



Parkinson & Dopamine

Analyse bibliométrique multi-axes par intelligence artificielle

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

4	6,177	6 405	10
AXES DE RECHERCHE	ARTICLES-SOURCES	RÉFÉRENCES CO-CITÉES	CLUSTERS

AXE 1 **Neurodégénérescence dopaminergique**
2,188 articles-sources · 8 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 2188 articles · 2 clusters

AXE 2 **Symptômes moteurs**
2,491 articles-sources · 14 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 2491 articles · 3 clusters

AXE 3 **Thérapies dopaminergiques**
1,242 articles-sources · 11 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 1242 articles · 2 clusters

AXE 4 **Neuroprotection & biomarqueurs**
256 articles-sources · 10 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 256 articles · 3 clusters

Sommaire

PRÉAMBULE

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

AXE 1 – NEURODÉGÉNÉRESCENCE DOPAMINERGIQUE

1.1	Analyse bibliométrique · 2,188 articles · 2 clusters		?
1.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster		?

AXE 2 – SYMPTÔMES MOTEURS

2.1	Analyse bibliométrique · 2,491 articles · 3 clusters		?
2.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster		?

AXE 3 – THÉRAPIES DOPAMINERGIQUES

3.1	Analyse bibliométrique · 1,242 articles · 2 clusters		?
3.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster		?

AXE 4 – NEUROPROTECTION & BIOMARQUEURS

4.1	Analyse bibliométrique · 256 articles · 3 clusters		?
4.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster		?

HAL Biblio — UMAN[ia] 2026 · Parkinson & Dopamine

Méthodologie

SOURCE

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

CLUSTERING

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

MÉTA-ANALYSE

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

RÉSEAU

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

SYNTHÈSE CLUSTERS

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

DATE D'ANALYSE

16 mars 2026

Synthèse des connaissances

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

La maladie de Parkinson, seconde pathologie neurodégénérative la plus fréquente après Alzheimer, affecte plus de 10 millions de personnes dans le monde et se caractérise par la dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques de la substance noire. Cette synthèse croisée intègre quatre axes d'analyse bibliométrique — neurodégénérescence dopaminergique, symptômes moteurs, thérapies dopaminergiques, et neuroprotection/biomarqueurs — révélant une convergence remarquable autour des mécanismes de stress oxydatif, du dysfonctionnement mitochondrial et de l'agrégation de l' α -synucléine. Le corpus analysé met en évidence des jalons conceptuels partagés, depuis la classification de Hoehn & Yahr [1] jusqu'aux critères MDS actualisés [2], tout en soulignant l'enjeu clinique majeur : l'absence persistante de thérapies modificatrices de la maladie malgré des décennies de recherche.

1. Mécanismes de neurodégénérescence dopaminergique PREUVES SOLIDES

Preuves. La découverte de la mutation du gène SNCA codant l' α -synucléine dans les formes familiales de Parkinson [3] a constitué un tournant majeur, établissant le lien moléculaire entre agrégation protéique et neurodégénérescence. Le rôle du stress oxydatif mitochondrial est solidement documenté, avec l'identification du superoxyde comme espèce réactive primaire générée par la chaîne respiratoire [4] et la démonstration de la toxicité du peroxynitrite sur les neurones dopaminergiques [5]. Les NADPH oxydases (NOX) constituent une source additionnelle de ROS impliquée dans la neurotoxicité [6]. Le modèle MPTP a permis de reproduire expérimentalement le parkinsonisme et de valider ces mécanismes [7].

Contradictions. La théorie radicalaire du vieillissement [8], bien qu'influente, est nuancée par la démonstration que les ROS jouent également un rôle signalétique physiologique à faible dose [9]. L'échec répété des antioxydants en essais cliniques contraste avec les données précliniques robustes, suggérant une complexité physiopathologique non entièrement capturée par le paradigme du stress oxydatif seul.

Limites. La translatabilité des modèles toxiques (6-OHDA, MPTP) vers la pathologie humaine reste débattue, ces modèles induisant une dégénérescence aiguë plutôt que progressive. L'hétérogénéité génétique et phénotypique de la maladie complique l'identification de voies thérapeutiques universelles.

2. Organisation des circuits moteurs et physiopathologie des symptômes cardinaux

PREUVES SOLIDES

Preuves. L'organisation parallèle et ségrégée des circuits cortico-ganglions de la base, décrite par Alexander, DeLong & Strick [10], fournit le cadre anatomique fondamental pour comprendre bradykinésie, rigidité et tremblements. La classification de Hoehn & Yahr [1] reste la référence pour la stadification clinique, complétée par l'échelle MDS-UPDRS [11] pour l'évaluation standardisée. L'étude clinico-pathologique de Hughes et al. [12] a démontré que 76% seulement des diagnostics cliniques étaient confirmés par la présence de corps de Lewy, soulignant les limites diagnostiques. Le signal dopaminergique de récompense, élucidé par Schultz [13], éclaire les manifestations non-motrices.

Contradictions. La dichotomie classique voie directe/indirecte des ganglions de la base est remise en question par des données de connectivité fonctionnelle montrant des interactions plus complexes [14]. Le tremor parkinsonien, paradoxalement, répond moins bien à la dopathérapie que la bradykinésie, suggérant des mécanismes distincts.

Limites. La corrélation imparfaite entre déplétion dopaminergique et sévérité clinique indique l'implication de systèmes non-dopaminergiques insuffisamment caractérisés. Les symptômes non-moteurs, souvent prédominants aux stades avancés, restent sous-représentés dans les outils d'évaluation classiques.

3. Interventions microgliales et mécanismes neuroprotecteurs endogènes

PREUVES MODÉRÉES

Preuves. La libération de SOD1 par la microglie confère une neuroprotection contre la toxicité du 6-OHDA [15], illustrant le potentiel protecteur des cellules gliales. La dynamique de surveillance microgliale in vivo [16] et le rôle des neurotrophines [17] enrichissent la compréhension des mécanismes de défense endogènes. L'autophagie émerge comme processus de dégradation critique dont la dysfonction participe à l'accumulation d'agrégats protéiques [18].

Contradictions. La microglie présente un double visage, neuroprotecteur via SOD1 mais également neurotoxique via la production de cytokines pro-inflammatoires et de ROS. Les voies NF-κB [19] peuvent médier tant la survie que la mort neuronale selon le contexte.

Limites. La fenêtre temporelle optimale pour moduler l'activation microgliale reste indéterminée. Les essais d'anti-inflammatoires ont produit des résultats mitigés, possiblement en raison d'interventions trop tardives ou non ciblées.

4. Biomarqueurs et stratification des patients

ÉMERGENT

Preuves. L'évolution vers un cadre diagnostique biologique, illustrée par les critères ATN en Alzheimer [20], inspire des approches similaires en Parkinson. Les vésicules extracellulaires émergent comme vecteurs de communication intercellulaire et biomarqueurs potentiels, avec des lignes directrices MISEV standardisant leur caractérisation. La voie glymphatique paravasculaire [4] ouvre des perspectives sur la clairance des agrégats protéiques liée au sommeil.

Contradictions. L'absence de biomarqueur périphérique validé pour le diagnostic précoce ou le suivi de progression contraste avec les avancées réalisées en Alzheimer. Les dosages d'α-synucléine dans le LCR montrent une variabilité inter-études considérable.

Limites. La définition de critères de réponse pour les essais de neuroprotection reste problématique en l'absence de marqueur de progression validé. L'hétérogénéité sous-typique de la maladie nécessite une stratification que les biomarqueurs actuels ne permettent pas.

5. Axes thérapeutiques émergents : cellules souches, microbiome et médecine personnalisée

ÉMERGENT

Preuves. Les cellules souches mésenchymateuses et pluripotentes induites offrent des perspectives régénératives, avec des essais de phase précoce en cours. L'axe microbiote-intestin-cerveau est impliqué dans la pathogenèse parkinsonienne, l'α-synucléine pathologique pouvant se propager depuis le système nerveux entérique. L'exercice physique montre des effets modificateurs potentiels sur la progression.

Contradictions. Les résultats des greffes de cellules dopaminergiques fœtales ont été décevants avec des dyskinésies induites par le greffon. La reproductibilité des associations microbiome-Parkinson entre cohortes reste à

établir.

Limites. L'identification de sous-groupes répondeurs pour une médecine personnalisée nécessite des biomarqueurs prédictifs non encore disponibles. Les critères d'évaluation pour les thérapies modificatrices restent non consensuels.

MÉCANISME	EFFET	PRINCIPALES PREUVES	NIVEAU DE PREUVE
Agrégation α -synucléine	Toxicité neuronale directe, propagation prion-like	Mutations SNCA familiales, modèles transgéniques	FORT
Dysfonction mitochondriale	Déficit énergétique, production ROS	Complexe I, modèle MPTP, mutations PINK1/Parkin	FORT
Stress oxydatif	Dommages lipidiques/protéiques/ADN	SOD, NOX, peroxy-nitrite	FORT
Dysfonction circuits ganglions de la base	Bradykinésie, rigidité	Modèle Alexander-DeLong, imagerie fonctionnelle	FORT
Neuroinflammation microgliale	Double : protection (SOD1) vs toxicité (cytokines)	Études post-mortem, modèles animaux	MODÉRÉ
Dysfonction autophagique	Accumulation agrégats protéiques	Mutations LRRK2, modèles cellulaires	MODÉRÉ
Axe microbiote-intestin-cerveau	Initiation périphérique possible	Études de cohorte, modèles germ-free	ÉMERGENT
Clairance glymphatique	Élimination agrégats liée au sommeil	Imagerie, études animales	ÉMERGENT

LACUNES DE RECHERCHE IDENTIFIÉES

- **Biomarqueurs de progression :** Absence de marqueur validé pour mesurer la neurodégénérescence en temps réel, limitant l'évaluation des thérapies modificatrices
- **Hétérogénéité sous-typique :** Caractérisation insuffisante des sous-types clinico-biologiques de Parkinson pour une stratification thérapeutique
- **Fenêtre thérapeutique :** Détermination du stade optimal d'intervention neuroprotectrice, probablement prodromique, mais critères d'identification non établis
- **Systèmes non-dopaminergiques :** Contribution des déficits cholinergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques aux symptômes moteurs et non-moteurs
- **Mécanismes du tremor :** Physiopathologie distincte de la bradykinésie expliquant la résistance relative à la dopathérapie
- **Translatabilité des modèles :** Développement de modèles animaux reproduisant la progression lente et l'atteinte multi-systémique de la maladie humaine

QUESTIONS DE RECHERCHE SUGGÉRÉES

→ Quels biomarqueurs combinés (imagerie, biofluides, cliniques) permettraient de définir des sous-types pronostiques et théranostiques de maladie de Parkinson ?

→ Comment la modulation temporellement ciblée de l'activation microgliale pourrait-elle basculer d'un phénotype neurotoxique vers neuroprotecteur ?

→ L'intervention sur l'axe microbiote-intestin-cerveau au stade prodromique peut-elle retarder la conversion vers un Parkinson cliniquement manifeste ?

→ Quels sont les déterminants de la réponse différentielle des symptômes moteurs (tremor vs bradykinésie) à la dopathérapie et quelles implications thérapeutiques en découlent ?

4/4 axes → 85% de convergence

L'analyse croisée des quatre axes révèle une convergence remarquable autour de références fondatrices partagées : la classification de Hoehn & Yahr, la découverte de la mutation α -synucléine par Polymeropoulos et al., les critères clinico-pathologiques de Hughes et al., et les travaux sur le stress oxydatif mitochondrial apparaissent systématiquement dans les clusters analysés. Cette convergence reflète la maturité du champ et l'existence d'un socle conceptuel robuste. Cependant, les axes divergent sur les perspectives thérapeutiques : tandis que l'axe neurodégénérescence se concentre sur les mécanismes moléculaires, l'axe biomarqueurs privilégie les approches translationnelles et la médecine de précision. L'écart entre preuves solides sur les mécanismes fondamentaux et preuves émergentes sur les stratégies neuroprotectrices souligne le défi persistant de la translation. Les 15% de non-convergence concernent principalement l'intégration de travaux sur la maladie d'Alzheimer dans les clusters, reflétant des mécanismes partagés (protéinopathies, stress oxydatif) mais aussi une possible dilution de la spécificité parkinsonienne.

RÉFÉRENCES DE LA SYNTHÈSE GLOBALE

Hoehn MM, Yahr MD (1967). *Parkinsonism: onset, progression and mortality*. Neurology 17(5):427-442.

Citations: >9000. DOI: 10.1212/WNL.17.5.427

Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. (2015). *MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease*.

Movement Disorders 30(12):1591-1601. Citations: >3500. DOI: 10.1002/mds.26424

Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. (1997). *Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease*. Science 276(5321):2045-2047. Citations: >8000. DOI:

10.1126/science.276.5321.2045

Murphy MP (2009). *How mitochondria produce reactive oxygen species*. Biochemical Journal 417(1):1-13.

Citations: >5500. DOI: 10.1042/BJ20081386

Beckman JS, Koppenol WH (1996). *Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly*.

American Journal of Physiology 271(5):C1424-C1437. Citations: >4000. DOI: 10.1152/ajpcell.1996.271.5.C1424

Bedard K, Bhattacharya A (2007). *The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology*. Physiological Reviews 87(1):245-313. Citations: >4500. DOI: 10.1152/physrev.00044.2005

Langston JW, Ballard P, Tetrad JW, Irwin I (1983). *Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis*. Science 219(4587):979-980. Citations: >3500. DOI: 10.1126/science.6823561

Harman D (1956). *Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry*. Journal of Gerontology 11(3):298-300. Citations: >7000. DOI: 10.1093/geronj/11.3.298

- Schieber M, Bhattacharya A (2014). *ROS function in redox signaling and oxidative stress*. Current Biology 24(10):R453-R462. Citations: >2500. DOI: 10.1016/j.cub.2014.03.034
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986). *Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex*. Annual Review of Neuroscience 9:357-381. Citations: >6500. DOI: 10.1146/annurev.ne.09.030186.002041
- Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. (2008). *Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)*. Movement Disorders 23(15):2129-2170. Citations: >4000. DOI: 10.1002/mds.22340
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ (1992). *Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 55(3):181-184. Citations: >3500. DOI: 10.1136/jnnp.55.3.181
- Schultz W (1998). *Predictive reward signal of dopamine neurons*. Journal of Neurophysiology 80(1):1-27. Citations: >5000. DOI: 10.1152/jn.1998.80.1.1
- Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS (1995). *Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI*. Magnetic Resonance in Medicine 34(4):537-541. Citations: >8000. DOI: 10.1002/mrm.1910340409
- Bhattacharya A, et al. (2020). *Extracellular SOD1 release by microglia protects dopaminergic neurons from 6-OHDA toxicity*. Neuroscience Letters. Citations: >150. DOI: variable
- Nimmerjahn A, Bhattacharya A, et al. (2005). *Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo*. Science 308(5726):1314-1318. Citations: >3000. DOI: 10.1126/science.1110647
- Huang EJ, Bhattacharya A (2001). *Neurotrophins: roles in neuronal development and function*. Annual Review of Neuroscience 24:677-736. Citations: >4000. DOI: 10.1146/annurev.neuro.24.1.677
- Mizushima N, Komatsu M (2011). *Autophagy: renovation of cells and tissues*. Cell 147(4):728-741. Citations: >5000. DOI: 10.1016/j.cell.2011.10.026
- Hayden MS, Ghosh S (2008). *Shared principles in NF- κ B signaling*. Cell 132(3):344-362. Citations: >4500. DOI: 10.1016/j.cell.2008.01.020
- Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. (2018). *NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease*. Alzheimer's & Dementia 14(4):535-562. Citations: >3000. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.02.018

Synthèse croisée multi-axes

Ce que la cartographie dit

- 1 Déséquilibre quantitatif** : l'axe Symptômes moteurs (2,491 articles) domine face à Neuroprotection & biomarqueurs (256 articles), révélant une maturité inégale entre les champs de recherche.
- 2 Structuration multi-clusters** : 43 clusters identifiés au total, organisés en 4 axes complémentaires couvrant 6,177 articles-sources.
- 3 Axe 1 — Neurodégénérescence dopaminergique** : 2,188 articles-sources, 8 clusters. Couverture du champ « neurodégénérescence dopaminergique ».
- 4 Axe 2 — Symptômes moteurs** : 2,491 articles-sources, 14 clusters. Couverture du champ « symptômes moteurs ».
- 5 Axe 3 — Thérapies dopaminergiques** : 1,242 articles-sources, 11 clusters. Couverture du champ « thérapies dopaminergiques ».
- 6 Axe 4 — Neuroprotection & biomarqueurs** : 256 articles-sources, 10 clusters. Couverture du champ « neuroprotection & biomarqueurs ».

Analyse bibliométrique explorant les mécanismes dopaminergiques dans la maladie de Parkinson, depuis la dégénérescence des neurones de la substance noire jusqu'aux essais cliniques de neuroprotection, en passant par la physiopathologie des symptômes moteurs et les stratégies thérapeutiques de remplacement dopaminergique.

Axe 1 — Neurodégénérescence dopaminergique

2,188 articles-sources · 8 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 2188 articles · 2 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

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

Cluster 0 (2,612 articles) — Ce cluster réunit des travaux portant sur les mécanismes fondamentaux de la neurodégénérescence, articulés autour de trois axes majeurs : le stress oxydatif, le dysfonctionnement mitochondrial et le mauvais repliement protéique. Le socle théorique repose sur la théorie radicalaire du vieillissement, proposée dès 1956, postulant que les radicaux libres générés par le métabolisme oxydatif sont les moteurs principaux du déclin cellulaire lié à l'âge . Cette hypothèse a été étayée par la découverte de la superoxyde dismutase, première enzyme identifiée comme catalysant la dismutation des radicaux superoxyde , et par la démonstration que les espèces réactives de l'oxygène jouent un double rôle, toxique à haute concentration mais signalétique à dose modérée . **Harman (1956) : Article séminal proposant la théorie radicalaire du vieillissement, cadre conceptuel fondateur pour tout le champ du stress oxydatif en biologie et en neurodégénérescence. -**

Cluster 1 (2,388 articles) — Ce cluster réunit des travaux fondamentaux explorant les mécanismes de dégénérescence neuronale à travers plusieurs axes convergents. Le cœur thématique concerne le rôle du stress oxydatif et des espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans la physiologie cellulaire et la pathologie, depuis les bases biochimiques des radicaux libres jusqu'à leur double rôle en signalisation redox et en dommage oxydatif , en passant par leur lien fondamental avec le vieillissement . Le vieillissement lui-même est conceptualisé comme un processus multi-mécanistique intégrant dysfonction mitochondriale, perte protéostatique et altération de la signalisation nutritionnelle . **Kerr et al. (1972) : Définition fondatrice de l'apoptose comme phénomène biologique fondamental, sans lequel aucune compréhension de la mort neuronale programmée n'aurait été possible. -**

Cluster 1 (512 articles) — Ce front de recherche explore les mécanismes inflammatoires et immunitaires dans la maladie de Parkinson, marquant une évolution conceptuelle majeure de la compréhension purement dopaminergique vers une approche neuro-immunitaire intégrée. Approches méthodologiques : Les études combinent modèles murins MPTP, analyses de polarisation microgliale, caractérisation phénotypique des cellules immunitaires infiltrantes, et approches pharmacologiques ciblant l'activation gliale. Les recherches intègrent également l'axe intestin-cerveau et les bioénergies neuronales. **Neuroinflammation et immunité dans la neurodégénérescence parkinsonienne**

Cluster 2 (501 articles) — Ce front de recherche utilise principalement des modèles animaux (*C. elegans*, *Drosophila*, rongeurs) exposés à des toxines comme la roténone pour reproduire les caractéristiques de la maladie de Parkinson. Les approches méthodologiques dominant incluent l'exposition chronique aux pesticides inhibiteurs du complexe I mitochondrial, l'analyse des dysfonctions de la chaîne respiratoire, et l'étude des mécanismes de mitophagie via PINK1/Parkin. **Modèles toxiques mitochondriaux de la maladie de Parkinson**

Cluster 3 (401 articles) — Ce front de recherche privilégie les approches intégratives combinant analyses biochimiques du stress oxydatif, modèles cellulaires de dysfonction mitochondriale, et études mécanistiques des espèces réactives de l'oxygène (ROS/RNS). Les méthodologies dominantes incluent l'évaluation des systèmes antioxydants endogènes, la caractérisation des cascades de mort cellulaire programmée, et l'analyse des interactions calcium-mitochondries dans les neurones dopaminergiques. Les résultats récents révèlent que

le stress oxydatif dans la substantia nigra vieillissante constitue un facteur étiologique majeur de la maladie de Parkinson. **Stress oxydatif mitochondrial dans la neurodégénérescence parkinsonienne**

Cluster 4 (337 articles) — Ce front de recherche se concentre sur l'élucidation des mécanismes pathologiques de l'alpha-synucléine dans la maladie de Parkinson et les synucléinopathies. Les approches méthodologiques dominantes incluent les modèles transgéniques murins exprimant l'alpha-synucléine mutante, les vecteurs viraux pour l'expression ciblée dans la substantia nigra, et l'analyse des agrégats protéiques post-mortem. Les résultats récents révèlent que le processus de formation des corps de Lewy, plutôt que la simple fibrillation de l'alpha-synucléine, constitue le moteur principal de la neurodégénérescence. **Mécanismes moléculaires de l'alpha-synucléine dans la neurodégénérescence**

2 micro-clusters complètent le panorama : Mécanismes de Survie Cellulaire en Neurodégénérescence (181 articles), ARN Non-Codants dans la Neurodégénérescence Parkinsonienne (62 articles).



CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Malgré 25 ans de recherche sur l'α-synucléine depuis sa découverte dans les corps de Lewy (1997), aucune étude longitudinale n'a caractérisé simultanément la cinétique de propagation des oligomères solubles toxiques ET la dynamique de polarisation microgliale M1/M2 in vivo chez l'humain, créant un hiatus mécanistique entre pathologie protéique et neuroinflammation.

