clinique translationnelle, visant à transformer la détection de MRD en outil de médecine personnalisée. L'accent mis sur l'harmonisation internationale des protocoles et l'application à différentes hémopathies malignes en fait un domaine particulièrement dynamique, où la recherche fondamentale rencontre directement les besoins cliniques d'optimisation thérapeutique.

Front 3 — 157 articles

>Thérapies CAR-T et immunothérapies cellulaires innovantes

Ce front de recherche se concentre sur le développement et l'optimisation des thérapies cellulaires génétiquement modifiées, particulièrement les cellules CAR-T ciblant différents antigènes comme BCMA et CD19. Les approches méthodologiques dominantes incluent les essais cliniques de phase précoce évaluant des CAR-T bispécifiques, l'ingénierie de récepteurs entièrement humains, et l'exploration de cellules NK comme alternatives non-modifiées.

Les résultats récents révèlent des avancées significatives avec les CAR-T anti-BCMA pour le myélome multiple réfractaire, montrant des taux de réponse prometteurs. Les thérapies combinatoires, comme l'association CAR-T/ibrutinib dans la leucémie lymphoïde chronique, démontrent une synergie thérapeutique. Les approches bispécifiques ciblant BCMA et CD38 simultanément émergent pour surmonter les résistances.

Ce front se distingue par son focus sur l'ingénierie cellulaire avancée plutôt que sur la détection de maladie résiduelle minimale. Il privilégie le développement de nouvelles plateformes thérapeutiques (systèmes Sleeping Beauty, CAR entièrement humains) et l'exploration de mécanismes de résistance, positionnant l'immunothérapie cellulaire comme approche curative plutôt que comme simple outil de monitoring.

Front 4 — 134 articles**>Détection MRD Multimodale Hématologies Malignes**

Ce front de recherche se caractérise par l'intégration de multiples approches technologiques pour optimiser la détection de maladie résiduelle minimale (MRD) dans les hématologies malignes. Les méthodes dominantes combinent la cytométrie en flux multiparamétrique, le séquençage nouvelle génération (NGS), la PCR digitale en gouttelettes (ddPCR), et le séquençage VDJ haut débit. Cette approche multimodale permet une sensibilité accrue et une standardisation inter-laboratoires.

Les résultats récents démontrent que la négativité MRD constitue un biomarqueur prédictif robuste du pronostic, validé across différentes pathologies (leucémie lymphoïde aiguë, leucémie lymphoïde chronique, lymphome folliculaire, myélome multiple). L'émergence des biopsies liquides via l'ADN circulant tumoral offre une surveillance non-invasive complémentaire. Les études révèlent également l'importance du timing d'évaluation et des seuils de détection pour guider les décisions thérapeutiques.

Ce front se distingue par son approche technologique convergente, intégrant des plateformes complémentaires plutôt que concurrentielles, et par sa translation clinique immédiate comme outil de stratification thérapeutique et de monitoring post-traitement dans les essais cliniques contemporains.

Front 5 — 8 articles**>Technologies Single-Cell dans le Myélome Multiple**

Ce front de recherche exploite principalement le séquençage ARN single-cell (scRNA-seq) pour décrypter la complexité cellulaire du myélome multiple, complétant les approches traditionnelles de détection de maladie résiduelle minimale par cytométrie de flux et séquençage nouvelle génération.

Les résultats récents révèlent des mécanismes inédits de résistance thérapeutique grâce à l'identification de populations cellulaires distinctes, notamment les cellules souches cancéreuses chimiorésistantes régulées par ALCAM. Les études montrent que les survivants à long terme présentent des altérations immunitaires durables dans la moelle osseuse, détectables des décennies après le traitement initial. L'hétérogénéité tumorale révélée par scRNA-seq explique partiellement l'évolution clonale et la progression de la maladie.

Ce front se distingue par l'intégration de la résolution single-cell aux questions cliniques de MRD et de réponse thérapeutique, dépassant les analyses en vrac traditionnelles. Cette approche transformatrice permet une caractérisation fine de l'écosystème médullaire et ouvre des perspectives pour des biomarqueurs prédictifs plus précis, bien que la translation clinique reste encore limitée.

Front 6 — 8 articles

>Évaluation thérapeutique en hématologie institutionnelle

Ce cluster présente une cohérence méthodologique limitée, dominé principalement par des études rétrospectives observationnelles. L'approche méthodologique principale consiste en l'analyse rétrospective de cohortes institutionnelles, particulièrement focalisée sur l'évaluation du protocole HLH-94 pour le traitement de l'histiocytose langerhansienne hémophagocytaire. Une approche complémentaire émerge avec l'étude de cas cliniques impliquant des mutations génétiques rares (TP53) dans la leucémie lymphoblastique aiguë.