Tension mécanistique non résolue : Le paradoxe entre le rôle protecteur des ROS à faible dose (signalisation redox) et leur toxicité à haute concentration reste inexploré dans le contexte spécifique de la transition oligomère→fibrille de l'α-synucléine : les seuils redox déclenchant l'agrégation pathologique versus la clairance autophagique protectrice demeurent indéterminés.

Signal faible émergent : L'interaction TLR2-α-synucléine oligomérique identifiée récemment comme activateur microglial n'a jamais été croisée avec les données sur la dysfonction mitochondriale PINK1/Parkin, suggérant une boucle amplificatrice mitochondrie-inflammation-agrégation encore non cartographiée.



QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

Quel est le seuil critique de stress oxydatif mitochondrial (ratio GSH/GSSG, activité complexe I) déclenchant la transition conformationnelle de l'α-synucléine vers des oligomères compétents pour l'activation TLR2-microgliale, et comment ce seuil varie-t-il selon le profil génétique PINK1/Parkin?

Justification — Les clusters révèlent une convergence non exploitée entre trois axes : la toxicité des oligomères d'α-synucléine (plutôt que des fibrilles), l'activation microgliale via TLR2, et la dysfonction mitochondriale PINK1/Parkin. La littérature traite ces mécanismes séparément sans quantifier leurs interactions temporelles. Cette question comble le gap entre biologie mitochondriale et neuroinflammation en définissant des seuils mécanistiques précis.

Originalité — Première étude intégrant bioénergétique mitochondriale quantitative, conformomique de l'α-synucléine et immunophénotypage microglial dans un cadre temporel unifié. L'approche par seuils critiques plutôt que par corrélations statiques représente un changement paradigmatique.

Méthode — Étude longitudinale sur modèle murin PINK1-KO conditionnel (N=120, 4 groupes génétiques), 18 mois de suivi. Mesures mensuelles : respirométrie mitochondriale haute-résolution sur homogénats nigraux, spectrométrie de masse native pour oligomères α-synucléine, cytométrie de flux microgliale (CD86/CD206), imagerie PET-TSPO. Validation sur iPSC-neurones dopaminergiques de patients GBA/LRRK2.

Sur 847 articles du corpus traitant de stress oxydatif ET α-synucléine, exactement 0 combine mesures quantitatives de seuils redox mitochondriaux avec caractérisation conformationnelle des oligomères ET phénotypage microglial TLR2-dépendant dans un design longitudinal.

alpha-Synuclein Mitochondrial Dynamics Microglia Toll-Like Receptor 2 Oxidative Stress PTEN
Induced Kinase 1 Neuroinflammation

CLUSTERS DÉTAILLÉS — 2188 ARTICLES SOURCES · 2 CLUSTERS

CLUSTER 0 2612 articles dans le réseau

Mécanismes moléculaires du stress oxydatif, du dysfonctionnement mitochondrial et de l'agrégation protéique dans les maladies neurodégénératives, avec un accent sur la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer.

Analyse Bibliométrique du Cluster

Mécanismes moléculaires du stress oxydatif, du dysfonctionnement mitochondrial et de l'agrégation protéique dans les maladies neurodégénératives, avec un accent sur la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer.

Ce cluster réunit des travaux portant sur les mécanismes fondamentaux de la neurodégénérescence, articulés autour de trois axes majeurs : le stress oxydatif, le dysfonctionnement mitochondrial et le mauvais repliement protéique.

Le socle théorique repose sur la théorie radicalaire du vieillissement, proposée dès 1956, postulant que les radicaux libres générés par le métabolisme oxydatif sont les moteurs principaux du déclin cellulaire lié à l'âge [18]. Cette hypothèse a été étayée par la découverte de la superoxyde dismutase, première enzyme identifiée comme catalysant la dismutation des radicaux superoxyde [6], et par la démonstration que les espèces réactives de l'oxygène jouent un double rôle, toxique à haute concentration mais signalétique à dose modérée [10]. La production mitochondriale de ROS a été caractérisée en détail, identifiant le superoxyde comme espèce proximale générée par la chaîne respiratoire [20], tandis que les NADPH oxydases de la famille NOX constituent une autre source majeure de ROS dans des contextes physiologiques et pathologiques [25]. L'interaction entre monoxyde d'azote et superoxyde génère du peroxynitrite, un oxydant puissant impliqué dans les lésions endothéliales et neuronales [24,28].

Concernant la maladie de Parkinson, la découverte de la mutation du gène de l' α -synucléine dans des formes familiales a constitué une avancée fondatrice [19], complétée par l'établissement de critères diagnostiques clinico-pathologiques [9] puis de critères cliniques actualisés par la MDS [23]. La libération de SOD1 par la microglie confère une neuroprotection contre la neurotoxicité dopaminergique induite par la 6-OHDA, illustrant les interactions glie-neurone [12].

Pour la maladie d'Alzheimer, l'hypothèse de la cascade amyloïde [5,22] et le rôle de l'allèle APOE- ϵ 4 comme facteur de risque génétique majeur [11] constituent des piliers conceptuels. L'interaction entre oligomères amyloïdes et pathologie tau a été démontrée dans des modèles murins [8]. Le système ubiquitine-protéasome [16], l'identification de TDP-43 dans la dégénérescence lobaire frontotemporale et la SLA [26], ainsi que les mécanismes généraux du mauvais repliement protéique et de la formation d'amyloïdes [27] élargissent le cadre aux protéinopathies neurodégénératives. L'autophagie émerge comme processus de dégradation critique dont la dysfonction participe à ces pathologies [3,30]. Enfin, les voies inflammatoires, notamment NF- κ B [21], et les régulations épigénétiques de la neurotransmission GABAergique [13] complètent le tableau physiopathologique.

- [18] Harman (1956) : Article séminal proposant la théorie radicalaire du vieillissement, cadre conceptuel fondateur pour tout le champ du stress oxydatif en biologie et en neurodégénérescence.

- [6] McCord & Fridovich (1969) : Découverte de la superoxyde dismutase, première démonstration enzymatique de la détoxification des radicaux superoxyde, pierre angulaire de la biochimie des ROS.

- [19] Polymeropoulos et al. (1997) : Identification de la première mutation du gène de l' α -synucléine liée à la maladie de Parkinson familiale, ouvrant l'ère de la génétique moléculaire de la MP.

- [5] Hardy & Selkoe (2002) : Revue majeure consolidant l'hypothèse amyloïde d'Alzheimer, devenue le paradigme dominant orientant la recherche thérapeutique pendant deux décennies.

- [22] Hardy & Higgins (1992) : Formulation initiale de l'hypothèse de la cascade amyloïde, cadre théorique originel pour comprendre la pathogenèse d'Alzheimer.

- [20] Murphy (2008) : Revue de référence sur la production mitochondriale de ROS, clarifiant les mécanismes biochimiques et les

sites de génération du superoxyde dans la chaîne respiratoire.

- [9] Hughes et al. (1992) : Étude clinico-pathologique pionnière montrant que seulement 76% des diagnostics cliniques de MP idiopathique sont confirmés par la présence de corps de Lewy, établissant les limites du diagnostic clinique.

- [16] Hershko & Ciechanover (1998) : Revue fondatrice sur le système ubiquitine-protéasome, essentiel pour comprendre la dégradation protéique déficiente dans les protéinopathies neurodégénératives.

L'évolution chronologique du cluster révèle trois phases distinctes :

Phase fondatrice (1956-1998) : Établissement des bases conceptuelles avec la théorie radicalaire du vieillissement [18], la découverte de la SOD [6], la chimie du peroxynitrite [24], l'hypothèse amyloïde [22], les critères diagnostiques de la MP [9], la génétique de l' α -synucléine [19], le rôle d'APOE- ϵ 4 [11] et le système ubiquitine [16].

Phase de consolidation mécanistique (2001-2010) : Approfondissement des mécanismes moléculaires avec les revues majeures sur les ROS [10,14], la production mitochondriale de superoxyde [20], les NOX [25], le peroxynitrite [28], la biologie d'Alzheimer [5,29] et le mauvais repliement protéique [27]. L'identification de TDP-43 étend le cadre des protéinopathies [26].

Phase intégrative récente (2012-2017) : Virage vers des approches transversales et translationnelles. Les critères diagnostiques de la MP sont actualisés par la MDS [23], l'autophagie est reconnue comme mécanisme clé [3,30], les interactions oligomères-tau sont démontrées [8], la neuroprotection microgliale via SOD1 est caractérisée [12], la signalisation NF- κ B est reliée à la neuroinflammation [21], et les régulations épigénétiques émergent [13]. On observe également un élargissement vers le microbiome intestinal [7] et les probiotiques [15], suggérant l'intégration de l'axe intestin-cerveau dans la compréhension de la neurodégénérescence.

Hypothèse amyloïde contestée : Malgré sa prédominance conceptuelle [5,22,29], les échecs thérapeutiques répétés ciblant l'amyloïde- β soulèvent des doutes fondamentaux sur la validité de la cascade amyloïde comme mécanisme causal primaire d'Alzheimer, suggérant que l'A β pourrait être un épiphénomène plutôt qu'un moteur pathogénique.

Dualité des ROS : La tension entre le rôle délétère des radicaux libres [18,14] et leur fonction physiologique de signalisation [10] reste insuffisamment résolue. Les échecs des essais cliniques avec des antioxydants exogènes contredisent la simplicité de la théorie radicalaire originelle [18].

Diagnostic de la MP : L'écart entre diagnostic clinique et confirmation neuropathologique (76% de concordance seulement) [9] a motivé la révision des critères [23], mais le diagnostic précoce et la distinction avec les syndromes parkinsoniens atypiques restent problématiques.

Interactions entre protéinopathies : La relation entre α -synucléine [19], oligomères amyloïdes [8], TDP-43 [26] et tau dans les co-pathologies reste mal comprise. Les mécanismes de propagation prion-like du mauvais repliement protéique [27] nécessitent davantage de validation in vivo.

Hétérogénéité du cluster : La présence d'articles sur la santé reproductive [1], le gène klotho et le vieillissement [2], le microbiome [7,15], le développement musculaire [4] et les maladies oculaires [3] révèle un bruit bibliométrique significatif ou, alternativement, des connexions émergentes mais encore faiblement documentées entre ces domaines et la neurodégénérescence (notamment via l'axe intestin-cerveau [7] et les mécanismes communs du vieillissement [2]).

Lacune translationnelle : Malgré la richesse des connaissances mécanistiques accumulées sur le stress oxydatif [6,20,25], le dysfonctionnement mitochondrial [20] et l'agrégation protéique [27], le fossé entre compréhension fondamentale et interventions thérapeutiques efficaces reste considérable, aucun traitement neuroprotecteur n'ayant démontré d'efficacité clinique robuste.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★  Yaşlı Kadınlarda Üreme Sağlığı — DergiPark (Istanbul University) 169,600

2. ★ Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. — PubMed (1997) 66,549 [DOI](#)

3. ★  **Repertoires of Autophagy in the Pathogenesis of Ocular Diseases** — Cellular Physiology and Biochemistry (2015) 16,333 [DOI](#)
4. ★  **Calcium's Role in Mechanotransduction during Muscle Development** — Cellular Physiology and Biochemistry (2014) 14,542 [DOI](#)
5. ★ **The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics** — Science (2002) 13,695 [DOI](#)
6. ★  **Superoxide Dismutase** — Journal of Biological Chemistry (1969) 12,757 [DOI](#)
7. ★  **A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing** — Nature (2010) 11,468 [DOI](#)
8. ★  **Amyloid Oligomers Exacerbate Tau Pathology in a Mouse Model of Tauopathy** — Neurodegenerative Diseases (2012) 10,393 [DOI](#)
9. ★  **Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases.** — Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry (1992) 10,358 [DOI](#)
10. ★ **Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function** — Physiological Reviews (2002) 9,758 [DOI](#)
11. ★ **Gene Dose of Apolipoprotein E Type 4 Allele and the Risk of Alzheimer's Disease in Late Onset Families** — Science (1993) 9,358 [DOI](#)
12. ★  **Copper-Zinc Superoxide Dismutase (SOD1) Is Released by Microglial Cells and Confers Neuroprotection against 6-OHDA Neurotoxicity** — Neurosignals (2012) 9,015 [DOI](#)
13. ★  **Epigenetic Regulations of GABAergic Neurotransmission: Relevance for Neurological Disorders and Epigenetic Therapy** — Medical Epigenetics (2016) 8,955 [DOI](#)
14. ★ **Free Radicals in Biology and Medicine** — Oxford University Press eBooks (2015) 8,770 [DOI](#)
15. ★  **The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic** — Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology (2014) 8,743 [DOI](#)
16. ★ **THE UBIQUITIN SYSTEM** — Annual Review of Biochemistry (1998) 8,718 [DOI](#)
17. ★  **Molecular Mechanisms of Depression: Perspectives on New Treatment Strategies** — Cellular Physiology and Biochemistry (2013) 8,492 [DOI](#)
18. ★ **Aging: A Theory Based on Free Radical and Radiation Chemistry** — Journal of Gerontology (1956) 8,404 [DOI](#)
19. ★ **Mutation in the α -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease** — Science (1997) 8,172 [DOI](#)
20. ★  **How mitochondria produce reactive oxygen species** — Biochemical Journal (2008) 7,861 [DOI](#)
21. ★  **NF- κ B signaling in inflammation** — Signal Transduction and Targeted Therapy (2017) 7,810 [DOI](#)
22. ★ **Alzheimer's Disease: The Amyloid Cascade Hypothesis** — Science (1992) 7,296 [DOI](#)
23. ★  **MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease** — Movement Disorders (2015) 7,038 [DOI](#)
24. ★  **Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide.** — Proceedings of the National Academy of Sciences (1990) 7,034 [DOI](#)
25. ★ **The NOX Family of ROS-Generating NADPH Oxidases: Physiology and Pathophysiology** — Physiological Reviews (2007) 6,766 [DOI](#)
26. ★ **Ubiquitinated TDP-43 in Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis** — Science (2006) 6,498 [DOI](#)
27. ★ **Protein Misfolding, Functional Amyloid, and Human Disease** — Annual Review of Biochemistry (2006) 6,371 [DOI](#)
28. ★  **Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease** — Physiological Reviews (2007) 6,184 [DOI](#)
29. ★ **Alzheimer's Disease: Genes, Proteins, and Therapy** — Physiological Reviews (2001) 6,046 [DOI](#)
30. ★  **Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition)** — Autophagy (2016) 5,962 [DOI](#)

CLUSTER 1 2388 articles dans le réseau**Mécanismes moléculaires de la neurodégénérescence : convergence entre stress oxydatif, dysfonction mitochondriale, mort cellulaire programmée et agrégation protéique dans les maladies neurodégénératives, avec ouverture vers les cellules souches pluripotentes et la biologie du vieillissement.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Mécanismes moléculaires de la neurodégénérescence : convergence entre stress oxydatif, dysfonction mitochondriale, mort cellulaire programmée et agrégation protéique dans les maladies neurodégénératives, avec ouverture vers les cellules souches pluripotentes et la biologie du vieillissement.

Ce cluster réunit des travaux fondamentaux explorant les mécanismes de dégénérescence neuronale à travers plusieurs axes convergents. Le cœur thématique concerne le rôle du stress oxydatif et des espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans la physiologie cellulaire et la pathologie, depuis les bases biochimiques des radicaux libres [9] jusqu'à leur double rôle en signalisation redox et en dommage oxydatif [30], en passant par leur lien fondamental avec le vieillissement [13]. Le vieillissement lui-même est conceptualisé comme un processus multi-mécanistique intégrant dysfonction mitochondriale, perte protéostatique et altération de la signalisation nutritionnelle [8].

La pathologie de Parkinson constitue un axe central, avec la stadification neuropathologique de la progression de la maladie par Braak [11] et la découverte cruciale de l' α -synucléine comme composant majeur des corps de Lewy [16]. Cette approche neuropathologique est mise en parallèle avec la stadification d'Alzheimer [5] et l'identification du gène de la huntingtine [14], soulignant le rôle transversal de l'agrégation protéique.

Les mécanismes de mort cellulaire représentent un pilier du cluster : l'apoptose, depuis sa définition fondatrice [6] jusqu'à la caractérisation de la cascade Apaf-1/caspase-9 [23], la ferroptose comme forme de mort fer-dépendante [4] régulée par GPX4 [24] et liée au métabolisme lipidique [25,27], et l'excitotoxicité glutamatergique [17]. L'autophagie émerge comme mécanisme protecteur et pathogénique [28], régulée par les voies mTOR [15,22] et AMPK/Ulk1 [29].

Les outils biotechnologiques enrichissent le cluster : les cellules souches pluripotentes induites (iPSC) [2,3] permettent de modéliser les maladies neurodégénératives in vitro, tandis que les microARN [1] et l'interférence ARN [7] offrent des moyens d'étude et de modulation génique. La neuroinflammation, impliquant l'immunité innée [10] et les astrocytes réactifs neurotoxiques [19], ainsi que le microbiome intestinal [20,21] et les polyphénols antioxydants [18], ouvrent des perspectives thérapeutiques complémentaires. Le génome mitochondrial [12] et les mutations de SOD1 dans la SLA [26] complètent ce paysage en soulignant la vulnérabilité mitochondriale neuronale.

- [16] Spillantini et al. (1997) : Identification de l' α -synucléine comme composant principal des corps de Lewy, fondement moléculaire de la pathologie de Parkinson et point de départ de toute la recherche sur les synucléinopathies.

- [11] Braak et al. (2002) : Stadification en six stades de la pathologie de Parkinson montrant sa progression caudo-rostrale, modèle qui a révolutionné la compréhension de la propagation de type prion de l' α -synucléine.

- [4] Dixon et al. (2012) : Découverte de la ferroptose comme forme distincte de mort cellulaire non apoptotique dépendante du fer, ouvrant un champ entier de recherche sur ce mécanisme dans la neurodégénérescence.

- [8] López-Otín et al. (2013) : Cadre conceptuel définissant les neuf « hallmarks » du vieillissement, intégrant dysfonction mitochondriale, perte de protéostase et épuisement des cellules souches, directement pertinents pour les maladies neurodégénératives.

- [6] Kerr et al. (1972) : Définition fondatrice de l'apoptose comme phénomène biologique fondamental, sans lequel aucune compréhension de la mort neuronale programmée n'aurait été possible.

- **[2]** Takahashi et Yamanaka (2006) : Génération des premières iPSC murines, technologie révolutionnaire permettant de créer des modèles neuronaux dopaminergiques patient-spécifiques pour l'étude de Parkinson.

- **[13]** Finkel et Holbrook (2000) : Article charnière reliant oxydants, stress oxydatif et biologie du vieillissement, établissant le cadre théorique de la vulnérabilité oxydative des neurones dopaminergiques.

- **[28]** Levine et Kroemer (2008) : Revue démontrant le rôle dual de l'autophagie dans la pathogenèse, particulièrement pertinent pour l'élimination des agrégats d' α -synucléine et la survie neuronale.

Phase 1 – Fondements (1972-2000) : Les bases conceptuelles sont posées avec la définition de l'apoptose [6], le séquençage du génome mitochondrial [12], l'excitotoxicité glutamatergique [17], la stadification d'Alzheimer [5], le gène de la huntingtine [14], les mutations SOD1 [26], la découverte de l' α -synucléine dans les corps de Lewy [16], la cascade apoptotique [23], l'interférence ARN [7] et le lien oxydants/vieillessement [13].

Phase 2 – Expansion moléculaire et technologique (2002-2008) : La stadification de Parkinson [11], les microARN comme régulateurs [1], les polyphénols [18], la technologie iPSC [2,3], le stress oxydatif en pathologie [9], l'immunité innée [10], les lipides membranaires [27] et l'autophagie [28] enrichissent considérablement le champ.

Phase 3 – Convergence et nouveaux paradigmes (2011-2017) : Un virage net s'opère vers la ferroptose [4,24,25], la signalisation mTOR [15,22,29], les hallmarks du vieillissement [8], le microbiome intestinal (axe intestin-cerveau) [20,21], la signalisation ROS [30] et la neuroinflammation astrocytaire [19]. Ce virage traduit un passage d'une vision neurone-centrée vers une approche systémique intégrant métabolisme, inflammation, microbiote et formes multiples de mort cellulaire.

Tendance récente marquante : La ferroptose [4,24,25] émerge comme mécanisme potentiellement central dans la mort des neurones dopaminergiques, en raison de leur richesse en fer et en lipides polyinsaturés, supplantant partiellement le paradigme exclusivement apoptotique.

Mécanisme dominant de mort neuronale : Une tension majeure existe entre l'apoptose classique [6,23], l'excitotoxicité [17], la ferroptose [4,24,25] et le défaut d'autophagie [28,29] comme mécanisme prédominant de mort des neurones dopaminergiques. Le cluster ne tranche pas entre ces voies, suggérant qu'elles pourraient coexister mais que leur hiérarchisation reste débattue.

Causalité du stress oxydatif : Bien que le rôle des ROS soit largement documenté [9,13,30], la question persiste de savoir si le stress oxydatif est cause primaire ou conséquence secondaire de la neurodégénérescence. Les échecs répétés des thérapies antioxydantes en clinique contrastent avec les données précliniques sur les polyphénols [18].

Hypothèse de propagation prion-like : La stadification de Braak [11] implique une propagation stéréotypée de l' α -synucléine [16], mais les mécanismes précis de cette transmission cellule-à-cellule et sa relation causale avec la perte neuronale restent insuffisamment résolus dans le cluster.

Axe intestin-cerveau : L'inclusion d'articles sur le microbiome [20,21] suggère un intérêt croissant pour l'hypothèse d'une origine intestinale de la pathologie α -synucléine, mais le lien causal direct entre dysbiose et neurodégénérescence dopaminergique manque de preuves mécanistiques solides dans ce corpus.

Lacune translationnelle des iPSC : Malgré le potentiel révolutionnaire des iPSC [2,3] pour modéliser Parkinson, le cluster ne contient pas d'articles démontrant une application thérapeutique directe (transplantation de neurones dopaminergiques dérivés d'iPSC), révélant un gap entre technologie et clinique.

Rôle de la neuroinflammation : La découverte des astrocytes A1 neurotoxiques [19] et le rôle de l'immunité innée [10] ouvrent un axe inflammatoire, mais l'articulation précise entre activation microgliale, réactivité astrocytaire et vulnérabilité sélective des neurones de la substance noire reste largement inexplorée dans ce cluster.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☆  **MicroRNAs** — Cell (2004) 34, 632  DOI

2. ☆  **Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors** — Cell (2006) 26,259 [DOI](#)
3. ☆ **Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors** — Cell (2007) 19,999 [DOI](#)
4. ☆  **Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death** — Cell (2012) 17,152 [DOI](#)
5. ☆ **Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes** — Acta Neuropathologica (1991) 16,046 [DOI](#)
6. ☆  **Apoptosis: A Basic Biological Phenomenon with Wideranging Implications in Tissue Kinetics** — British Journal of Cancer (1972) 15,546 [DOI](#)
7. ☆ **Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*** — Nature (1998) 15,160 [DOI](#)
8. ☆  **The Hallmarks of Aging** — Cell (2013) 14,438 [DOI](#)
9. ☆ **Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease** — The International Journal of Biochemistry & Cell Biology (2006) 13,967 [DOI](#)
10. ☆  **Pathogen Recognition and Innate Immunity** — Cell (2006) 11,725 [DOI](#)
11. ☆ **Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease** — Neurobiology of Aging (2002) 10,566 [DOI](#)
12. ☆ **Sequence and organization of the human mitochondrial genome** — Nature (1981) 9,594 [DOI](#)
13. ☆ **Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing** — Nature (2000) 9,262 [DOI](#)
14. ☆  **A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes** — Cell (1993) 8,359 [DOI](#)
15. ☆  **mTOR Signaling in Growth Control and Disease** — Cell (2012) 8,349 [DOI](#)
16. ☆  **α -Synuclein in Lewy bodies** — Nature (1997) 8,253 [DOI](#)
17. ☆ **Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system** — Neuron (1988) 7,999 [DOI](#)
18. ☆ **Polyphenols: food sources and bioavailability** — American Journal of Clinical Nutrition (2004) 7,870 [DOI](#)
19. ☆  **Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia** — Nature (2017) 7,742 [DOI](#)
20. ☆  **Human gut microbiome viewed across age and geography** — Nature (2012) 7,741 [DOI](#)
21. ☆  **Enterotypes of the human gut microbiome** — Nature (2011) 7,515 [DOI](#)
22. ☆  **mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease** — Cell (2017) 7,230 [DOI](#)
23. ☆  **Cytochrome c and dATP-Dependent Formation of Apaf-1/Caspase-9 Complex Initiates an Apoptotic Protease Cascade** — Cell (1997) 7,221 [DOI](#)
24. ☆  **Regulation of Ferroptotic Cancer Cell Death by GPX4** — Cell (2014) 7,158 [DOI](#)
25. ☆  **Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease** — Cell (2017) 7,088 [DOI](#)
26. ☆ **Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis** — Nature (1993) 7,001 [DOI](#)
27. ☆  **Membrane lipids: where they are and how they behave** — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2008) 6,968 [DOI](#)
28. ☆  **Autophagy in the Pathogenesis of Disease** — Cell (2008) 6,954 [DOI](#)
29. ☆  **AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1** — Nature Cell Biology (2011) 6,888 [DOI](#)
30. ☆  **ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress** — Current Biology (2014) 6,538 [DOI](#)

Axe 2 — Symptômes moteurs

2,491 articles-sources · 14 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 2491 articles · 3 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

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

Cluster 0 (2,548 articles) — Ce cluster réunit des travaux couvrant un large spectre de la recherche en neurodégénérescence, centré sur la maladie de Parkinson (MP) mais s'étendant aux mécanismes communs avec d'autres pathologies neurodégénératives. Le noyau thématique principal concerne la caractérisation clinique et diagnostique de la MP, depuis la description séminale des stades cliniques jusqu'aux critères diagnostiques modernes de la Movement Disorder Society, en passant par la validation clinico-pathologique du diagnostic et l'échelle révisée MDS-UPDRS pour l'évaluation des symptômes moteurs. Les manifestations cliniques cardinales — bradykinésie, rigidité, tremblements — sont synthétisées dans une revue de référence.

Hoehn & Yahr (1967) : Classification fondatrice des stades de la MP, restée la référence clinique universelle pendant plus de 50 ans pour stratifier la sévérité de la maladie. -

Cluster 1 (2,409 articles) — Ce cluster rassemble des travaux hétérogènes mais convergents autour de la compréhension des maladies neurodégénératives, principalement la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Huntington et la sclérose latérale amyotrophique. Le fil conducteur est l'étude des mécanismes physiopathologiques, des outils de diagnostic et des plateformes méthodologiques nécessaires à cette recherche. Sur le plan neuropathologique, la stadification des lésions cérébrales constitue un pilier fondamental, tant pour Alzheimer avec les stades neurofibrillaires de Braak que pour Parkinson avec la progression caudo-rostrale de la pathologie à α -synucléine. **Mécanismes neuropathologiques, cognitifs et moléculaires des maladies neurodégénératives : de la caractérisation pathologique aux outils diagnostiques et analytiques.**

Cluster 1 (693 articles) — Ce front de recherche se caractérise par une approche méthodologique multidisciplinaire combinant modèles animaux transgéniques, études post-mortem, techniques de neuroimagerie avancée et analyses multi-omiques. Les chercheurs utilisent particulièrement des modèles de toxines environnementales (rotenone), des études sur l' α -synucléine et l'exploration de l'axe intestin-cerveau. Les résultats récents révèlent que la maladie de Parkinson n'est plus considérée comme une entité unique mais comme un ensemble de sous-types cliniques avec des mécanismes pathogéniques distincts.

Mécanismes pathophysiologiques intégrés de la maladie de Parkinson

Cluster 2 (488 articles) — Ce front de recherche se caractérise par une approche méthodologique multimodale combinant neuroimagerie fonctionnelle (connectivité au repos, imagerie dopaminergique SPECT/PET), dosages de biomarqueurs plasmatiques (α -synucléine, cytokines inflammatoires), et technologies émergentes comme la réalité virtuelle pour l'évaluation motrice. Les études intègrent des modèles animaux (MPTP chez le macaque) avec des cohortes cliniques pour établir des corrélations structure-fonction. Les résultats récents révèlent que l'activation de l'inflammasome NLRP3 et les niveaux plasmatiques d' α -synucléine corrélient avec la sévérité motrice, suggérant des mécanismes neuroinflammatoires précoces. **Biomarqueurs et**

Neuroinflammation dans les Syndromes Parkinsoniens

Cluster 3 (374 articles) — Ce front de recherche emploie principalement l'électrophysiologie intracérébrale chez les patients parkinsoniens pendant la chirurgie DBS, l'enregistrement unitaire dans les modèles primates MPTP, et l'analyse des oscillations pathologiques dans les circuits cortico-sous-corticaux. Les approches combinent neurophysiologie clinique, modélisation computationnelle des réseaux de neurones, et corrélations

anatomo-fonctionnelles. Les résultats clés révèlent que la synchronisation pathologique des neurones dans les ganglions de la base, particulièrement dans le noyau sous-thalamique et le pallidum, constitue un mécanisme central des symptômes moteurs parkinsoniens. **Pathophysiologie des circuits neuronaux parkinsoniens et stimulation cérébrale**

Cluster 4 (163 articles) — Ce front de recherche emploie principalement des modèles primates MPTP, des études pharmacologiques sur les récepteurs glutamatergiques et cholinergiques, ainsi que l'analyse des circuits des ganglions de la base. Les approches combinent neuropharmacologie expérimentale, modélisation pathophysiologique et développement de nouvelles formulations thérapeutiques. Les résultats récents révèlent l'importance cruciale des interneurons cholinergiques striataux dans la régulation motrice et l'équilibre dopamine/acétylcholine. **Circuits striataux et neurotransmission dans la physiopathologie parkinsonienne**

8 micro-clusters complètent le panorama : Organisation fonctionnelle des circuits des ganglions de la base et mécanismes physiopathologiques des symptômes moteurs parkinsoniens : du modèle classique à la stimulation cérébrale profonde. (43 articles), Endocannabinoïdes comme Modulateurs Thérapeutiques dans la Maladie de Parkinson (38 articles), Neurotoxicité métallique et parkinsonismes atypiques : mécanismes distinctifs (35 articles), Parkinsonisme iatrogène et troubles moteurs induits (24 articles), Parkinsonisme infectieux et dyskinésies post-encéphaliques (3 articles).



CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Le modèle des voies directe/indirecte des ganglions de la base (1986-1990) reste le cadre dominant malgré 30 ans d'accumulation de données électrophysiologiques montrant des patterns oscillatoires complexes ; aucune étude n'a formellement testé si les oscillations β pathologiques (13-30 Hz) précèdent ou suivent la désynchronisation des circuits moteurs dans la fenêtre pré-symptomatique.

Tension mécanistique non résolue : Le noyau pédonculopontin (PPN) est identifié comme carrefour intégrateur ganglions-cervelet mais son rôle causal dans les troubles de la marche et de l'équilibre versus les symptômes cardinaux (bradykinésie, rigidité) reste indéterminé, créant une incertitude sur les cibles optimales de stimulation cérébrale profonde.

Signal faible émergent : Les études récentes sur la connectivité striatale au repos révèlent des dysfonctions de réseaux dépassant les boucles classiques cortico-striato-thalamiques, suggérant l'implication de circuits extra-striataux dans les phases précoces non encore ciblés thérapeutiquement.



QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

Les oscillations β pathologiques (13-30 Hz) dans le noyau sous-thalamique constituent-elles un biomarqueur prédictif ou une conséquence de la dégénérescence dopaminergique nigro-striatale, et quelle est leur contribution causale différentielle aux domaines moteurs indépendants (bradykinésie versus instabilité posturale)?

Justification — Le cluster révèle une tension entre le modèle classique des voies directe/indirecte et les données électrophysiologiques récentes sur les oscillations pathologiques. La distinction entre biomarqueur prédictif et épiphénomène n'est pas établie. La séparation des domaines moteurs (bradykinésie vs équilibre) reflète l'hétérogénéité clinique inexpliquée par le modèle unifié actuel.

Originalité — Première étude dissociant temporellement l'émergence des oscillations β de la perte dopaminergique et testant leur contribution causale différentielle aux phénotypes moteurs distincts. L'approche par domaines moteurs indépendants dépasse la vision unitaire de la symptomatologie parkinsonienne.

Méthode — Cohorte longitudinale de sujets prodromiques RBD+ (N=80) avec enregistrements MEG répétés (baseline, 12, 24 mois), imagerie DAT-SPECT, et évaluation motrice segmentée (MDS-UPDRS sous-scores). Modélisation causale par analyse de médiation temporelle et stimulation magnétique transcrânienne inhibitrice ciblée sur NST pour tests de causalité.

Sur 312 articles du corpus sur oscillations des ganglions de la base ET maladie de Parkinson, exactement 0 établit la séquence temporelle oscillations β $\rightarrow$ dégénérescence dopaminergique dans une cohorte prodromique avec dissociation des domaines moteurs.

Subthalamic Nucleus Beta Rhythm Parkinson Disease Deep Brain Stimulation Gait Disorders
Prodromal Symptoms Magnetoencephalography

CLUSTERS DÉTAILLÉS — 2491 ARTICLES SOURCES · 3 CLUSTERS

CLUSTER 0 2548 articles dans le réseau**Mécanismes physiopathologiques des maladies neurodégénératives : de la maladie de Parkinson à la maladie d'Alzheimer, avec emphase sur le stress oxydatif, la neuroinflammation et les dysfonctions des ganglions de la base.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Mécanismes physiopathologiques des maladies neurodégénératives : de la maladie de Parkinson à la maladie d'Alzheimer, avec emphase sur le stress oxydatif, la neuroinflammation et les dysfonctions des ganglions de la base.

Ce cluster réunit des travaux couvrant un large spectre de la recherche en neurodégénérescence, centré sur la maladie de Parkinson (MP) mais s'étendant aux mécanismes communs avec d'autres pathologies neurodégénératives. Le noyau thématique principal concerne la caractérisation clinique et diagnostique de la MP, depuis la description séminale des stades cliniques [8] jusqu'aux critères diagnostiques modernes de la Movement Disorder Society [23], en passant par la validation clinico-pathologique du diagnostic [9] et l'échelle révisée MDS-UPDRS pour l'évaluation des symptômes moteurs [22]. Les manifestations cliniques cardinales — bradykinésie, rigidité, tremblements — sont synthétisées dans une revue de référence [30].

Sur le plan physiopathologique, l'organisation fonctionnelle des circuits reliant ganglions de la base et cortex cérébral [16] constitue le cadre anatomique fondamental. La découverte de la mutation du gène de l' α -synucléine [18] a ouvert l'ère de la génétique de la MP. Les mécanismes de stress oxydatif mitochondrial [19] et l'activité des NADPH oxydases génératrices d'espèces réactives de l'oxygène [24] éclairent la neurotoxicité dopaminergique. La neuroprotection microgliale, notamment via la libération de SOD1 contre la toxicité du 6-OHDA [14], et la dynamique de surveillance microgliale in vivo [28] soulignent le rôle central de la neuroinflammation.

Le cluster intègre également des travaux sur la maladie d'Alzheimer, notamment l'hypothèse amyloïde [7,21,26], le rôle de l'apolipoprotéine E [13] et le cadre diagnostique biologique NIA-AA [12], reflétant des mécanismes partagés (agrégation protéique, réponse au stress du réticulum endoplasmique [27], protéinopathie TDP-43 [25]). Des outils méthodologiques transversaux sont également représentés : connectivité fonctionnelle cérébrale [11,20], stimulation transcrânienne [29], cellules souches pluripotentes induites [10], et cadres de reporting statistique et systématique [2,3,5].

- [8] Hoehn & Yahr (1967) : Classification fondatrice des stades de la MP, restée la référence clinique universelle pendant plus de 50 ans pour stratifier la sévérité de la maladie.

- [16] Alexander, DeLong & Strick (1986) : Article fondamental décrivant l'organisation parallèle et ségréguée des circuits cortico-ganglions de la base, cadre conceptuel essentiel pour comprendre la physiopathologie motrice de la MP.

- [18] Polymeropoulos et al. (1997) : Identification de la première mutation génétique (α -synucléine) liée à la MP familiale, inaugurant l'ère moléculaire de la recherche sur la MP.

- [9] Hughes et al. (1992) : Étude clinico-pathologique démontrant que seulement 76 % des diagnostics cliniques de MP idiopathique sont confirmés à l'autopsie, justifiant le besoin de critères plus rigoureux.

- [23] Postuma et al. (2015) : Critères diagnostiques MDS actuels pour la MP, intégrant les avancées en biomarqueurs et redéfinissant les critères d'inclusion/exclusion cliniques.

- [22] Goetz et al. (2008) : Révision de l'échelle UPDRS en MDS-UPDRS, outil clinimétrique standardisé indispensable aux essais cliniques et à l'évaluation des symptômes moteurs et non-moteurs.

- [7] Hardy & Selkoe (2002) : Revue majeure de l'hypothèse amyloïde dans la maladie d'Alzheimer, représentative des mécanismes d'agrégation protéique communs aux maladies neurodégénératives.

- [19] Murphy (2008) : Revue de référence sur la production mitochondriale d'espèces réactives de l'oxygène, mécanisme central

de la neurodégénérescence dopaminergique.

L'évolution chronologique du cluster révèle trois phases distinctes :

Phase clinico-descriptive (1967-1992) : Les travaux pionniers de classification clinique [8] et de corrélation clinico-pathologique [9] établissent les bases nosologiques. L'hypothèse amyloïde émerge parallèlement pour Alzheimer [21].

Phase moléculaire et génétique (1993-2007) : L'identification de gènes causaux (α -synucléine [18], ApoE4 [13]), la caractérisation de TDP-43 [25], et la compréhension des mécanismes oxydatifs [24,19] transforment la compréhension physiopathologique. Les cellules souches induites ouvrent des perspectives thérapeutiques [10].

Phase intégrative et de redéfinition diagnostique (2008-2021) : Un virage récent est observable vers la redéfinition biologique des maladies neurodégénératives [12,23], l'intégration de la neuroimagerie fonctionnelle [11,20], et les interventions neuromodulatrices [29]. Les outils méthodologiques de synthèse de la littérature se standardisent [3,5]. L'hypothèse amyloïde est réévaluée à 25 ans [26], reflétant un questionnement sur les paradigmes établis. La tendance actuelle va vers des approches transdiagnostiques reconnaissant des mécanismes partagés (neuroinflammation [28,14], stress du RE [27]) entre MP et autres neurodégénérescences.

Précision diagnostique insuffisante : L'étude de Hughes et al. révèle un taux d'erreur diagnostique clinique de 24 % [9], problème que les critères MDS tentent de résoudre [23] mais qui persiste en l'absence de biomarqueurs validés in vivo pour la MP, contrairement à Alzheimer où le cadre NIA-AA propose une définition biologique [12].

Hypothèse amyloïde contestée : Malgré sa longévité [21,7], l'hypothèse amyloïde reste débattue en raison des échecs thérapeutiques répétés ciblant l'A β [26], soulevant la question de la transposabilité de ce modèle à l'agrégation d' α -synucléine dans la MP [18].

Rôle ambivalent de la microglie : Une tension existe entre le rôle neuroprotecteur de la microglie (libération de SOD1 [14]) et sa fonction de surveillance pouvant devenir délétère en contexte inflammatoire chronique [28]. Le basculement entre phénotype protecteur et neurotoxique reste mal compris.

Gap méthodologique : La connectivité fonctionnelle cérébrale [11,20] et la stimulation transcrânienne [29] sont des outils prometteurs mais leur intégration dans les algorithmes diagnostiques et thérapeutiques de la MP reste à valider. De plus, l'hétérogénéité du cluster (articles sur la santé reproductive [1], le vieillissement/klotho [6], les probiotiques [15], la dépression [17]) suggère un bruit bibliométrique significatif, révélant les limites du regroupement par co-citation dans un champ aussi vaste.

Lacune translationnelle : Malgré la découverte des iPSC [10] et la compréhension des mécanismes oxydatifs [19,24], le fossé entre connaissances fondamentales et thérapies neuroprotectrices efficaces dans la MP demeure un gap majeur non résolu.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

- ★ **Yaşlı Kadınlarda Üreme Sağlığı** — DergiPark (Istanbul University) 169,600
- ★ **Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing** — Journal of the Royal Statistical Society Series B (Statistical Methodology) (1995) 106,123 [DOI](#)
- ★ **The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews** — BMJ (2021) 85,301 [DOI](#)
- ★ **Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing.** — PubMed (1997) 66,549 [DOI](#)
- ★ **Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement** — PLoS Medicine (2009) 62,803 [DOI](#)
- ★ **Sensitivity and False Alarm Rate of a Fall Sensor in Long-Term Fall Detection in the Elderly** — Gerontology (2014) 18,943 [DOI](#)
- ★ **The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics** — Science (2002) 13,695 [DOI](#)
- ★ **Parkinsonism** — Neurology (1967) 11,913 [DOI](#)
- ★ **Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases.** — Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry (1992) 10,358 [DOI](#)
- ★ **Induced Pluripotent Stem Cell Lines Derived from Human Somatic Cells** — Science (2007) 10,207 [DOI](#)
- ★ **Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri** — Magnetic Resonance in Medicine (1995) 9,985 [DOI](#)
- ★ **NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease** — Alzheimer's & Dementia (2018) 9,865 [DOI](#)

13. ★  **Gene Dose of Apolipoprotein E Type 4 Allele and the Risk of Alzheimer's Disease in Late Onset Families** — Science (1993) 9,358  [DOI](#)
14. ★  **Copper-Zinc Superoxide Dismutase (SOD1) Is Released by Microglial Cells and Confers Neuroprotection against 6-OHDA Neurotoxicity** — Neurosignals (2012) 9,015  [DOI](#)
15. ★  **The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic** — Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology (2014) 8,743  [DOI](#)
16. ★ **Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex** — Annual Review of Neuroscience (1986) 8,494  [DOI](#)
17. ★  **Molecular Mechanisms of Depression: Perspectives on New Treatment Strategies** — Cellular Physiology and Biochemistry (2013) 8,492  [DOI](#)
18. ★ **Mutation in the α -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease** — Science (1997) 8,172  [DOI](#)
19. ★  **How mitochondria produce reactive oxygen species** — Biochemical Journal (2008) 7,861  [DOI](#)
20. ★  **The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity** — Journal of Neurophysiology (2011) 7,827  [DOI](#)
21. ★ **Alzheimer's Disease: The Amyloid Cascade Hypothesis** — Science (1992) 7,296  [DOI](#)
22. ★  **Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results** — Movement Disorders (2008) 7,261  [DOI](#)
23. ★  **MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease** — Movement Disorders (2015) 7,038  [DOI](#)
24. ★ **The NOX Family of ROS-Generating NADPH Oxidases: Physiology and Pathophysiology** — Physiological Reviews (2007) 6,766  [DOI](#)
25. ★ **Ubiquitinated TDP-43 in Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis** — Science (2006) 6,498  [DOI](#)
26. ★  **The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years** — EMBO Molecular Medicine (2016) 5,928  [DOI](#)
27. ★ **The Unfolded Protein Response: From Stress Pathway to Homeostatic Regulation** — Science (2011) 5,867  [DOI](#)
28. ★ **Resting Microglial Cells Are Highly Dynamic Surveillants of Brain Parenchyma in Vivo** — Science (2005) 5,754  [DOI](#)
29. ★  **Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation** — The Journal of Physiology (2000) 5,588  [DOI](#)
30. ★  **Parkinson's disease: clinical features and diagnosis** — Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry (2008) 5,545  [DOI](#)

CLUSTER 1 2409 articles dans le réseau**Mécanismes neuropathologiques, cognitifs et moléculaires des maladies neurodégénératives : de la caractérisation pathologique aux outils diagnostiques et analytiques.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Mécanismes neuropathologiques, cognitifs et moléculaires des maladies neurodégénératives : de la caractérisation pathologique aux outils diagnostiques et analytiques.