Les résultats récents se concentrent sur l'évaluation des taux de réponse et de survie dans des contextes institutionnels spécifiques, suggérant une préoccupation pour l'applicabilité clinique réelle des protocoles thérapeutiques. L'identification de mutations TP53 rares et leur impact pronostique constitue également un résultat émergent.

Ce front se distingue par sa nature institutionnelle et régionale forte, avec une représentation significative d'études hispaniques, et par son approche pragmatique d'évaluation thérapeutique plutôt que par l'innovation technologique. Contrairement aux fronts de recherche axés sur les technologies de pointe en MRD, celui-ci privilégie l'évaluation de l'efficacité thérapeutique dans des contextes cliniques réels.

Front 7 — 7 articles

>Thérapeutiques Innovantes en Amylose AL Systémique

Ce front de recherche se concentre sur le développement d'approches thérapeutiques multidimensionnelles pour l'amylose à chaînes légères (AL). Les méthodologies dominantes incluent la stabilisation conformationnelle des chaînes légères immunoglobulines, les thérapies ciblant BCMA (B-cell maturation antigen), l'analyse des répertoires géniques variables d'anticorps, et l'optimisation de la transplantation autologue de cellules souches.

Les résultats récents révèlent que les bispecifiques anti-BCMA comme l'elranatamab montrent une activité prometteuse chez les patients réfractaires au daratumumab. La stabilisation des chaînes légères émerge comme stratégie complémentaire à l'éradication des plasmocytes clonaux, particulièrement pour préserver la fonction organique. Les profils de disruption des répertoires d'anticorps offrent de nouveaux biomarqueurs diagnostiques au-delà de la quantification sérique standard.

Ce front se distingue par son approche intégrée combinant éradication cellulaire et stabilisation protéique, ainsi que par l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques dans les mécanismes de dommage tissulaire. Cette double stratégie représente un paradigme thérapeutique novateur pour cette amylose systémique complexe.

Front 8 — 3 articles

>Thérapies Ciblées en Oncologie Hématologique Avancée

Ce cluster révèle un front de recherche axé sur l'évolution des approches thérapeutiques en hématologie-oncologie, particulièrement dans le contexte du myélome multiple. Les approches méthodologiques dominantes incluent le développement d'inhibiteurs de BTK de deuxième génération avec une sélectivité améliorée, l'exploration des médecines basées sur l'ADN, et l'intégration de technologies de séquençage nouvelle génération pour le monitoring de la maladie résiduelle minimale.

Les résultats récents clés montrent que les inhibiteurs BTK de nouvelle génération offrent une efficacité thérapeutique supérieure avec moins d'effets hors-cible, représentant une avancée significative dans la précision thérapeutique. Les médecines ADN émergent comme une approche prometteuse après des décennies de développement difficile, particulièrement pour les cancers complexes comme le glioblastome multiforme.

Ce qui distingue ce front est sa convergence entre innovations pharmacologiques traditionnelles et thérapies génomiques de pointe. L'accent mis sur la réduction des effets secondaires tout en maintenant l'efficacité thérapeutique reflète une maturation du domaine vers des traitements personnalisés et mieux tolérés, essentiels pour améliorer la qualité de vie des patients en hématologie-oncologie.

Front 9 — 2 articles

>KLF4 Therapeutic Targeting in B-ALL Models

Ce front de recherche se concentre sur l'identification et la validation de cibles thérapeutiques dans la leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B (B-ALL) en utilisant des modèles xénogreffes dérivés de patients (PDX). L'approche méthodologique dominante repose sur le développement d'un système d'expression transgénique inductible in vivo dans les modèles PDX, permettant une validation fonctionnelle directe des cibles potentielles.

Le résultat clé révèle que KLF4 (Krüppel-Like Factor 4) constitue une cible thérapeutique prometteuse pour la B-ALL. Cette découverte a émergé d'une approche innovante qui surmonte les limitations des données d'expression purement descriptives en permettant une validation fonctionnelle in vivo dans un contexte cliniquement pertinent.

Ce qui distingue ce front est sa capacité à combler le fossé entre l'identification bioinformatique de cibles potentielles et leur validation thérapeutique. Contrairement aux approches traditionnelles qui restent souvent au stade descriptif, cette méthodologie permet une priorisation et validation directe des cibles dans des modèles qui conservent les caractéristiques tumorales individuelles des patients, offrant ainsi une approche plus personnalisée pour le développement thérapeutique.

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*