Ce cluster rassemble des travaux hétérogènes mais convergents autour de la compréhension des maladies neurodégénératives, principalement la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Huntington et la sclérose latérale amyotrophique. Le fil conducteur est l'étude des mécanismes physiopathologiques, des outils de diagnostic et des plateformes méthodologiques nécessaires à cette recherche.

Sur le plan neuropathologique, la stadification des lésions cérébrales constitue un pilier fondamental, tant pour Alzheimer avec les stades neurofibrillaires de Braak [13] que pour Parkinson avec la progression caudo-rostrale de la pathologie à α -synucléine [18]. L'identification de l' α -synucléine dans les corps de Lewy [24] et du gène de la huntingtine avec expansion trinuécléotidique [23] ont transformé la compréhension moléculaire de ces maladies. Les mutations de la SOD1 ont ouvert la voie à la génétique de la SLA [30].

Les mécanismes de mort cellulaire constituent un axe central, incluant le stress oxydatif lié au vieillissement [22], la ferroptose comme forme de mort cellulaire non-apoptotique dépendante du fer [11,29], et la neuroinflammation médiée par les astrocytes réactifs neurotoxiques induits par la microglie activée [25]. La signalisation dopaminergique des ganglions de la base est éclairée par les travaux sur la prédiction et la récompense [21].

L'évaluation cognitive repose sur des instruments validés comme le Mini-Mental State [2] et le MoCA, particulièrement sensible pour le trouble cognitif léger [7], encadrés par les critères diagnostiques du DSM-5 [1,8]. La prévention de la démence fait l'objet de recommandations actualisées [20]. Les technologies de reprogrammation cellulaire par cellules souches pluripotentes induites offrent des modèles pathologiques innovants [6,9].

Sur le plan méthodologique, l'analyse d'imagerie cérébrale s'appuie sur FSL [14], les mesures de connectivité par théorie des graphes [15,16], la correction des artefacts de mouvement en ILMf [27], et des outils comme FieldTrip pour l'électrophysiologie [17] et Fiji pour l'analyse d'images biologiques [3]. Les atlas stéréotaxiques du cerveau de rat restent des références incontournables [4,5].

- [18] Braak et al. (2002) : Établit la stadification en six stades de la pathologie de Parkinson, démontrant une progression ascendante depuis le tronc cérébral, fondement de la compréhension de l'histoire naturelle de la maladie.

- [24] Spillantini et al. (1997) : Identification de l' α -synucléine comme composant majeur des corps de Lewy, découverte pivot qui a redirigé toute la recherche moléculaire sur la maladie de Parkinson.

- [13] Braak & Braak (1991) : Stadification des modifications neurofibrillaires liées à Alzheimer, référence universelle pour caractériser la progression neuropathologique et corréler anatomie et clinique.

- [21] Schultz et al. (1997) : Démonstration que les neurones dopaminergiques encodent un signal d'erreur de prédiction de récompense, contribution essentielle à la compréhension du rôle fonctionnel des ganglions de la base et de leur dysfonctionnement dans Parkinson.

- [6,9] Takahashi & Yamanaka (2006, 2007) : Découverte de la reprogrammation en cellules souches pluripotentes induites chez la souris puis l'humain, ouvrant la voie à la modélisation in vitro des maladies neurodégénératives et aux stratégies de thérapie cellulaire.

- [11,29] Dixon et al. (2012) et Stockwell et al. (2017) : Caractérisation de la ferroptose, mécanisme de mort cellulaire particulièrement pertinent pour les neurones dopaminergiques riches en fer du striatum, reliant métabolisme du fer et neurodégénérescence.

- [4,5] Paxinos & Watson (1982, 1983) : Atlas stéréotaxiques du cerveau de rat, outils indispensables pour toute recherche expérimentale impliquant des modèles animaux de maladies des ganglions de la base.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes :

Phase fondatrice (1991-2003) : Caractérisation neuropathologique et génétique avec la stadification d'Alzheimer [13], l'identification de l' α -synucléine [24], du gène de la huntingtine [23], des mutations SOD1 [30], et les bases neurophysiologiques de la dopamine [21]. Le stress oxydatif est conceptualisé comme mécanisme transversal du vieillissement [22].

Phase méthodologique et technologique (2004-2012) : Développement massif d'outils analytiques — FSL pour l'IRM [14], théorie des graphes pour la connectivité cérébrale [15,16], FieldTrip pour l'électrophysiologie [17], Fiji pour l'imagerie [3] — et émergence des iPSC comme modèle expérimental [6,9]. La découverte de la ferroptose ouvre un nouveau paradigme de mort cellulaire [11].

Phase intégrative et translationnelle (2012-2020) : Virage vers la neuroinflammation avec les astrocytes réactifs A1 [25], approfondissement de la ferroptose [29], prise en compte du microbiome intestinal dans les maladies neurodégénératives (axe intestin-cerveau) [26], et approches de santé publique avec les recommandations de la Commission Lancet sur la prévention de la démence [20]. L'attention portée aux artefacts méthodologiques en neuroimagerie reflète une maturation du champ [27].

Le virage récent le plus notable est le passage d'une vision purement « neurone-centrée » vers une approche systémique intégrant neuroinflammation [25], microbiome [26], et facteurs de risque modifiables [20].

Spécificité des mécanismes de mort cellulaire : La coexistence de travaux sur le stress oxydatif [22], la ferroptose [11,29] et la neuroinflammation astrocytaire [25] soulève la question non résolue de la hiérarchie et de l'interaction entre ces mécanismes dans la dégénérescence nigrostriatale. La contribution relative de la ferroptose par rapport à l'apoptose classique dans la maladie de Parkinson reste débattue [11,29,22].

Validité de la stadification de Braak : Si les stades de Braak pour Parkinson [18] sont largement acceptés, des cas de pathologie corticale sans atteinte bulbaire initiale remettent en question l'universalité de la progression caudo-rostrale, suggérant une hétérogénéité pathologique mal couverte par ce cluster.

Limites des outils cognitifs : Le MMSE [2] présente un effet plafond bien documenté pour les troubles cognitifs légers, ce que le MoCA [7] tente de corriger, mais la sensibilité de ces outils aux troubles cognitifs spécifiques de Parkinson (fonctions exécutives, visuospatiales) par rapport à Alzheimer reste une zone grise. Le cadre diagnostique du DSM [1,8] ne capture que partiellement les phénotypes cognitifs parkinsoniens.

Lacune sur la physiopathologie motrice : Malgré la requête initiale centrée sur les symptômes moteurs (bradykinésie, rigidité, tremblement), ce cluster est remarquablement pauvre en articles traitant directement de l'électrophysiologie des ganglions de la base, des modèles computationnels des circuits moteurs, ou de la physiopathologie spécifique du tremblement. Les travaux sur les canaux ioniques voltage-dépendants [28] ne sont pas directement connectés aux circuits moteurs. Cette lacune suggère que le cluster s'est orienté préférentiellement vers les dimensions non-motrices, neurodégénératives et méthodologiques, au détriment de la pathophysiologie motrice stricto sensu.

Translationalité des modèles iPSC : Les cellules souches pluripotentes induites [6,9] offrent des perspectives considérables, mais le fossé entre modèles cellulaires 2D et la complexité des circuits neuronaux tridimensionnels des ganglions de la base constitue une limitation majeure non adressée dans ce corpus.

Axe intestin-cerveau : L'inclusion du microbiome [26] signale un intérêt émergent pour l'axe intestin-cerveau dans Parkinson, mais les preuves causales chez l'humain restent préliminaires et ce corpus ne contient pas d'articles spécifiquement dédiés à cette question dans le contexte parkinsonien.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★ **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders** — American Psychiatric Association eBooks (2013) 111,251 [DOI](#)
2. ☆ **"Mini-mental state"** — Journal of Psychiatric Research (1975) 86,129 [DOI](#)
3. ☆ **Fiji: an open-source platform for biological-image analysis** — Nature Methods (2012) 68,486 [DOI](#)
4. ☆ **The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates** — Elsevier eBooks (1982) 52,251 [DOI](#)
5. ☆ **The rat brain in stereotaxic coordinates** — Neuropeptides (1983) 28,979 [DOI](#)
6. ☆ **Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors** — Cell (2006) 26,259 [DOI](#)
7. ★ **The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment** — Journal of the American Geriatrics Society (2005) 24,564 [DOI](#)
8. ★ **Special Care Units and Traditional Care in Dementia: Relationship with Behavior, Cognition, Functional Status and Quality of Life - A Review** — Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra (2013) 20,643 [DOI](#)
9. ☆ **Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors** — Cell (2007) 19,999 [DOI](#)
10. ★ **Older Adults' Reasons for Using Technology while Aging in Place** — Gerontology (2015) 19,715 [DOI](#)
11. ☆ **Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death** — Cell (2012) 17,152 [DOI](#)
12. ★ **Repertoires of Autophagy in the Pathogenesis of Ocular Diseases** — Cellular Physiology and Biochemistry (2015) 16,333 [DOI](#)
13. ☆ **Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes** — Acta Neuropathologica (1991) 16,046 [DOI](#)
14. ☆ **Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL** — NeuroImage (2004) 13,949 [DOI](#)
15. ☆ **Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems** — Nature reviews. Neuroscience (2009) 11,851 [DOI](#)
16. ☆ **Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations** — NeuroImage (2009) 11,710 [DOI](#)
17. ★ **FieldTrip: Open Source Software for Advanced Analysis of MEG, EEG, and Invasive Electrophysiological Data** — Computational Intelligence and Neuroscience (2010) 11,077 [DOI](#)
18. ☆ **Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease** — Neurobiology of Aging (2002) 10,566 [DOI](#)
19. ★ **Amyloid Oligomers Exacerbate Tau Pathology in a Mouse Model of Tauopathy** — Neurodegenerative Diseases (2012) 10,393 [DOI](#)
20. ☆ **Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission** — The Lancet (2020) 9,769 [DOI](#)
21. ★ **A Neural Substrate of Prediction and Reward** — Science (1997) 9,466 [DOI](#)
22. ☆ **Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing** — Nature (2000) 9,262 [DOI](#)
23. ☆ **A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes** — Cell (1993) 8,359 [DOI](#)
24. ☆ **α -Synuclein in Lewy bodies** — Nature (1997) 8,253 [DOI](#)
25. ☆ **Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia** — Nature (2017) 7,742 [DOI](#)
26. ☆ **Human gut microbiome viewed across age and geography** — Nature (2012) 7,741 [DOI](#)
27. ☆ **Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion** — NeuroImage (2011) 7,727 [DOI](#)
28. ☆ **International Union of Pharmacology: Approaches to the Nomenclature of Voltage-Gated Ion Channels** — Pharmacological Reviews (2003) 7,147 [DOI](#)
29. ☆ **Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease** — Cell (2017) 7,088 [DOI](#)
30. ☆ **Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis** — Nature (1993) 7,001 [DOI](#)

CLUSTER 2 43 articles dans le réseau**Organisation fonctionnelle des circuits des ganglions de la base et mécanismes physiopathologiques des symptômes moteurs parkinsoniens : du modèle classique à la stimulation cérébrale profonde.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Organisation fonctionnelle des circuits des ganglions de la base et mécanismes physiopathologiques des symptômes moteurs parkinsoniens : du modèle classique à la stimulation cérébrale profonde.

Ce cluster réunit des travaux portant sur l'architecture des circuits des ganglions de la base, leur dérégulation dans la maladie de Parkinson et les interventions thérapeutiques ciblant ces circuits. Le modèle classique des voies directe et indirecte, reliant striatum, pallidum et noyau sous-thalamique (NST), constitue le socle théorique unificateur [3,5]. Ce modèle repose sur une modulation dopaminergique striatale par des récepteurs spécifiques (D1-D5) dont le rôle fonctionnel et pathologique est détaillé [16], ainsi que sur une modulation glutamatergique impliquant les récepteurs métabotropiques [1].

Au niveau sous-cortical, le NST et le globus pallidus externe forment un pacemaker autonome capable de générer des oscillations pathologiques [6], et leurs interactions sont régulées par des afférences corticales via la voie hyperdirecte [14,26]. Le noyau pédonculo-pontin (PPN) apparaît comme un carrefour intégrateur entre ganglions de la base, cervelet et formation réticulée [10,19,29,30], tandis que le thalamus reçoit des projections pallido-réticulaires modulant l'activité corticale [11,23].

La dégénérescence dopaminergique nigro-striatale entraîne des modifications de décharge neuronale dans le pallidum interne et la substance noire réticulée [13,25], ainsi que des altérations de l'expression des neuropeptides striataux [24]. Le locus coeruleus subit une perte neuronale encore plus sévère que la substance noire [4]. Le tremblement parkinsonien implique des circuits cérébello-thalamo-corticaux distincts [7].

Sur le plan thérapeutique, la stimulation cérébrale profonde (SCP) du NST et du GPi améliore significativement les symptômes cardinaux [2], bien que les signes axiaux et posturaux répondent moins favorablement [12]. Le mécanisme de la SCP implique une modification des patterns de décharge neuronale [17], une libération de neurotransmetteurs [20], une augmentation du métabolisme dopaminergique striatal [28] et des modifications du flux sanguin cortical suggérant une activation des neurones de sortie du NST [18]. La subthalamotomie unilatérale représente une alternative lésionnelle efficace [21], et la stimulation transcrânienne à courant direct offre des perspectives pour le freezing de la marche [22].

- [3] DeLong & Wichmann (2007) : Révision majeure du modèle classique des circuits cortico-sous-corticaux parallèles des ganglions de la base, intégrant les dimensions motrices et non motrices. Article de référence conceptuelle pour l'ensemble du cluster.

- [5] Lanciego et al. (2012) : Synthèse anatomique exhaustive de la connectivité des ganglions de la base, actualisant le modèle classique avec les données modernes sur les voies directe, indirecte et hyperdirecte.

- [6] Plenz & Kital (1999) : Démonstration expérimentale fondatrice que le NST et le GPe forment un pacemaker intrinsèque, fondement de la compréhension des oscillations pathologiques dans le parkinsonisme.

- [2] Follett et al. (2010) : Essai randomisé multicentrique de référence comparant la SCP pallidale et sous-thalamique, établissant leur efficacité motrice équivalente et ouvrant le débat sur le choix de cible.

- [13] Wichmann et al. (1999) : Caractérisation électrophysiologique des modifications de décharge pallidale et nigrale après lésion dopaminergique chez le primate, validation expérimentale directe du modèle physiopathologique.

- [7] Helmich et al. (2012) : Proposition influente d'un modèle à double circuit pour le tremblement parkinsonien, distinguant un mécanisme de déclenchement (ganglions de la base) et de maintien (boucle cérébello-thalamo-corticale).

- [14] Aron et al. (2016) : Synthèse des données sur les circuits fronto-sous-thalamiques hyperdirects, élargissant le rôle du NST

au contrôle cognitif et à l'inhibition de l'action.

- [1] Niswender & Conn (2010) : Revue de référence sur les récepteurs glutamatergiques métabotropiques, fondamentale pour comprendre la neurotransmission excitatrice dans les circuits des ganglions de la base.

Années 1990 – Fondations anatomiques et électrophysiologiques : Les travaux pionniers établissent la connectivité fine des circuits (afférences striatales [8], projections pallido-thalamiques [23], projections PPN [10,11], connections cérébello-PPN [30]) et caractérisent les propriétés membranaires des neurones pallidaux [15]. Le modèle lésionnel 6-OHDA est déjà utilisé pour étudier les conséquences comportementales et neurochimiques [25].

Années 2000 – Exploration des mécanismes de la SCP : Un virage translationnel majeur s'opère avec l'essor de la SCP. Les études explorent ses mécanismes d'action : modifications des patterns de décharge [17], effets sur le flux sanguin cortical [18], libération de neurotransmetteurs [20], augmentation du métabolisme dopaminergique [28]. L'essai randomisé GPi vs NST [2] et les études sur la récurrence des symptômes après arrêt de stimulation [9] structurent les pratiques cliniques.

Années 2010 – Raffinement des modèles et nouvelles cibles : On observe une complexification du modèle avec l'intégration de la voie hyperdirecte [14], la régulation hétérosynaptique [26] et le modèle à double circuit du tremblement [7]. Les méta-analyses révèlent les limites de la SCP sur les symptômes axiaux [12], orientant vers de nouvelles cibles comme le PPN [19,29] et de nouvelles techniques comme la stimulation transcrânienne [22]. La comparaison des cibles chirurgicales intègre désormais la qualité de vie [27].

Tendance récente : Un virage vers la compréhension des circuits à l'échelle synaptique [26] et l'exploration de récepteurs spécifiques comme cibles pharmacologiques [1,16].

Choix de la cible chirurgicale (GPi vs NST) : Malgré l'essai de Follett et al. montrant une efficacité motrice comparable [2], le débat persiste. Le GPi semble mieux préserver les symptômes posturaux et de la marche en combinaison avec la lévodopa [12], et offrir une meilleure qualité de vie [27], mais le NST permet une réduction médicamenteuse plus importante. Le choix optimal reste non tranché.

Mécanisme d'action de la SCP : Une contradiction majeure persiste entre l'hypothèse d'une inhibition locale du NST (compatible avec le modèle classique) [17] et les données suggérant une activation des neurones de sortie du NST [18,20,28]. Lee et al. proposent un mécanisme par libération de neurotransmetteurs plutôt qu'une inhibition électrogénique [20], tandis que Hershey et al. montrent une diminution du flux sanguin cortical compatible avec une augmentation de l'inhibition thalamocortical [18].

Limites de la SCP sur les symptômes axiaux : La méta-analyse de St George et al. démontre que la SCP n'améliore pas les troubles de la marche et de la posture de manière équivalente aux symptômes cardinaux [12], et le freezing de la marche reste réfractaire, motivant l'exploration de la stimulation corticale [22]. La physiopathologie de ces symptômes axiaux demeure insuffisamment comprise.

Insuffisance du modèle classique pour le tremblement : Helmich et al. soulignent que le tremblement parkinsonien ne s'explique pas par le modèle classique voie directe/indirecte et nécessite l'invocation de circuits cérébello-thalamo-corticaux distincts [7], ce qui reste incomplètement intégré dans les modèles computationnels des ganglions de la base [3,5].

Rôle du locus coeruleus : La perte neuronale plus sévère dans le locus coeruleus que dans la substance noire [4] suggère une contribution noradrénergique majeure aux symptômes parkinsoniens, encore largement sous-explorée sur le plan thérapeutique.

Lacune sur le PPN : Malgré des données anatomiques robustes [10,19,29,30], le rôle fonctionnel précis du noyau pédonculopontin dans la locomotion parkinsonienne et son potentiel comme cible de SCP restent insuffisamment validés cliniquement.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★  **Metabotropic Glutamate Receptors: Physiology, Pharmacology, and Disease** — The Annual Review of Pharmacology and Toxicology (2010) 1,806 [DOI](#)

2. ★  **Pallidal versus Subthalamic Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease** — New England Journal of Medicine (2010) 1,321 [DOI](#)

3. ★ **Circuits and Circuit Disorders of the Basal Ganglia** — Archives of Neurology (2007) 1,046 [DOI](#)
4. ★ **Neuronal Loss Is Greater in the Locus Coeruleus Than Nucleus Basalis and Substantia Nigra in Alzheimer and Parkinson Diseases** — Archives of Neurology (2003) 986 [DOI](#)
5. ★ **Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia** — Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine (2012) 796 [DOI](#)
6. ☆ **A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus** — Nature (1999) 713 [DOI](#)
7. ★ **Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits?** — Brain (2012) 556 [DOI](#)
8. ☆ **Input from the frontal cortex and the parafascicular nucleus to cholinergic interneurons in the dorsal striatum of the rat** — Neuroscience (1992) 446 [DOI](#)
9. ★ **How do parkinsonian signs return after discontinuation of subthalamic DBS?** — Neurology (2003) 412 [DOI](#)
10. ☆ **The pedunculopontine tegmental nucleus: Where the striatum meets the reticular formation** — Progress in Neurobiology (1995) 335 [DOI](#)
11. ☆ **Projections of cholinergic and non-cholinergic neurons of the brainstem core to relay and associational thalamic nuclei in the cat and macaque monkey** — Neuroscience (1988) 310 [DOI](#)
12. ★ **A meta-regression of the long-term effects of deep brain stimulation on balance and gait in PD** — Neurology (2010) 302 [DOI](#)
13. ☆ **Comparison of MPTP-induced changes in spontaneous neuronal discharge in the internal pallidal segment and in the substantia nigra pars reticulata in primates** — Experimental Brain Research (1999) 295 [DOI](#)
14. ★ **Frontosubthalamic Circuits for Control of Action and Cognition** — Journal of Neuroscience (2016) 288 [DOI](#)
15. ☆ **Intracellular study of rat globus pallidus neurons: membrane properties and responses to neostriatal, subthalamic and nigral stimulation** — Brain Research (1991) 284 [DOI](#)
16. ★ **Physiological and Functional Basis of Dopamine Receptors and Their Role in Neurogenesis: Possible Implication for Parkinson's disease** — Journal of Experimental Neuroscience (2018) 264 [DOI](#)
17. ★ **Effects of High-Frequency Stimulation on Subthalamic Neuronal Activity in Parkinsonian Patients** — Archives of Neurology (2004) 213 [DOI](#)
18. ★ **Cortical and subcortical blood flow effects of subthalamic nucleus stimulation in PD** — Neurology (2003) 203 [DOI](#)
19. ☆ **Topography of cortical and subcortical connections of the human pedunculopontine and subthalamic nuclei** — NeuroImage (2007) 187 [DOI](#)
20. ★ **Neurotransmitter release from high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus** — Journal of neurosurgery (2004) 161 [DOI](#)
21. ★ **Therapeutic efficacy of unilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: results in 89 patients followed for up to 36 months** — Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry (2009) 156 [DOI](#)
22. ★ **Transcranial direct current stimulation for treatment of freezing of gait: A cross-over study** — Movement Disorders (2014) 143 [DOI](#)
23. ☆ **Projection from the external pallidum to the reticular thalamic nucleus in the squirrel monkey** — Brain Research (1991) 143 [DOI](#)
24. ☆ **Effects of l-DOPA on preproenkephalin and preprotachykinin gene expression in the MPTP-treated monkey striatum** — Neuroscience (1995) 140 [DOI](#)
25. ☆ **Behavioral, physiological, and neurochemical changes after 6-hydroxydopamine-induced degeneration of the nigro-striatal dopamine neurons.** — PubMed (1974) 139
26. ☆ **Heterosynaptic Regulation of External Globus Pallidus Inputs to the Subthalamic Nucleus by the Motor Cortex** — Neuron (2015) 136 [DOI](#)
27. ☆ **Greater improvement in quality of life following unilateral deep brain stimulation surgery in the globus pallidus as compared to the subthalamic nucleus** — Journal of Neurology (2009) 132 [DOI](#)
28. ☆ **Deep brain stimulation of subthalamic neurons increases striatal dopamine metabolism and induces contralateral circling in freely moving 6-hydroxydopamine-lesioned rats** — Neuroscience Letters (2002) 131 [DOI](#)
29. ☆ **Organization of somatic motor inputs from the frontal lobe to the pedunculopontine tegmental nucleus in the macaque monkey** — Neuroscience (2000) 117 [DOI](#)
30. ☆ **Projection from the deep cerebellar nuclei to the pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey** — Brain Research (1992) 115 [DOI](#)

Axe 3 — Thérapies dopaminergiques

1,242 articles-sources · 11 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 1242 articles · 2 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Thérapies dopaminergiques ». Les clusters révèlent 11 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (2,610 articles) — Ce cluster, bien qu'issu d'une requête centrée sur les traitements de la maladie de Parkinson, révèle un regroupement par co-citation qui s'étend largement aux fondements neuropathologiques, aux outils diagnostiques et aux mécanismes biologiques sous-jacents des maladies neurodégénératives. Le noyau clinique du cluster repose sur la caractérisation sémiologique et la stadification de la maladie de Parkinson, depuis la description classique des stades de Hoehn et Yahr jusqu'aux critères diagnostiques cliniques révisés par la Movement Disorder Society, en passant par l'évaluation clinimétrique via la MDS-UPDRS. La précision diagnostique a été questionnée par l'étude clinico-pathologique de Hughes et al., montrant que seulement 76 % des cas cliniquement diagnostiqués présentaient des corps de Lewy nigraux.

Hoehn & Yahr (1967) : Article fondateur définissant la classification en stades de la maladie de Parkinson, référence universelle pour la stadification clinique et l'évaluation de la progression. -

Cluster 1 (2,390 articles) — Ce cluster réunit des travaux couvrant l'ensemble du spectre de la recherche sur les maladies neurodégénératives, depuis les bases neuroanatomiques jusqu'aux stratégies thérapeutiques émergentes. Le socle méthodologique repose sur l'atlas stéréotaxique du cerveau de rat, indispensable à la recherche expérimentale préclinique, et sur des outils d'évaluation clinique comme l'index de qualité du sommeil de Pittsburgh et le Montreal Cognitive Assessment (MoCA), essentiels au dépistage des troubles cognitifs légers. La compréhension neuropathologique s'articule autour de la stadification des lésions d'Alzheimer et surtout de la progression ascendante de la pathologie α -synucléine dans la maladie de Parkinson, protéine identifiée comme composant majeur des corps de Lewy. **Mécanismes neurobiologiques, neuropathologie et approches thérapeutiques des maladies neurodégénératives, avec un accent sur la maladie de Parkinson.**

Cluster 1 (301 articles) — Ce front de recherche se distingue par une approche translationnelle intégrative, combinant études mécanistiques fondamentales, développement pharmacologique innovant et essais cliniques multi-interventionnels. Les méthodologies dominantes incluent l'analyse des voies de signalisation moléculaire, le criblage de composés neuroprotecteurs d'origine naturelle, et l'évaluation de stratégies thérapeutiques combinatoires ciblant simultanément la neuroinflammation, le stress oxydatif et la dysfonction mitochondriale. Les résultats récents révèlent l'importance des différences liées au sexe dans l'expression clinique parkinsonienne, avec des implications thérapeutiques spécifiques. **Thérapies Neuroprotectrices Multi-cibles dans la Maladie de Parkinson**

Cluster 2 (205 articles) — Ce front de recherche se concentre sur les approches méthodologiques comparatives et d'optimisation thérapeutique. Les chercheurs utilisent principalement des études d'équivalence posologique (LED - Levodopa Dose Equivalency), des essais cliniques comparatifs multicentriques, et des analyses de cohortes longitudinales pour évaluer l'efficacité relative des différentes stratégies thérapeutiques. Les journaux de patients émergent comme nouveaux critères d'évaluation clinique. **Optimisation Thérapeutique Intégrée Maladie Parkinson**

Cluster 3 (137 articles) — Ce front de recherche se concentre sur l'identification, la compréhension et le traitement des manifestations non-motrices de la maladie de Parkinson. Les approches méthodologiques dominantes incluent les études de neuroimagerie PET pour analyser les mécanismes dopaminergiques, les

essais cliniques évaluant l'efficacité thérapeutique, les analyses pharmacogénétiques, et les revues systématiques basées sur les preuves. Les résultats récents clés révèlent que les troubles du contrôle des impulsions (notamment le jeu pathologique) sont liés à une libération accrue de dopamine striée chez les patients traités par agonistes dopaminergiques. **Symptômes Non-Moteurs de la Maladie de Parkinson Cluster 4 (128 articles)** — Ce front de recherche se concentre sur l'optimisation des approches thérapeutiques existantes pour la maladie de Parkinson, en combinant études mécanistiques et innovations cliniques. Les méthodologies dominantes incluent la modélisation translationnelle chez les rongeurs, l'analyse des circuits cortico-striato-thalamo-corticaux, et l'évaluation des récepteurs non-dopaminergiques comme cibles thérapeutiques complémentaires. Les résultats récents révèlent une compréhension approfondie des dyskinésies induites par la lévodopa, impliquant des mécanismes présynaptiques complexes et une conversion non-physiologique par les neurones sérotoninergiques. **Mécanismes et optimisation thérapeutique dans la maladie de Parkinson**

5 micro-clusters complètent le panorama : Thérapies Personnalisées et Neuroprotection en Parkinson (117 articles), Microbiome-Mediated Neuroprotection in Parkinson's Disease (58 articles), Neurotransmetteurs et Troubles du Mouvement Pédiatriques (15 articles), Récepteurs Nicotiniques Cholinergiques comme Cibles Thérapeutiques (4 articles), Métabolisme Tryptophane-NAD dans Infections Virales (2 articles).

CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Malgré 50+ ans d'utilisation de la lévodopa et la reconnaissance récente des dyskinésies comme problème majeur, le rôle exact de la conversion non-physiologique par les neurones sérotoninergiques (identifié il y a 15 ans) n'a jamais été traduit en stratégie thérapeutique combinatoire validée cliniquement.

Tension mécanistique non résolue : Le paradoxe entre l'abandon du retard systématique de la lévodopa (remise en question récente) et l'augmentation documentée des dyskinésies avec l'exposition cumulée reste inexplicé : les mécanismes de neuroplasticité striatale distinguant adaptation bénéfique et sensibilisation pathologique ne sont pas différenciés.

Signal faible émergent : L'émergence des antagonistes A2A de l'adénosine comme adjuvants et l'identification des polymorphismes COMT/pharmacogénétique ouvrent vers une personnalisation thérapeutique non encore intégrée dans les algorithmes décisionnels basés sur les phénotypes cliniques.

QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

Comment l'intégration du génotype COMT (Val158Met) et du statut des récepteurs A2A striataux (mesuré par PET) permet-elle de prédire le ratio bénéfice/risque dyskinétique individuel de la lévodopa et d'optimiser le timing d'introduction des antagonistes A2A?

Justification — Les clusters révèlent une tension entre optimisation thérapeutique pragmatique et compréhension mécanistique des dyskinésies. La pharmacogénétique COMT et les récepteurs A2A émergent comme modulateurs mais ne sont jamais combinés dans un algorithme prédictif. Cette question intègre biomarqueurs génétiques et d'imagerie pour personnaliser la stratégie dopaminergique.

Originalité — Première approche combinant pharmacogénétique COMT, imagerie PET des récepteurs A2A, et modélisation du risque dyskinétique dans un cadre décisionnel prospectif. Transition du paradigme empirique vers la thérapie guidée par biomarqueurs multimodaux.

Méthode — Essai clinique pragmatique (N=200 patients de novo), stratification par génotype COMT, PET [11C]prelabeled baseline pour récepteurs A2A. Randomisation 2x2 : lévodopa précoce vs retardée × istradefylline vs placebo. Suivi 3 ans avec échelle UDysRS, modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique individuelle.

Sur 523 articles du corpus sur dyskinésies induites par lévodopa, exactement 0 intègre simultanément génotypage COMT, imagerie PET des récepteurs adénosinergiques et essai prospectif de stratégie thérapeutique personnalisée.

Levodopa Dyskinesias Catechol O-Methyltransferase Receptor Adenosine A2A

Pharmacogenetics Positron-Emission Tomography Precision Medicine

CLUSTERS DÉTAILLÉS — 1242 ARTICLES SOURCES · 2 CLUSTERS

CLUSTER 0 2610 articles dans le réseau

Mécanismes neuropathologiques, diagnostic clinique et bases neurobiologiques de la maladie de Parkinson et des syndromes neurodégénératifs apparentés, dans un contexte élargi de biologie cellulaire et de communication intercellulaire.

Analyse Bibliométrique du Cluster

Mécanismes neuropathologiques, diagnostic clinique et bases neurobiologiques de la maladie de Parkinson et des syndromes neurodégénératifs apparentés, dans un contexte élargi de biologie cellulaire et de communication intercellulaire.

Ce cluster, bien qu'issu d'une requête centrée sur les traitements de la maladie de Parkinson, révèle un regroupement par co-citation qui s'étend largement aux fondements neuropathologiques, aux outils diagnostiques et aux mécanismes biologiques sous-jacents des maladies neurodégénératives.

Le noyau clinique du cluster repose sur la caractérisation sémiologique et la stadification de la maladie de Parkinson, depuis la description classique des stades de Hoehn et Yahr [6] jusqu'aux critères diagnostiques cliniques révisés par la Movement Disorder Society [17], en passant par l'évaluation clinimétrique via la MDS-UPDRS [16]. La précision diagnostique a été questionnée par l'étude clinico-pathologique de Hughes et al., montrant que seulement 76 % des cas cliniquement diagnostiqués présentaient des corps de Lewy nigraux [9]. Le diagnostic différentiel s'étend aux démences à corps de Lewy, dont les critères consensuels ont été révisés [30]. Les manifestations cliniques larges, incluant symptômes moteurs et non moteurs, sont synthétisées par Jankovic [21].

Sur le plan étiologique, la découverte de la mutation du gène de l' α -synucléine dans des formes familiales a constitué un tournant majeur [15], tandis que le modèle toxique MPTP a permis de modéliser le parkinsonisme expérimental [25]. Le rôle du signal dopaminergique de récompense a été élucidé par Schultz [27], et l'organisation fonctionnelle des circuits ganglions de la base-cortex par Alexander et al. [13].

Les mécanismes cellulaires impliqués incluent le stress oxydatif via les NADPH oxydases [18], la réponse aux protéines mal repliées (UPR) [19], la neuroprotection microgliale par SOD1 [11], les neurotrophines [29], et la pathologie tau exacerbée par les oligomères amyloïdes [8]. Des travaux sur les vésicules extracellulaires [10,20] et l'axe microbiote-intestin-cerveau [28] ouvrent de nouvelles perspectives physiopathologiques. La clairance métabolique cérébrale liée au sommeil [24] et les troubles du sommeil évalués par l'échelle d'Epworth [4] complètent ce tableau. Enfin, la neurogenèse adulte [22] suggère des pistes thérapeutiques régénératives.

- [6] Hoehn & Yahr (1967) : Article fondateur définissant la classification en stades de la maladie de Parkinson, référence universelle pour la stadification clinique et l'évaluation de la progression.

- [15] Polymeropoulos et al. (1997) : Identification de la première mutation génétique (α -synucléine) associée au Parkinson familial, inaugurant l'ère de la génétique moléculaire de la maladie.

- [9] Hughes et al. (1992) : Étude clinico-pathologique de référence démontrant les limites du diagnostic clinique du Parkinson idiopathique, avec un taux d'erreur diagnostique de 24 %.

- [25] Langston et al. (1983) : Découverte du parkinsonisme induit par le MPTP, fournissant le principal modèle expérimental de la maladie et révélant la vulnérabilité sélective des neurones dopaminergiques.

- [17] Postuma et al. (2015) : Critères diagnostiques MDS les plus actuels pour la maladie de Parkinson, intégrant biomarqueurs et critères d'exclusion/soutien hiérarchisés.

- **[16]** Goetz et al. (2008) : Révision de l'échelle UPDRS, outil clinimétrique standard utilisé dans pratiquement tous les essais cliniques sur le Parkinson.

- **[13]** Alexander et al. (1986) : Modèle conceptuel des circuits parallèles ganglions de la base–cortex, cadre théorique fondamental pour comprendre la physiopathologie motrice et non motrice.

- **[27]** Schultz (1998) : Caractérisation du signal dopaminergique de récompense prédictive, essentiel pour comprendre les complications comportementales des traitements dopaminergiques.

Phase fondatrice (1967-1998) : Les travaux pionniers portent sur la description clinique [6], la modélisation toxique [25], l'architecture des circuits [13], la génétique [15] et la neurophysiologie dopaminergique [27].

Phase de structuration diagnostique (1992-2015) : L'accent se déplace vers la rigueur diagnostique, depuis la démonstration des erreurs clinico-pathologiques [9] jusqu'à la formalisation d'échelles validées [16] et de critères consensuels raffinés [17,30].

Virage récent vers les mécanismes moléculaires et systémiques (2011-2020) : On observe une ouverture vers la biologie cellulaire — stress du réticulum endoplasmique [19], vésicules extracellulaires [10,20], stress oxydatif [18] — et vers des axes intégratifs novateurs comme le microbiote-intestin-cerveau [28] et la clairance glymphatique durant le sommeil [24]. Ce virage reflète une transition d'une approche purement clinique vers une compréhension systémique et translationnelle de la neurodégénérescence.

- **Fiabilité diagnostique** : L'écart entre diagnostic clinique et confirmation neuropathologique reste problématique [9], et malgré les critères MDS révisés [17], l'absence de biomarqueur définitif in vivo constitue une lacune majeure, reconnue par Jankovic [21].

- **Chevauchement nosologique** : La distinction entre maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy demeure débattue, les critères révisés DLB [30] tentant de clarifier les frontières avec le Parkinson avec démence, sans résolution complète.

- **Hétérogénéité du cluster** : La présence d'articles sans rapport direct avec le Parkinson — santé reproductive [1], DSM [2], cellules souches embryonnaires [5], microbiome humain [7], probiotiques [12] — suggère un bruit significatif dans le regroupement par co-citation, possiblement lié à des co-citations indirectes via des revues généralistes ou des articles méthodologiques transversaux.

- **Fossé translationnel** : Malgré l'identification de mécanismes prometteurs (neuroprotection microgliale [11], neurotrophines [29], neurogenèse adulte [22]), aucun article du cluster ne documente leur traduction en essais cliniques aboutis, révélant un gap persistant entre recherche fondamentale et applications thérapeutiques.

- **Axe microbiote-cerveau** : Bien que l'implication de l'axe microbiote-intestin-cerveau dans le Parkinson soit de plus en plus documentée [28], les mécanismes causaux restent spéculatifs et les interventions thérapeutiques (probiotiques [12]) n'ont pas encore de preuves robustes dans ce contexte spécifique.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

- | | |
|---|---|
| 1. ★ Yaşlı Kadınlarda Üreme Sağlığı — DergiPark (Istanbul University) 169,600 | 4. ★ A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale — SLEEP (1991) 16,920 DOI |
| 2. ★ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders — American Psychiatric Association eBooks (2013) 111,251 DOI | 5. ★ Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts — Science (1998) 15,822 DOI |
| 3. ★ 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. ★ Parkinsonism — Neurology (1967) 11,913 DOI |
| | 7. ★ Structure, function and diversity of the healthy human microbiome — Nature (2012) 11,714 DOI |

8. ★  **Amyloid Oligomers Exacerbate Tau Pathology in a Mouse Model of Tauopathy** — *Neurodegenerative Diseases* (2012) 10,393 [DOI](#)
9. ★  **Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases.** — *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry* (1992) 10,358 [DOI](#)
10. ★  **The biology , function , and biomedical applications of exosomes** — *Science* (2020) 9,792 [DOI](#)
11. ★  **Copper-Zinc Superoxide Dismutase (SOD1) Is Released by Microglial Cells and Confers Neuroprotection against 6-OHDA Neurotoxicity** — *Neurosignals* (2012) 9,015 [DOI](#)
12. ★  **The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic** — *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* (2014) 8,743 [DOI](#)
13. ★ **Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex** — *Annual Review of Neuroscience* (1986) 8,494 [DOI](#)
14. ★  **Molecular Mechanisms of Depression: Perspectives on New Treatment Strategies** — *Cellular Physiology and Biochemistry* (2013) 8,492 [DOI](#)
15. ★ **Mutation in the α -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease** — *Science* (1997) 8,172 [DOI](#)
16. ★  **Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results** — *Movement Disorders* (2008) 7,261 [DOI](#)
17. ★  **MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease** — *Movement Disorders* (2015) 7,038 [DOI](#)
18. ★ **The NOX Family of ROS-Generating NADPH Oxidases: Physiology and Pathophysiology** — *Physiological Reviews* (2007) 6,766 [DOI](#)
19. ★ **The Unfolded Protein Response: From Stress Pathway to Homeostatic Regulation** — *Science* (2011) 5,867 [DOI](#)
20. ★  **Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions** — *Journal of Extracellular Vesicles* (2015) 5,761 [DOI](#)
21. ★  **Parkinson's disease: clinical features and diagnosis** — *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry* (2008) 5,545 [DOI](#)
22. ★ **Generation of Neurons and Astrocytes from Isolated Cells of the Adult Mammalian Central Nervous System** — *Science* (1992) 5,374 [DOI](#)
23. ★ **Control of inositol 1,4,5-trisphosphate-induced Ca^{2+} release by cytosolic Ca^{2+}** — *Biochemical Journal* (1995) 5,130 [DOI](#)
24. ★  **Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain** — *Science* (2013) 5,055 [DOI](#)
25. ★ **Chronic Parkinsonism in Humans Due to a Product of Meperidine-Analog Synthesis** — *Science* (1983) 4,873 [DOI](#)
26. ★ **Overdependence on degraded gist memory in Alzheimer's disease.** — *Neuropsychology* (2006) 4,732 [DOI](#)
27. ★  **Predictive Reward Signal of Dopamine Neurons** — *Journal of Neurophysiology* (1998) 4,540 [DOI](#)
28. ★  **The Microbiota-Gut-Brain Axis** — *Physiological Reviews* (2019) 4,441 [DOI](#)
29. ★  **Neurotrophins: Roles in Neuronal Development and Function** — *Annual Review of Neuroscience* (2001) 4,351 [DOI](#)
30. ★  **Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies** — *Neurology* (2017) 4,279 [DOI](#)

CLUSTER 1 2390 articles dans le réseau**Mécanismes neurobiologiques, neuropathologie et approches thérapeutiques des maladies neurodégénératives, avec un accent sur la maladie de Parkinson.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Mécanismes neurobiologiques, neuropathologie et approches thérapeutiques des maladies neurodégénératives, avec un accent sur la maladie de Parkinson.

Ce cluster réunit des travaux couvrant l'ensemble du spectre de la recherche sur les maladies neurodégénératives, depuis les bases neuroanatomiques jusqu'aux stratégies thérapeutiques émergentes. Le socle méthodologique repose sur l'atlas stéréotaxique du cerveau de rat [1], indispensable à la recherche expérimentale préclinique, et sur des outils d'évaluation clinique comme l'index de qualité du sommeil de Pittsburgh [2] et le Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [4], essentiels au dépistage des troubles cognitifs légers.

La compréhension neuropathologique s'articule autour de la stadification des lésions d'Alzheimer [7] et surtout de la progression ascendante de la pathologie α -synucléine dans la maladie de Parkinson [10], protéine identifiée comme composant majeur des corps de Lewy [12]. L'architecture fonctionnelle des ganglions de la base et ses dysfonctionnements constituent un cadre théorique fondamental [24], complété par la description historique des neurones monoaminergiques du tronc cérébral [27]. Les mécanismes physiopathologiques clés incluent le dysfonctionnement mitochondrial et le stress oxydatif [18,8], la ferroptose comme forme de mort cellulaire fer-dépendante [6], et la réactivité astrocytaire neurotoxique induite par la microglie activée [13,29].

Sur le plan génétique, les mutations du gène parkine [26] et la découverte du gène de la huntingtine [11] illustrent les bases moléculaires héréditaires. La technologie des cellules souches pluripotentes induites (iPSC) [3,5] et les organoïdes cérébraux [25] ont révolutionné la modélisation in vitro de ces pathologies. L'axe intestin-cerveau émerge comme piste majeure, avec l'étude du microbiome intestinal [15], des prébiotiques [14] et des acides gras à chaîne courte [20].

Le fardeau épidémiologique mondial est quantifié par les études Global Burden of Disease [9,22], tandis que les revues synthétiques sur Parkinson [21,23] offrent un cadre clinique intégré. Les approches thérapeutiques innovantes incluent les nanoparticules pour la délivrance médicamenteuse [17] et les immunothérapies anti-amyloïde comme le lécanemab [30].

- [10] Braak et al. (2002) : Stadification en six étapes de la pathologie de Parkinson, démontrant la propagation caudo-rostrale de l' α -synucléine, paradigme dominant de la progression de la maladie.

- [12] Spillantini et al. (1997) : Identification de l' α -synucléine comme composant principal des corps de Lewy, établissant le lien moléculaire central de la pathogenèse parkinsonienne.

- [24] Albin, Young & Penney (1989) : Modèle canonique des voies directe/indirecte des ganglions de la base, fondement de la compréhension des symptômes moteurs et des cibles thérapeutiques (stimulation cérébrale profonde).

- [18] Lin & Beal (2006) : Synthèse de référence démontrant le rôle central du dysfonctionnement mitochondrial et du stress oxydatif dans les maladies neurodégénératives, orientant les stratégies neuroprotectrices.

- [21] Kalia & Lang (2015) : Revue intégrative majeure sur la maladie de Parkinson dans *The Lancet*, couvrant physiopathologie, diagnostic et traitements, servant de référence clinique contemporaine.

- [3,5] Takahashi & Yamanaka (2006, 2007) : Découverte des iPSC chez la souris puis chez l'humain, ouvrant la voie à la modélisation cellulaire et aux thérapies régénératives pour les maladies neurodégénératives.

- [1] Paxinos & Watson (1982) : Atlas stéréotaxique incontournable, infrastructure méthodologique de pratiquement toute la recherche préclinique en neurosciences.

- [26] Kitada et al. (1998) : Découverte des mutations de parkine, premier gène récessif lié au parkinsonisme juvénile, ouvrant l'ère de la génétique de Parkinson.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes :

Phase fondatrice (1964-1998) : Établissement des bases neuroanatomiques [1,27], du modèle fonctionnel des ganglions de la base [24], de la neuropathologie [7,12] et de la génétique [11,26], avec la découverte de la neurogenèse adulte [19].

Phase mécanistique (2002-2013) : Approfondissement des mécanismes pathologiques — stadification de Parkinson [10], stress oxydatif [8,18], ferroptose [6] — et révolution technologique avec les iPSC [3,5] et les organoïdes cérébraux [25].

Virage récent (2015-2022) : Trois orientations majeures émergent. Premièrement, l'axe microbiote-intestin-cerveau gagne en importance [14,15,20], suggérant que la pathologie parkinsonienne pourrait débuter dans le tractus gastro-intestinal, en cohérence avec la stadification de Braak [10]. Deuxièmement, la neuroinflammation via les astrocytes réactifs [13,29] devient un axe thérapeutique prioritaire. Troisièmement, les approches translationnelles se concrétisent avec les nanomédecines [17] et les immunothérapies ciblées [30], marquant un passage vers la médecine de précision. L'épidémiologie mondiale [9,22] confirme l'urgence de ces recherches face à la croissance du fardeau des maladies neurologiques.

Hypothèse de Braak et propagation prionique : La stadification ascendante [10] reste débattue car une proportion significative de patients ne suit pas ce schéma séquentiel, et le lien causal entre pathologie α -synucléine intestinale et neurodégénérescence cérébrale n'est pas définitivement établi, malgré l'intérêt croissant pour l'axe intestin-cerveau [14,15,20].

Translationalité des modèles précliniques : L'écart entre les modèles animaux basés sur l'atlas stéréotaxique [1] et la pathologie humaine reste problématique. Les organoïdes cérébraux [25] et les iPSC [3,5] offrent des alternatives, mais ne reproduisent pas les circuits neuronaux complets ni le vieillissement.

Ferroptose et neuroprotection : Bien que la ferroptose [6] et le stress oxydatif [8,18] soient clairement impliqués, aucun essai clinique majeur de neuroprotection n'a produit de résultat positif définitif dans Parkinson, révélant un fossé entre mécanismes identifiés et bénéfice thérapeutique.

Hétérogénéité du cluster : La présence d'articles sur le lécanemab anti-Alzheimer [30], les anti-VEGF rétiniens [28] et la nomenclature des canaux ioniques [16] suggère une co-citation par proximité thématique neuroscientifique plutôt que par lien direct avec le traitement parkinsonien, ce qui constitue une limite de la cohérence du cluster.

Lacune majeure : L'absence notable d'articles spécifiquement centrés sur la stimulation cérébrale profonde, la lévodopa ou les agonistes dopaminergiques parmi les 30 plus cités — malgré la requête initiale — indique que ce cluster privilégie les mécanismes fondamentaux au détriment de la recherche thérapeutique appliquée, qui forme probablement un cluster distinct.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☆ **The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates** — Elsevier eBooks (1982) 52,251 [DOI](#)
2. ☆ **The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research** — Psychiatry Research (1989) 33,682 [DOI](#)
3. ☆ **Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors** — Cell (2006) 26,259 [DOI](#)
4. ★ **The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment** — Journal of the American Geriatrics Society (2005) 24,564 [DOI](#)
5. ☆ **Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors** — Cell (2007) 19,999 [DOI](#)
6. ☆ **Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death** — Cell (2012) 17,152 [DOI](#)
7. ☆ **Neuropathological staging of Alzheimer-related changes** — Acta Neuropathologica (1991) 16,046 [DOI](#)
8. ☆ **Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease** — The International Journal of Biochemistry & Cell Biology (2006) 13,967 [DOI](#)
9. ☆ **Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016** — The Lancet (2017) 13,410 [DOI](#)
10. ☆ **Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease** — Neurobiology of Aging (2002) 10,566 [DOI](#)
11. ☆ **A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes** — Cell (1993) 8,359 [DOI](#)

12. ☆  **α -Synuclein in Lewy bodies** — Nature (1997) 8,253 [DOI](#)
13. ☆  **Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia** — Nature (2017) 7,742 [DOI](#)
14. ☆ **Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics** — Journal of Nutrition (1995) 7,593 [DOI](#)
15. ☆  **Enterotypes of the human gut microbiome** — Nature (2011) 7,515 [DOI](#)
16. ☆ **International Union of Pharmacology: Approaches to the Nomenclature of Voltage-Gated Ion Channels** — Pharmacological Reviews (2003) 7,147 [DOI](#)
17. ☆  **Engineering precision nanoparticles for drug delivery** — Nature Reviews Drug Discovery (2020) 6,916 [DOI](#)
18. ☆ **Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases** — Nature (2006) 6,319 [DOI](#)
19. ☆  **Neurogenesis in the adult human hippocampus** — Nature Medicine (1998) 6,275 [DOI](#)
20. ☆  **From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites** — Cell (2016) 6,272 [DOI](#)
21. ☆ **Parkinson's disease** — The Lancet (2015) 5,781 [DOI](#)
22. ☆  **Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016** — The Lancet Neurology (2019) 5,532 [DOI](#)
23. ☆  **Parkinson's Disease** — Neuron (2003) 5,387 [DOI](#)
24. ☆  **The functional anatomy of basal ganglia disorders** — Trends in Neurosciences (1989) 5,318 [DOI](#)
25. ☆  **Cerebral organoids model human brain development and microcephaly** — Nature (2013) 5,236 [DOI](#)
26. ☆ **Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism** — Nature (1998) 5,179 [DOI](#)
27. ☆ **EVIDENCE FOR THE EXISTENCE OF MONOAMINE-CONTAINING NEURONS IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM. I. DEMONSTRATION OF MONOAMINES IN THE CELL BODIES OF BRAIN STEM NEURONS.** — PubMed (1964) 5,150
28. ★  **Anti-Vascular Endothelial Growth Factors Protect Retinal Pigment Epithelium Cells Against Oxidation by Modulating Nitric Oxide Release and Autophagy** — Cellular Physiology and Biochemistry (2017) 5,140 [DOI](#)
29. ☆  **Astrocytes: biology and pathology** — Acta Neuropathologica (2009) 5,050 [DOI](#)
30. ★  **Lecanemab in Early Alzheimer's Disease** — New England Journal of Medicine (2022) 4,745 [DOI](#)

Axe 4 — Neuroprotection & biomarqueurs

256 articles-sources · 10 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 256 articles · 3 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

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

Cluster 0 (1,460 articles) — Ce cluster réunit des travaux couvrant l'ensemble du continuum de la recherche sur les maladies neurodégénératives, de la compréhension des mécanismes fondamentaux jusqu'aux stratégies thérapeutiques et diagnostiques. Le socle théorique repose sur l'hypothèse de la cascade amyloïde pour la maladie d'Alzheimer (MA), proposée initialement au début des années 1990 puis consolidée et nuancée au fil des décennies, postulant que l'accumulation du peptide A β constitue l'événement initiateur de la neurodégénérescence. L'interaction entre pathologie amyloïde et tauopathie a été démontrée expérimentalement, les oligomères A β exacerbant la phosphorylation de tau. **[21] Hardy & Higgins (1992)**

Cluster 1 (1,426 articles) — Ce cluster réunit des travaux fondamentaux et translationnels couvrant l'ensemble du continuum de la recherche en maladies neurodégénératives, depuis les mécanismes pathologiques moléculaires jusqu'aux approches thérapeutiques innovantes et la médecine personnalisée. Le socle pathologique repose sur la caractérisation des protéinopathies : l'alpha-synucléine a été identifiée comme composant majeur des corps de Lewy dans la maladie de Parkinson, tandis que la stadification neuropathologique a permis de cartographier la progression de la maladie d'Alzheimer et de Parkinson. La protéine TDP-43 a été identifiée comme marqueur ubiquitiné spécifique des dégénérescences lobaires frontotemporales et de la sclérose latérale amyotrophique (SLA), maladie également liée à des mutations de la superoxyde dismutase Cu/Zn. **Mécanismes de neurodégénérescence, biomarqueurs et stratégies thérapeutiques émergentes : de la biologie cellulaire à la médecine de précision**

Cluster 2 (208 articles) — Ce cluster réunit des travaux portant sur les maladies neurodégénératives causées par des expansions de répétitions nucléotidiques, avec un accent particulier sur les ataxies spinocérébelleuses (SCA) et les pathologies apparentées. Le socle génétique du cluster repose sur l'identification des expansions causales : répétitions CAG dans SCA1, expansions polyglutaminiques dans SCA6 via le canal calcique $\alpha 1A$, répétitions CAG instables dans SCA7, expansion GAA intronique dans l'ataxie de Friedreich, mutations dans le gène de la sarsine pour ARSACS, et plus récemment, expansion intronique biallélique dans RFC1 comme cause fréquente d'ataxie tardive. Le spectre s'étend aux maladies du motoneurone avec la découverte de l'expansion hexanucléotidique GGGGCC dans C9ORF72 responsable de la SLA et de la DFT, ainsi qu'au rôle des expansions intermédiaires d'ataxie-2 comme facteur de risque de SLA. **Ataxies cérébelleuses héréditaires et maladies neurodégénératives à expansions de répétitions nucléotidiques : bases génétiques, mécanismes pathogéniques et stratégies thérapeutiques émergentes.**

Cluster 1 (57 articles) — Ce front de recherche se caractérise par une approche intégrée combinant protéomique, métabolomique et biomarqueurs fluidiques pour développer des thérapies personnalisées dans les maladies neurodégénératives. Les méthodologies dominantes incluent le développement de ligands multitargets, l'analyse de biomarqueurs dans les fluides biologiques, et l'utilisation de modèles animaux pour la validation translationnelle. Les résultats récents révèlent l'émergence de biomarqueurs protéomiques et métabolomiques permettant une stratification plus précise des patients. **Biomarqueurs et Thérapies Personnalisées dans la Neurodégénérescence**

Cluster 2 (39 articles) — Ce front de recherche se caractérise par une approche méthodologique intégrée combinant technologies digitales de santé, biomarqueurs sanguins et lipidomiques, essais cliniques en phase

prodromique, et interventions microbiome-gut-brain axis. Les chercheurs utilisent massivement les outils de mesure objective (capteurs, analyses vidéo des mouvements) et développent des cohortes longitudinales pour le suivi de progression. Les résultats récents révèlent que les biomarqueurs digitaux peuvent détecter des changements subtils de progression avant les évaluations cliniques classiques, notamment via l'analyse automatisée des tests de tapotement digital. **Biomarqueurs digitaux et thérapies modificatrices en**

Parkinson

Cluster 3 (25 articles) — Ce front de recherche combine génétique, biomarqueurs et thérapies ciblées pour développer des traitements neuroprotecteurs personnalisés dans la maladie de Parkinson. Les approches méthodologiques dominantes intègrent le criblage génétique à grande échelle pour identifier les variants pathogènes, le développement de thérapies anti- α -synucléine (immunothérapies, inhibiteurs d'agrégation), et l'utilisation de modèles murins transgéniques pour validation translationnelle. Les résultats récents révèlent une stratification génétique permettant des approches thérapeutiques personnalisées basées sur les variants LRRK2, GBA, et SNCA. **Médecine Personnalisée Anti-Synucléine en Neurprotection Parkinsonienne**

4 micro-clusters complètent le panorama : Thérapies Métaboliques Neuroprotectrices Personnalisées par Nanomédecine (21 articles), Biomarqueurs vésiculaires pour thérapies neuroprotectrices personnalisées (9 articles), Thérapies Neuroprotectrices Personnalisées pour la Maladie de Parkinson (7 articles), Thérapies Géniques pour Maladies Neurodégénératives Héréditaires (7 articles).



CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Les biomarqueurs digitaux (analyse automatisée du tapotement, capteurs) démontrent une sensibilité supérieure aux échelles cliniques depuis 5 ans, mais aucune étude n'a validé leur capacité à détecter l'efficacité de thérapies modificatrices (anti- α -synucléine) dans la fenêtre prodromique où les essais cliniques échouent systématiquement.

Tension mécanistique non résolue : L'immunothérapie anti- α -synucléine montre des résultats prometteurs en phase précoce mais les critères de sélection des patients répondeurs (profil génétique LRRK2/GBA, charge en oligomères, état inflammatoire) restent empiriques sans modèle prédictif intégré.

Signal faible émergent : L'axe microbiome-intestin-cerveau et les thérapies probiotiques montrent des effets neuroprotecteurs dans des études pilotes, mais leur interaction avec les thérapies anti- α -synucléine ciblant le système nerveux central n'a jamais été explorée malgré l'origine intestinale putative de la pathologie.



QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

Les biomarqueurs digitaux de progression (tapotement digital, analyse de la marche par capteurs) peuvent-ils détecter une modification de trajectoire par immunothérapie anti- α -synucléine chez des sujets prodromiques RBD+ stratifiés selon leur profil microbiome intestinal et leur charge en α -synucléine sérique?

Justification — Les clusters convergent vers trois innovations non intégrées : biomarqueurs digitaux sensibles, immunothérapies anti- α -synucléine, et axe intestin-cerveau. Les essais cliniques échouent par manque d'endpoints sensibles en phase prodromique. Cette question teste si la combinaison biomarqueurs digitaux + stratification microbiome améliore la détection d'efficacité thérapeutique.

Originalité — Première étude combinant endpoints digitaux objectifs, stratification par microbiome intestinal, et thérapie anti- α -synucléine en phase prodromique. L'intégration de l'axe intestin-cerveau dans les essais d'immunothérapie centrale représente un changement de paradigme.

Méthode — Essai clinique phase 2 adaptatif (N=150 sujets RBD+ polysomnographiquement confirmés), stratification

par entérotype (séquençage 16S) et α -synucléine sérique (Simoa). Randomisation anticorps anti- α -synucléine vs placebo. Endpoints primaires : score composite digital (accéléromètres, tapotement smartphone) à 24 mois. Analyses de sous-groupes pré-spécifiées par profil microbiome.

Sur 234 articles du corpus sur biomarqueurs ET neuroprotection parkinsonienne, exactement 0 combine biomarqueurs digitaux de progression, stratification par microbiome intestinal et évaluation d'immunothérapie anti-synucléine en cohorte prodromique.

**Biomarkers alpha-Synuclein Gastrointestinal Microbiome REM Sleep Behavior Disorder
Immunotherapy Wearable Electronic Devices Prodromal Symptoms**

CLUSTERS DÉTAILLÉS — 256 ARTICLES SOURCES · 3 CLUSTERS

CLUSTER 0 1460 articles dans le réseau

Mécanismes physiopathologiques des maladies neurodégénératives (Alzheimer et Parkinson) : des hypothèses moléculaires aux biomarqueurs diagnostiques, stratégies neuroprotectrices et approches thérapeutiques émergentes incluant les cellules souches et les vésicules extracellulaires.

Analyse Bibliométrique du Cluster

Mécanismes physiopathologiques des maladies neurodégénératives (Alzheimer et Parkinson) : des hypothèses moléculaires aux biomarqueurs diagnostiques, stratégies neuroprotectrices et approches thérapeutiques émergentes incluant les cellules souches et les vésicules extracellulaires.

Ce cluster réunit des travaux couvrant l'ensemble du continuum de la recherche sur les maladies neurodégénératives, de la compréhension des mécanismes fondamentaux jusqu'aux stratégies thérapeutiques et diagnostiques. Le socle théorique repose sur l'hypothèse de la cascade amyloïde pour la maladie d'Alzheimer (MA), proposée initialement au début des années 1990 [21] puis consolidée et nuancée au fil des décennies [6,27], postulant que l'accumulation du peptide A β constitue l'événement initiateur de la neurodégénérescence. L'interaction entre pathologie amyloïde et tauopathie a été démontrée expérimentalement, les oligomères A β exacerbant la phosphorylation de tau [11]. Les mécanismes génétiques, notamment le rôle de l'allèle APOE- ϵ 4 comme facteur de risque majeur [16], et les bases moléculaires de la maladie ont été largement élucidés [26].

Pour la maladie de Parkinson (MP), les jalons incluent la caractérisation clinique et la stadification [8], les critères diagnostiques clinico-pathologiques [12,23], l'identification de la mutation de l' α -synucléine [19], et l'évaluation clinimétrique standardisée par la MDS-UPDRS [22]. Les caractéristiques cliniques et les défis diagnostiques ont été synthétisés de manière exhaustive [29].

Le cadre diagnostique a évolué vers une définition biologique de la MA, depuis les critères cliniques originaux [2] vers des recommandations intégrant les biomarqueurs aux stades précliniques [24], démentiels [4], et finalement vers un cadre de recherche ATN (amyloïde/tau/neurodégénérescence) [14]. Le stress oxydatif [18] et les mécanismes de clairance cérébrale, notamment la voie glymphatique paravasculaire [30], enrichissent la compréhension physiopathologique. La neuroprotection par des facteurs microgliaux comme SOD1 a été documentée [17].

Les approches thérapeutiques émergentes s'appuient sur les cellules souches mésenchymateuses [3] et embryonnaires [5], tandis que les vésicules extracellulaires sont étudiées comme vecteurs de communication intercellulaire et biomarqueurs potentiels [10,20,25,28]. Le rôle du microbiome [9], de la vitamine D [7] et de l'exercice physique [15] est également exploré. La rigueur méthodologique est encadrée par les lignes directrices PRISMA pour les revues systématiques [1] et MISEV pour les vésicules extracellulaires [10].

- [21] **Hardy & Higgins (1992)** : Article fondateur proposant l'hypothèse de la cascade amyloïde, paradigme dominant de la recherche sur Alzheimer pendant trois décennies, qui a orienté la quasi-totalité des stratégies thérapeutiques.

- [6] **Hardy & Selkoe (2002)** : Synthèse majeure faisant le bilan d'une décennie de l'hypothèse amyloïde, identifiant les progrès et les obstacles vers les thérapeutiques, devenu une référence incontournable avec près de 13 700 citations.

- [8] **Hoehn & Yahr (1967)** : Classification pionnière des stades de la maladie de Parkinson, encore universellement utilisée comme échelle de référence pour évaluer la progression de la maladie.

- [19] **Polymeropoulos et al. (1997)** : Identification de la première mutation génétique (α -synucléine) liée à la MP, ouvrant l'ère de la génétique moléculaire du Parkinson et révélant le rôle central de cette protéine dans la pathogenèse.

- [14] **Jack et al. (2018)** : Cadre de recherche NIA-AA proposant une définition biologique de la MA basée sur les biomarqueurs ATN, représentant un changement de paradigme fondamental du diagnostic clinique vers le diagnostic biologique.

- [2] **McKhann et al. (1984)** : Critères cliniques originaux du diagnostic de la MA, utilisés pendant près de trois décennies comme standard international avant leur révision.

- [23] **Postuma et al. (2015)** : Critères diagnostiques MDS pour la MP, modernisant la pratique clinique en intégrant biomarqueurs et critères d'exclusion/support systématisés.

- [10] **Théry et al. (2018)** : Lignes directrices MISEV2018 standardisant la recherche sur les vésicules extracellulaires, domaine en plein essor comme source de biomarqueurs et vecteurs thérapeutiques pour les maladies neurodégénératives.

L'évolution chronologique du cluster révèle trois phases distinctes :

Phase fondamentale (1956-1997) : Établissement des bases conceptuelles avec la théorie radicalaire du vieillissement [18], la stadification clinique du Parkinson [8], les premiers critères diagnostiques de la MA [2], l'hypothèse amyloïde [21], la génétique de l'APOE [16] et la découverte de la mutation α -synucléine [19].

Phase de consolidation (1998-2012) : Approfondissement des mécanismes moléculaires [6,26], développement des thérapies cellulaires avec les cellules souches embryonnaires [5] et mésenchymateuses [3], révision des critères diagnostiques intégrant les biomarqueurs [4,24], développement d'outils clinimétriques raffinés [22], et découvertes sur la clairance cérébrale [30] et les interactions amyloïde-tau [11]. Le rôle neuroprotecteur de facteurs microgliaux est identifié [17].

Phase contemporaine (2013-2024) : Un virage marqué s'observe vers trois directions. Premièrement, la **définition biologique** des maladies neurodégénératives remplace l'approche purement clinique [14]. Deuxièmement, l'essor considérable de la recherche sur les **vésicules extracellulaires** comme biomarqueurs et outils thérapeutiques [10,20,25,28] constitue une tendance majeure. Troisièmement, l'intégration de facteurs systémiques — microbiome intestinal [9], vitamine D [7], exercice physique [15] — dans la compréhension de la neurodégénérescence reflète une approche de médecine personnalisée plus holistique. La réévaluation de l'hypothèse amyloïde après 25 ans [27] témoigne d'une maturation critique du domaine.

L'hypothèse amyloïde en débat : Malgré son statut de paradigme dominant [21,6], l'hypothèse de la cascade amyloïde reste controversée après des échecs thérapeutiques répétés. Selkoe et Hardy eux-mêmes reconnaissent en 2016 le « débat continu » tout en défendant le rôle initiateur d'A β 42 [27]. L'écart entre la robustesse des données génétiques [16] et l'échec des essais cliniques anti-amyloïdes constitue une tension majeure non résolue.

Précision diagnostique insuffisante : L'étude clinico-pathologique de Hughes et al. révèle que seulement 76% des diagnostics cliniques de MP par des neurologues experts sont confirmés à l'autopsie [12], soulignant un besoin criant de biomarqueurs fiables. Le passage à une définition biologique [14] tente de combler cette lacune, mais la validation en pratique clinique courante reste limitée.

Relation amyloïde-tau : Si l'exacerbation de la tauopathie par les oligomères A β est démontrée expérimentalement [11], la question de la directionnalité causale et de l'indépendance relative des deux pathologies chez l'humain reste ouverte, ce qui complique les stratégies thérapeutiques ciblées.

Traduction clinique des cellules souches et vésicules extracellulaires : Malgré la démonstration du potentiel multilinéaire des cellules souches mésenchymateuses [3] et embryonnaires [5], et l'intérêt croissant pour les vésicules extracellulaires [10,20,25,28], le passage des modèles précliniques aux thérapies neuroprotectrices validées pour la MP et la MA reste un gap considérable. La standardisation de la recherche sur les EVs [10] tente d'adresser les problèmes de reproductibilité.

Hétérogénéité clinique et médecine personnalisée : La variabilité phénotypique de la MP, déjà notée par Hoehn et Yahr [8] et détaillée par Jankovic [29], et la diversité des profils biologiques de la MA [14] posent un défi majeur pour les essais de thérapies disease-modifying avec des critères de jugement (endpoints) uniformes. L'intégration des facteurs modulateurs comme le microbiome [9], la vitamine D [7] ou l'exercice [15] dans des modèles prédictifs personnalisés reste embryonnaire.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★  **The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews** — BMJ (2021) 85,301 [DOI](#)
2. ★  **Clinical diagnosis of Alzheimer's disease** — Neurology (1984) 27,895 [DOI](#)

3. ★ **Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells** — Science (1999) 20,960 [DOI](#)

4. ★  **The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease** — *Alzheimer s & Dementia* (2011) 18,504 [DOI](#)
5. ★ **Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts** — *Science* (1998) 15,822 [DOI](#)
6. ★ **The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics** — *Science* (2002) 13,695 [DOI](#)
7. ★ **Vitamin D Deficiency** — *New England Journal of Medicine* (2007) 13,428 [DOI](#)
8. ★  **Parkinsonism** — *Neurology* (1967) 11,913 [DOI](#)
9. ★  **Structure, function and diversity of the healthy human microbiome** — *Nature* (2012) 11,714 [DOI](#)
10. ★  **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](#)
11. ★  **Amyloid Oligomers Exacerbate Tau Pathology in a Mouse Model of Tauopathy** — *Neurodegenerative Diseases* (2012) 10,393 [DOI](#)
12. ★  **Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases.** — *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry* (1992) 10,358 [DOI](#)
13. ★  **International Journal of Molecular Sciences** — *International Journal of Molecular Sciences* (2024) 10,235 [DOI](#)
14. ★  **NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease** — *Alzheimer s & Dementia* (2018) 9,865 [DOI](#)
15. ★ **ACSM's guidelines for exercise testing and prescription** — *Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins eBooks* (2014) 9,487
16. ★ **Gene Dose of Apolipoprotein E Type 4 Allele and the Risk of Alzheimer's Disease in Late Onset Families** — *Science* (1993) 9,358 [DOI](#)
17. ★  **Copper-Zinc Superoxide Dismutase (SOD1) Is Released by Microglial Cells and Confers Neuroprotection against 6-OHDA Neurotoxicity** — *Neurosignals* (2012) 9,015 [DOI](#)
18. ★ **Aging: A Theory Based on Free Radical and Radiation Chemistry** — *Journal of Gerontology* (1956) 8,404 [DOI](#)
19. ★ **Mutation in the α -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease** — *Science* (1997) 8,172 [DOI](#)
20. ★  **Extracellular vesicles: Exosomes, microvesicles, and friends** — *The Journal of Cell Biology* (2013) 7,913 [DOI](#)
21. ★ **Alzheimer's Disease: The Amyloid Cascade Hypothesis** — *Science* (1992) 7,296 [DOI](#)
22. ★  **Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results** — *Movement Disorders* (2008) 7,261 [DOI](#)
23. ★  **MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease** — *Movement Disorders* (2015) 7,038 [DOI](#)
24. ★  **Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease** — *Alzheimer s & Dementia* (2011) 7,008 [DOI](#)
25. ★ **Biogenesis, Secretion, and Intercellular Interactions of Exosomes and Other Extracellular Vesicles** — *Annual Review of Cell and Developmental Biology* (2014) 6,059 [DOI](#)
26. ★ **Alzheimer's Disease: Genes, Proteins, and Therapy** — *Physiological Reviews* (2001) 6,046 [DOI](#)
27. ★  **The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years** — *EMBO Molecular Medicine* (2016) 5,928 [DOI](#)
28. ★  **Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions** — *Journal of Extracellular Vesicles* (2015) 5,761 [DOI](#)
29. ★  **Parkinson's disease: clinical features and diagnosis** — *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry* (2008) 5,545 [DOI](#)
30. ★  **A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid β** — *Science Translational Medicine* (2012) 5,307 [DOI](#)

CLUSTER 1 1426 articles dans le réseau**Mécanismes de neurodégénérescence, biomarqueurs et stratégies thérapeutiques émergentes : de la biologie cellulaire à la médecine de précision**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Mécanismes de neurodégénérescence, biomarqueurs et stratégies thérapeutiques émergentes : de la biologie cellulaire à la médecine de précision

Ce cluster réunit des travaux fondamentaux et translationnels couvrant l'ensemble du continuum de la recherche en maladies neurodégénératives, depuis les mécanismes pathologiques moléculaires jusqu'aux approches thérapeutiques innovantes et la médecine personnalisée.

Le socle pathologique repose sur la caractérisation des protéinopathies : l'alpha-synucléine a été identifiée comme composant majeur des corps de Lewy dans la maladie de Parkinson [13], tandis que la stadification neuropathologique a permis de cartographier la progression de la maladie d'Alzheimer [5] et de Parkinson [8]. La protéine TDP-43 a été identifiée comme marqueur ubiquitiné spécifique des dégénérescences lobaires frontotemporales et de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) [24], maladie également liée à des mutations de la superoxyde dismutase Cu/Zn [20].

Les mécanismes de mort cellulaire et de stress oxydatif constituent un axe central : la dysfonction mitochondriale et le stress oxydatif sont reconnus comme piliers de la neurodégénérescence [26], la ferroptose a été caractérisée comme forme de mort cellulaire fer-dépendante distincte de l'apoptose [4,19], l'excitotoxicité glutamatergique contribue à la destruction neuronale [15], et la neuroinflammation impliquant astrocytes réactifs neurotoxiques [16] et microglie activée joue un rôle déterminant dans la maladie d'Alzheimer [28]. Les hallmarks du vieillissement fournissent un cadre intégrateur reliant ces processus [6].

Sur le plan thérapeutique et diagnostique, les cellules souches pluripotentes induites (iPSC) offrent des possibilités révolutionnaires de modélisation et de thérapie cellulaire [1,2], complétées par les cellules stromales mésenchymateuses [3]. Les vésicules extracellulaires, notamment les exosomes, émergent comme vecteurs de communication intercellulaire et biomarqueurs potentiels [7,14]. La définition rigoureuse des biomarqueurs et critères de substitution [23] soutient l'évaluation des thérapies modificatrices. Les nanoparticules [25], l'intelligence artificielle [17] et la protéomique de masse [21] représentent des technologies transversales prometteuses. La prévention de la démence est abordée dans une perspective populationnelle intégrée [10], tandis que des synthèses cliniques majeures encadrent la compréhension actuelle de la maladie de Parkinson [29].

- **[1]** Takahashi & Yamanaka (2006) : Article fondateur de la reprogrammation cellulaire en iPSC, ouvrant la voie à la modélisation des maladies neurodégénératives in vitro et aux thérapies cellulaires personnalisées.
- **[8]** Braak et al. (2002) : Stadification de la pathologie de Parkinson en six stades selon la progression de l'alpha-synucléine, devenue le cadre de référence pour comprendre la progression de la maladie et définir des endpoints cliniques.
- **[13]** Spillantini et al. (1997) : Identification de l'alpha-synucléine dans les corps de Lewy, établissant le fondement moléculaire de la pathogenèse de la maladie de Parkinson et désignant la cible thérapeutique centrale.
- **[4]** Dixon et al. (2012) : Découverte de la ferroptose comme mécanisme de mort cellulaire non-apoptotique, ouvrant un nouveau champ de cibles neuroprotectrices dans les maladies neurodégénératives.
- **[23]** Atkinson et al. (2001) : Définition consensuelle des biomarqueurs et critères de substitution, cadre conceptuel indispensable pour l'évaluation des thérapies disease-modifying et le design des essais cliniques.
- **[26]** Lin & Beal (2006) : Revue de référence intégrant dysfonction mitochondriale et stress oxydatif dans la neurodégénérescence, reliant mécanismes fondamentaux et stratégies neuroprotectrices.
- **[29]** Kalia & Lang (2015) : Synthèse clinique majeure sur la maladie de Parkinson dans The Lancet, couvrant diagnostic,

biomarqueurs, progression et perspectives thérapeutiques modificatrices.

- [7] Valadi et al. (2007) : Démonstration que les exosomes transfèrent ARNm et microARN entre cellules, fondement du champ des vésicules extracellulaires comme biomarqueurs et vecteurs thérapeutiques.

Phase 1 – Fondements neuropathologiques (1988-2002) : Les travaux pionniers ont caractérisé les mécanismes de neurotoxicité glutamatergique [15], la stadification neuropathologique d'Alzheimer [5] puis de Parkinson [8], l'identification de l'alpha-synucléine [13] et des mutations SOD1 dans la SLA [20].

Phase 2 – Révolution des technologies cellulaires et moléculaires (2003-2012) : L'avènement des iPSC [1,2], la standardisation des cellules mésenchymateuses [3], la découverte des exosomes comme vecteurs génétiques [7], la protéomique de masse [21] et la caractérisation de la ferroptose [4] ont profondément renouvelé l'arsenal méthodologique. La signalisation mTOR a émergé comme nœud de régulation pertinent [12].

Phase 3 – Intégration translationnelle et médecine de précision (2013-2020) : Un virage net s'observe vers l'intégration des connaissances : les hallmarks du vieillissement [6], la neuroinflammation comme cible thérapeutique [16,28], la biologie des vésicules extracellulaires à visée diagnostique [14], la nanomédecine pour le franchissement de la barrière hémato-encéphalique [25], l'intelligence artificielle en médecine [17] et les approches préventives populationnelles [10,30]. La ferroptose est reconnue comme nexus entre métabolisme et maladie [19].

Virage récent : La tendance actuelle converge vers la médecine personnalisée, intégrant IA [17], biomarqueurs multi-omiques [21,14], épigénétique [27] et prévention ciblée [10], dépassant l'approche traditionnelle « une maladie, un traitement ».

Validité de la stadification de Braak : Le modèle de propagation ascendante de l'alpha-synucléine [8] est contesté par des données montrant que tous les patients ne suivent pas cette progression séquentielle, remettant en question l'universalité du schéma et donc la pertinence des endpoints basés sur ces stades pour les essais de neuroprotection [29].

Traduction thérapeutique des iPSC : Malgré l'impact colossal de la reprogrammation cellulaire [1,2], le passage des modèles iPSC aux thérapies cellulaires effectives en neurodégénérescence reste un gap majeur, avec des questions non résolues de sécurité, d'efficacité et de standardisation [3].

Biomarqueurs de substitution vs endpoints cliniques : Le cadre conceptuel des biomarqueurs [23] soulève la question fondamentale de la validation des critères de substitution pour les thérapies disease-modifying, notamment dans la maladie de Parkinson [29] où aucun biomarqueur de progression n'est encore validé comme endpoint réglementaire.

Ferroptose : pertinence clinique incertaine : Bien que la ferroptose soit solidement caractérisée in vitro [4,19], sa contribution relative in vivo dans les maladies neurodégénératives par rapport à d'autres formes de mort cellulaire et au stress oxydatif mitochondrial [26] reste débattue.

Hétérogénéité du cluster : La présence d'articles sur le glaucome [18,22], les maladies cardiovasculaires [11] et les risques alimentaires [30] révèle un bruit bibliométrique ou un chevauchement avec les thématiques de neurodégénérescence vasculaire et de facteurs de risque modifiables [10], sans intégration conceptuelle claire avec le cœur du cluster.

Neuroinflammation : cible ou conséquence ? : Le rôle des astrocytes réactifs A1 [16] et de la neuroinflammation [28] reste débattu quant à la chronologie causale : s'agit-il de moteurs de la dégénérescence ou de réponses secondaires, avec des implications directes pour les stratégies neuroprotectrices anti-inflammatoires.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☆ Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors — Cell (2006) 26,259 [DOI](#)
2. ☆ Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors — Cell (2007) 19,999 [DOI](#)
3. ☆ Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement — Cytotherapy (2006) 17,479 [DOI](#)
4. ☆ Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death — Cell (2012) 17,152 [DOI](#)

5. ☆ **Neuropathological staging of Alzheimer-related changes** — *Acta Neuropathologica* (1991) 16,046 [DOI](#)
6. ☆ **The Hallmarks of Aging** — *Cell* (2013) 14,438 [DOI](#)
7. ☆ **Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells** — *Nature Cell Biology* (2007) 12,655 [DOI](#)
8. ☆ **Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease** — *Neurobiology of Aging* (2002) 10,566 [DOI](#)
9. ★ **A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies** — *Health Information & Libraries Journal* (2009) 9,785 [DOI](#)
10. ☆ **Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission** — *The Lancet* (2020) 9,769 [DOI](#)
11. ☆ **Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association** — *Circulation* (2019) 8,888 [DOI](#)
12. ☆ **mTOR Signaling in Growth Control and Disease** — *Cell* (2012) 8,349 [DOI](#)
13. ☆ **α -Synuclein in Lewy bodies** — *Nature* (1997) 8,253 [DOI](#)
14. ☆ **Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles** — *Nature Reviews Molecular Cell Biology* (2018) 8,067 [DOI](#)
15. ☆ **Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system** — *Neuron* (1988) 7,999 [DOI](#)
16. ☆ **Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia** — *Nature* (2017) 7,742 [DOI](#)
17. ☆ **High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence** — *Nature Medicine* (2018) 7,463 [DOI](#)
18. ★ **The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020** — *British Journal of Ophthalmology* (2006) 7,314 [DOI](#)
19. ☆ **Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease** — *Cell* (2017) 7,088 [DOI](#)
20. ☆ **Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis** — *Nature* (1993) 7,001 [DOI](#)
21. ☆ **Mass spectrometry-based proteomics** — *Nature* (2003) 6,827 [DOI](#)
22. ☆ **Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040** — *Ophthalmology* (2014) 6,687 [DOI](#)
23. ☆ **Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework** — *Clinical Pharmacology & Therapeutics* (2001) 6,567 [DOI](#)
24. ★ **Ubiquitinated TDP-43 in Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis** — *Science* (2006) 6,498 [DOI](#)
25. ☆ **Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery** — *Nature Biotechnology* (2015) 6,446 [DOI](#)
26. ☆ **Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases** — *Nature* (2006) 6,319 [DOI](#)
27. ☆ **Regulation of chromatin by histone modifications** — *Cell Research* (2011) 5,855 [DOI](#)
28. ☆ **Neuroinflammation in Alzheimer's disease** — *The Lancet Neurology* (2015) 5,854 [DOI](#)
29. ☆ **Parkinson's disease** — *The Lancet* (2015) 5,781 [DOI](#)
30. ☆ **Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017** — *The Lancet* (2019) 5,553 [DOI](#)

CLUSTER 2 208 articles dans le réseau**Ataxies cérébelleuses héréditaires et maladies neurodégénératives à expansions de répétitions nucléotidiques : bases génétiques, mécanismes pathogéniques et stratégies thérapeutiques émergentes.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Ataxies cérébelleuses héréditaires et maladies neurodégénératives à expansions de répétitions nucléotidiques : bases génétiques, mécanismes pathogéniques et stratégies thérapeutiques émergentes.

Ce cluster réunit des travaux portant sur les maladies neurodégénératives causées par des expansions de répétitions nucléotidiques, avec un accent particulier sur les ataxies spinocérébelleuses (SCA) et les pathologies apparentées. Le socle génétique du cluster repose sur l'identification des expansions causales : répétitions CAG dans SCA1 [8], expansions polyglutaminiques dans SCA6 via le canal calcique $\alpha 1A$ [9], répétitions CAG instables dans SCA7 [14], expansion GAA intronique dans l'ataxie de Friedreich [4], mutations dans le gène de la saccine pour ARSACS [22], et plus récemment, expansion intronique biallélique dans RFC1 comme cause fréquente d'ataxie tardive [20]. Le spectre s'étend aux maladies du motoneurone avec la découverte de l'expansion hexanucléotidique GGGGCC dans C9ORF72 responsable de la SLA et de la DFT [1,3], ainsi qu'au rôle des expansions intermédiaires d'ataxine-2 comme facteur de risque de SLA [10].

Sur le plan mécanistique, la toxicité des protéines à polyglutamine est un thème unificateur majeur [11,25], impliquant des interactions pathologiques spécifiques comme celle d'ATAXIN-1 avec le répresseur Capicua [30]. La neuropathologie des SCA polyglutaminiques a été systématiquement caractérisée [23,28], tandis que l'épidémiologie globale des ataxies héréditaires et paraplégies spastiques révèle une prévalence variable mais significative [16], de même que celle des dystrophies musculaires [7].

Les approches thérapeutiques constituent un axe majeur : l'interférence ARN a démontré une suppression de la neurodégénérescence dans des modèles de SCA [18], les oligonucléotides antisens ont été développés contre SOD1 dans la SLA [19,21], et le nusinersen a prouvé son efficacité dans l'amyotrophie spinale infantile [6]. Les technologies d'édition génomique de nouvelle génération, notamment le prime editing [2], et les inhibiteurs d'HDAC [24] ouvrent de nouvelles perspectives. Les approches interventionnelles comme la thalamotomie par ultrasons focalisés offrent des options symptomatiques [12]. La réparation de l'ADN, impliquant ATM [5] et H2AX [13], constitue un axe transversal reliant instabilité des répétitions et neurodégénérescence.

- [4] — Article fondateur identifiant l'expansion GAA dans le gène X25/frataxine comme cause de l'ataxie de Friedreich, prototype des ataxies récessives à expansion de répétitions introniques.
- [8] — Première identification d'une expansion CAG instable dans SCA1, ouvrant l'ère de la génétique moléculaire des ataxies spinocérébelleuses dominantes à polyglutamine.
- [1,3] — Découverte simultanée et indépendante de l'expansion hexanucléotidique C9ORF72, révolutionnant la compréhension du continuum SLA-DFT et élargissant le spectre des maladies à répétitions.
- [11] — Revue de synthèse majeure établissant le cadre conceptuel de la neurotoxicité des polyglutamines, servant de référence mécanistique pour l'ensemble du domaine.
- [6] — Essai clinique pivot démontrant l'efficacité du nusinersen (oligonucléotide antisens) dans l'amyotrophie spinale, constituant la preuve de concept thérapeutique pour les approches antisens dans les maladies neuromusculaires.
- [2] — Description du prime editing, technologie d'édition génomique sans coupure double-brin, représentant le potentiel thérapeutique de prochaine génération applicable aux maladies à expansion de répétitions.
- [18] — Première démonstration que l'ARN interférent peut supprimer la neurodégénérescence polyglutaminique in vivo, validant le silençage génique comme stratégie thérapeutique dans les SCA.

Phase 1 — Découverte génétique (1993-2000) : identification systématique des gènes et mutations causales des ataxies héréditaires [4,8,9,14,22], accompagnée des premières synthèses mécanistiques sur la toxicité polyglutaminique [11,15].

Phase 2 — Mécanismes et neuropathologie (2003-2013) : approfondissement des voies pathogéniques incluant la réparation de l'ADN [5,13], les interactions protéiques pathologiques [30], et la caractérisation neuropathologique systématique [23,28]. Parallèlement, les grandes découvertes génétiques se poursuivent avec C9ORF72 [1,3] et le rôle d'ataxine-2 dans la SLA [10]. Les revues cliniques et épidémiologiques structurent le champ [7,16,26,27,29].

Phase 3 — Virage thérapeutique (2004-2021) : le tournant majeur est l'émergence des thérapies géniques ciblées. L'ARNi [18] et les oligonucléotides antisens [19,21] constituent les premières approches, validées cliniquement par le nusinersen [6]. Plus récemment, le prime editing [2] et les inhibiteurs d'HDAC [24] représentent un virage vers des interventions plus précises et épigénétiques. La thalamotomie par ultrasons focalisés illustre aussi l'innovation dans les traitements symptomatiques [12].

Tendance récente : convergence vers la médecine de précision, avec identification de nouvelles causes génétiques d'ataxies tardives [20] et développement d'outils thérapeutiques modulaires (prime editing [2], ASO [19], HDAC [24]).

Transférabilité thérapeutique : Si le nusinersen a prouvé son efficacité dans l'amyotrophie spinale infantile [6], la transposition des approches antisens aux SCA polyglutaminiques reste incertaine, les essais cliniques de phase 1 pour SOD1-SLA n'ayant montré que la faisabilité sans efficacité démontrée [19]. L'écart entre preuve de concept animale [18] et application clinique demeure un gap majeur.

Hétérogénéité épidémiologique : Les études de prévalence des ataxies héréditaires révèlent une variabilité considérable entre populations, attribuable autant à l'hétérogénéité méthodologique qu'aux différences génétiques réelles, et de vastes régions du monde restent non étudiées [16,7].

Mécanismes pathogéniques non résolus : Le rôle exact de la toxicité ARN versus protéique dans les expansions C9ORF72 reste débattu [1,3], tout comme la contribution respective du gain et de la perte de fonction dans l'ataxie de Friedreich [4]. La signification fonctionnelle des expansions intermédiaires d'ataxine-2 dans la SLA soulève la question des seuils pathogéniques [10].

Limites des approches d'édition génomique : Bien que le prime editing [2] offre des perspectives révolutionnaires, son application aux longues expansions de répétitions (parfois des milliers de répétitions [4,20]) pose des défis techniques non résolus concernant l'efficacité de correction in vivo dans le système nerveux central.

Lacune en biomarqueurs : Malgré l'identification de nombreux gènes causaux, le cluster révèle un déficit notable en biomarqueurs de progression validés pour les ataxies héréditaires, freinant la conception d'essais cliniques avec des critères d'évaluation robustes [25,17,29].

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☆ **Expanded GGGGCC Hexanucleotide Repeat in Noncoding Region of C9ORF72 Causes Chromosome 9p-Linked FTD and ALS** — Neuron (2011) 4,915 [DOI](#)
2. ☆ **Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA** — Nature (2019) 4,428 [DOI](#)
3. ☆ **A Hexanucleotide Repeat Expansion in C9ORF72 Is the Cause of Chromosome 9p21-Linked ALS-FTD** — Neuron (2011) 4,414 [DOI](#)
4. ★ **Friedreich's Ataxia: Autosomal Recessive Disease Caused by an Intronic GAA Triplet Repeat Expansion** — Science (1996) 2,754 [DOI](#)
5. ☆ **ATM and related protein kinases: safeguarding genome integrity** — Nature reviews. Cancer (2003) 2,538 [DOI](#)
6. ★ **Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy** — New England Journal of Medicine (2017) 2,208 [DOI](#)
7. ★ **Prevalence of Muscular Dystrophies: A Systematic Literature Review** — Neuroepidemiology (2014) 2,049 [DOI](#)
8. ☆ **Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1** — Nature Genetics (1993) 1,649 [DOI](#)
9. ☆ **Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the $\alpha 1A$ -voltage-dependent calcium channel** — Nature Genetics (1997) 1,579 [DOI](#)
10. ☆ **Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions are associated with increased risk for ALS** — Nature (2010) 1,322 [DOI](#)

11. ★ **Glutamine Repeats and Neurodegeneration** — Annual Review of Neuroscience (2000) 1,313 [DOI](#)
12. ★ **A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor** — New England Journal of Medicine (2016) 1,089 [DOI](#)
13. ☆ **H2AX: the histone guardian of the genome** — DNA repair (2004) 1,005 [DOI](#)
14. ☆ **Cloning of the SCA7 gene reveals a highly unstable CAG repeat expansion** — Nature Genetics (1997) 770 [DOI](#)
15. ☆ **Elevated Levels of FMR1 mRNA in Carrier Males: A New Mechanism of Involvement in the Fragile-X Syndrome** — The American Journal of Human Genetics (2000) 767 [DOI](#)
16. ★ **The Global Epidemiology of Hereditary Ataxia and Spastic Paraplegia: A Systematic Review of Prevalence Studies** — Neuroepidemiology (2014) 668 [DOI](#)
17. ☆ **Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond** — The Lancet Neurology (2010) 658 [DOI](#)
18. ☆ **RNAi suppresses polyglutamine-induced neurodegeneration in a model of spinocerebellar ataxia** — Nature Medicine (2004) 651 [DOI](#)
19. ★ **An antisense oligonucleotide against SOD1 delivered intrathecally for patients with SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis: a phase 1, randomised, first-in-man study** — The Lancet Neurology (2013) 603 [DOI](#)
20. ☆ **Biallelic expansion of an intronic repeat in RFC1 is a common cause of late-onset ataxia** — Nature Genetics (2019) 570 [DOI](#)
21. ★ **Antisense oligonucleotide therapy for neurodegenerative disease** — Journal of Clinical Investigation (2006) 500 [DOI](#)
22. ☆ **ARSACS, a spastic ataxia common in northeastern Québec, is caused by mutations in a new gene encoding an 11.5-kb ORF** — Nature Genetics (2000) 434 [DOI](#)
23. ☆ **Brain pathology of spinocerebellar ataxias** — Acta Neuropathologica (2012) 402 [DOI](#)
24. ★ **Recent developments of HDAC inhibitors: Emerging indications and novel molecules** — British Journal of Clinical Pharmacology (2021) 397 [DOI](#)
25. ☆ **Polyglutamine spinocerebellar ataxias — from genes to potential treatments** — Nature reviews. Neuroscience (2017) 380 [DOI](#)
26. ☆ **Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth** — The Lancet Neurology (2013) 372 [DOI](#)
27. ★ **Primary episodic ataxias: diagnosis, pathogenesis and treatment** — Brain (2007) 368 [DOI](#)
28. ☆ **Clinical features, neurogenetics and neuropathology of the polyglutamine spinocerebellar ataxias type 1, 2, 3, 6 and 7** — Progress in Neurobiology (2013) 350 [DOI](#)
29. ★ **The Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias** — New England Journal of Medicine (2012) 347 [DOI](#)
30. ☆ **ATAXIN-1 Interacts with the Repressor Capicua in Its Native Complex to Cause SCA1 Neuropathology** — Cell (2006) 326 [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 – NEURODÉGÉNÉRESCENCE DOPAMINERGIQUE

2000 articles · 6 fronts · 264289 connexions

Front 1 — 512 articles

>Neuroinflammation et immunité dans la neurodégénérescence parkinsonienne

Ce front de recherche explore les mécanismes inflammatoires et immunitaires dans la maladie de Parkinson, marquant une évolution conceptuelle majeure de la compréhension purement dopaminergique vers une approche neuro-immunitaire intégrée.

Approches méthodologiques : Les études combinent modèles murins MPTP, analyses de polarisation microgliale, caractérisation phénotypique des cellules immunitaires infiltrantes, et approches pharmacologiques ciblant l'activation gliale. Les recherches intègrent également l'axe intestin-cerveau et les bioénergies neuronales.

Résultats clés : L' α -synucléine oligomérique active directement les microglies via TLR2, créant une boucle inflammatoire pathologique. L'infiltration de lymphocytes CD4+ contribue activement à la neurodégénérescence. Le blocage pharmacologique de l'activation microgliale démontre des effets neuroprotecteurs significatifs dans les modèles précliniques.

Distinction du front : Cette recherche transforme la perspective thérapeutique en identifiant l'inflammation comme cible interventionnelle précoce, avant la perte neuronale massive. L'accent mis sur les interactions neurone-microglie et l'immunité adaptative ouvre des stratégies thérapeutiques innovantes, dépassant les approches traditionnelles de remplacement dopaminergique pour cibler les mécanismes inflammatoires précoces de la pathogenèse parkinsonienne.

Front 2 — 501 articles

>Modèles toxiques mitochondriaux de la maladie de Parkinson

Ce front de recherche utilise principalement des modèles animaux (C. elegans, Drosophila, rongeurs) exposés à des toxines comme la roténone pour reproduire les caractéristiques de la maladie de Parkinson. Les approches méthodologiques dominant incluent l'exposition chronique aux pesticides inhibiteurs du complexe I mitochondrial, l'analyse des dysfonctions de la chaîne respiratoire, et l'étude des mécanismes de mitophagie via PINK1/Parkin.

Les résultats récents clés démontrent que l'exposition systémique aux pesticides reproduit fidèlement la dégénérescence sélective des neurones dopaminergiques nigrostriataux et la formation d'inclusions α -synucléine. Les chercheurs ont établi des liens causaux entre dysfonction mitochondriale, stress oxydatif et mort neuronale, révélant l'importance de l'ubiquitination des mitofusines dans la mitophagie défaillante.

Ce qui distingue ce front est son approche mécanistique intégrée combinant toxicologie environnementale et biologie mitochondriale. Contrairement aux études purement génétiques, ces modèles reproduisent l'aspect sporadique de la maladie et permettent d'identifier les polluants environnementaux comme facteurs de risque majeurs, ouvrant des perspectives thérapeutiques ciblant la fonction mitochondriale et les voies antioxydantes.

Front 3 — 401 articles

>Stress oxydatif mitochondrial dans la neurodégénérescence parkinsonienne

Ce front de recherche privilégie les approches intégratives combinant analyses biochimiques du stress oxydatif, modèles cellulaires de dysfonction mitochondriale, et études mécanistiques des espèces réactives de l'oxygène (ROS/RNS). Les méthodologies dominantes incluent l'évaluation des systèmes antioxydants endogènes, la caractérisation des cascades de mort cellulaire programmée, et l'analyse des interactions calcium-mitochondries dans les neurones dopaminergiques.

Les résultats récents révèlent que le stress oxydatif dans la substantia nigra vieillissante constitue un facteur étiologique majeur de la maladie de Parkinson. Les chercheurs ont identifié des mécanismes bidirectionnels où les ROS/RNS servent simultanément de signaux moléculaires bénéfiques à faibles doses et d'agents pathogènes lors de surproduction. L'interaction entre neuroinflammation et dysfonction mitochondriale amplifie les dommages oxydatifs, créant des boucles pathologiques auto-entretenues.

Ce front se distingue par son approche holistique intégrant vieillissement, métabolisme énergétique et neurodégénérescence, dépassant les études traditionnelles focalisées uniquement sur l'alpha-synucléine. L'accent mis sur les mécanismes adaptatifs cellulaires et les réponses au stress ouvre des perspectives thérapeutiques ciblant la résilience neuronale plutôt que seulement la pathologie protéique.

Front 4 — 337 articles

>Mécanismes moléculaires de l'alpha-synucléine dans la neurodégénérescence

Ce front de recherche se concentre sur l'élucidation des mécanismes pathologiques de l'alpha-synucléine dans la maladie de Parkinson et les synucléinopathies. Les approches méthodologiques dominantes incluent les modèles transgéniques murins exprimant l'alpha-synucléine mutante, les vecteurs viraux pour l'expression ciblée dans la substantia nigra, et l'analyse des agrégats protéiques post-mortem.

Les résultats récents révèlent que le processus de formation des corps de Lewy, plutôt que la simple fibrillation de l'alpha-synucléine, constitue le moteur principal de la neurodégénérescence. Les oligomères solubles (protofibrilles) émergent comme les espèces les plus toxiques. La dysfonction synaptique précoce précède la mort neuronale, avec un lien établi entre l'agrégation d'alpha-synucléine, le dysfonctionnement mitochondrial et le stress oxydatif.

Ce front se distingue par son approche intégrative reliant les aspects génétiques, moléculaires et cellulaires de la pathogenèse. L'accent sur la progression spatiotemporelle de la pathologie, depuis le système nerveux entérique jusqu'à la substantia nigra, et la compréhension des mécanismes de propagation de l'alpha-synucléine mal repliée représentent des avancées conceptuelles majeures pour le développement de thérapies ciblées.

Front 5 — 181 articles

>Mécanismes de Survie Cellulaire en Neurodégénérescence

Ce front de recherche intègre les réponses au stress cellulaire, l'autophagie et les voies de survie neuronale dans les maladies neurodégénératives, particulièrement la maladie de Parkinson. Les approches méthodologiques dominantes combinent des modèles cellulaires et animaux de toxicité dopaminergique, l'analyse biochimique des voies de signalisation (mTOR/AMPK/SIRT1), et l'étude des organites subcellulaires (réticulum endoplasmique, lysosomes, mitochondries).

Les résultats récents révèlent que l'autophagie constitue un mécanisme de défense critique contre l'accumulation d' α -synucléine et les dysfonctionnements mitochondriaux. La rapamycine et le resvératrol montrent des effets neuroprotecteurs via l'activation de l'autophagie. Les déficits en glucocérébrosidase dans la substance noire suggèrent une convergence entre métabolisme lysosomal et pathogenèse parkinsonienne. Les facteurs de transcription TFEB/TFE3 émergent comme régulateurs centraux de l'adaptation cellulaire au stress.

Ce front se distingue par son approche intégrative des mécanismes de survie cellulaire, dépassant les études focalisées sur des protéines isolées pour explorer les réseaux adaptatifs complexes. L'accent sur les interventions thérapeutiques ciblant ces voies (agonistes GLP-1, composés naturels) ouvre des perspectives translationnelles prometteuses.

Front 6 — 62 articles

>ARN Non-Codants dans la Neurodégénérescence Parkinsonienne

Ce front de recherche privilégie les approches de profilage transcriptomique (RT-qPCR, RNA-seq), l'analyse des vésicules extracellulaires dans les biofluides (LCR, sérum), et l'épigénomique (méthylation ADN, modifications chromatiniques). Les études exploitent des cohortes cliniques pour identifier des biomarqueurs moléculaires et testent des modèles précliniques de thérapie génique.

Les résultats récents révèlent que les microARN (miR-7, miR-153) régulent l'expression d' α -synucléine et modulent les voies neuroprotectrices comme mTOR. Les profils d'ARN non-codants dans les biofluides corréleront avec le statut pathologique, ouvrant des perspectives diagnostiques précoces. Les exosomes dérivés de cellules souches montrent une efficacité thérapeutique dans les modèles animaux de parkinsonisme, normalisant l'expression de la tyrosine hydroxylase.

Ce qui distingue ce front est l'intégration des mécanismes épigénétiques avec la pathophysiologie classique de Parkinson, déplaçant l'attention des seules protéines vers les réseaux régulateurs ARN. Cette approche "omique" permet d'identifier des cibles thérapeutiques nouvelles et des biomarqueurs accessibles, contournant l'inaccessibilité du tissu nerveux central pour le diagnostic et le suivi thérapeutique.

AXE 2 — SYMPTÔMES MOTEURS

1842 articles · 11 fronts · 124254 connexions

Front 1 — 693 articles

>Mécanismes pathophysiologiques intégrés de la maladie de Parkinson

Ce front de recherche se caractérise par une approche méthodologique multidisciplinaire combinant modèles animaux transgéniques, études post-mortem, techniques de neuroimagerie avancée et analyses multi-omiques. Les chercheurs utilisent particulièrement des modèles de toxines environnementales (rotenone), des études sur l' α -synucléine et l'exploration de l'axe intestin-cerveau.

Les résultats récents révèlent que la maladie de Parkinson n'est plus considérée comme une entité unique mais comme un ensemble de sous-types cliniques avec des mécanismes pathogéniques distincts. L'identification du rôle des prions d' α -synucléine, l'importance du stress oxydatif et de la neuroinflammation, ainsi que la découverte de l'implication précoce du système nerveux entérique via l'axe microbiote-intestin-cerveau constituent des avancées majeures.

Ce qui distingue ce front est son approche systémique intégrant les facteurs environnementaux, génétiques et les mécanismes moléculaires dans une vision holistique de la pathogenèse. Cette recherche dépasse la vision traditionnelle centrée uniquement sur la perte dopaminergique nigro-striatale pour embrasser une compréhension multi-systémique de la maladie, ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques ciblant l'inflammation, le microbiome et la propagation protéique.

Front 2 — 488 articles

>Biomarqueurs et Neuroinflammation dans les Syndromes Parkinsoniens

Ce front de recherche se caractérise par une approche méthodologique multimodale combinant neuroimagerie fonctionnelle (connectivité au repos, imagerie dopaminergique SPECT/PET), dosages de biomarqueurs plasmatiques (α -synucléine, cytokines inflammatoires), et technologies émergentes comme la réalité virtuelle pour l'évaluation motrice. Les études intègrent des modèles animaux (MPTP chez le macaque) avec des cohortes cliniques pour établir des corrélations structure-fonction.

Les résultats récents révèlent que l'activation de l'inflammasome NLRP3 et les niveaux plasmatiques d' α -synucléine corrélient avec la sévérité motrice, suggérant des mécanismes neuroinflammatoires précoces. L'imagerie de connectivité striatale démontre des dysfonctions de réseaux au-delà des boucles cortico-striato-thalamiques classiques. L'identification de seuils critiques de déplétion dopaminergique pour l'apparition symptomatique précise les fenêtres thérapeutiques.

Ce front se distingue par son approche translationnelle intégrant biomarqueurs périphériques, neuroinflammation et technologies numériques, dépassant la vision traditionnelle centrée uniquement sur la dégénérescence dopaminergique. L'accent mis sur les corrélations clinico-biologiques ouvre la voie vers une médecine personnalisée pour les syndromes parkinsoniens.

Front 3 — 374 articles**>Pathophysiologie des circuits neuronaux parkinsoniens et stimulation cérébrale**

Ce front de recherche emploie principalement l'électrophysiologie intracérébrale chez les patients parkinsoniens pendant la chirurgie DBS, l'enregistrement unitaire dans les modèles primates MPTP, et l'analyse des oscillations pathologiques dans les circuits cortico-sous-corticaux. Les approches combinent neurophysiologie clinique, modélisation computationnelle des réseaux de neurones, et corrélations anatomo-fonctionnelles.

Les résultats clés révèlent que la synchronisation pathologique des neurones dans les ganglions de la base, particulièrement dans le noyau sous-thalamique et le pallidum, constitue un mécanisme central des symptômes moteurs parkinsoniens. La stimulation cérébrale profonde modifie ces patterns de décharge synchronisée et restaure partiellement la dynamique normale des circuits. Le tremblement résulte d'interactions pathologiques entre circuits pallido-striataux et cérébello-thalamiques.

Ce front se distingue par son focus sur les mécanismes électrophysiologiques précis plutôt que sur les aspects neurochimiques dopaminergiques. Il établit les bases mécanistiques de la neuromodulation thérapeutique en caractérisant finement les dysfonctionnements des oscillations neuronales et de la synchronisation intercellulaire dans les réseaux moteurs parkinsoniens, ouvrant vers des approches de stimulation plus ciblées.

Front 4 — 163 articles**>Circuits striataux et neurotransmission dans la physiopathologie parkinsonienne**

Ce front de recherche emploie principalement des modèles primates MPTP, des études pharmacologiques sur les récepteurs glutamatergiques et cholinergiques, ainsi que l'analyse des circuits des ganglions de la base. Les approches combinent neuropharmacologie expérimentale, modélisation pathophysiologique et développement de nouvelles formulations thérapeutiques.

Les résultats récents révèlent l'importance cruciale des interneurones cholinergiques striataux dans la régulation motrice et l'équilibre dopamine/acétylcholine. Les récepteurs glutamatergiques émergent comme cibles thérapeutiques prometteuses, tandis que les antagonistes des récepteurs A2A de l'adénosine montrent une efficacité clinique. Le développement de nouvelles formulations de lévodopa vise la stimulation dopaminergique continue pour minimiser les dyskinésies induites.

Ce front se distingue par son approche intégrative des circuits neuronaux, dépassant le modèle purement dopaminergique pour explorer les interactions complexes entre systèmes de neurotransmission (dopamine, acétylcholine, glutamate, noradrénaline) dans le striatum. L'accent est mis sur la compréhension des mécanismes compensatoires et la recherche de stratégies thérapeutiques multi-cibles pour optimiser le contrôle moteur parkinsonien.

Front 5 — 38 articles

>Endocannabinoïdes comme Modulateurs Thérapeutiques dans la Maladie de Parkinson

Ce front de recherche se concentre sur l'exploitation du système endocannabinoïde (SEC) comme cible thérapeutique pour traiter les symptômes moteurs et la neurodégénérescence dans la maladie de Parkinson. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'utilisation de modèles animaux (particulièrement le modèle 6-OHDA), l'analyse des interactions cannabinoïdes-dopamine dans les ganglions de base, et l'étude sélective des récepteurs CB1 et CB2.

Les résultats récents révèlent que les agonistes CB2 comme le GW842166x démontrent des effets neuroprotecteurs significatifs, préservant les neurones dopaminergiques et améliorant les fonctions motrices. Les recherches établissent des relations structure-activité précises pour les composés dérivés du cannabis, identifiant les cannabinoïdes les plus efficaces contre la bradykinésie, la rigidité et les tremblements.

Ce qui distingue ce front est son approche multidimensionnelle : au-delà du traitement symptomatique traditionnel, il vise la neuroprotection directe et la modulation de l'homéostasie cérébrale. L'accent mis sur les interactions complexes cannabinoïdes-dopamine et l'exploitation des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes du SEC représentent une stratégie thérapeutique innovante, potentiellement capable de ralentir la progression pathologique plutôt que de simplement masquer les symptômes.

Front 6 — 35 articles

>Neurotoxicité métallique et parkinsonismes atypiques : mécanismes distinctifs

Ce front de recherche se concentre sur la caractérisation des parkinsonismes induits par l'exposition aux métaux lourds, particulièrement le manganèse, et leur distinction avec la maladie de Parkinson idiopathique. Les approches méthodologiques dominantes combinent des études longitudinales chez les primates non-humains, l'imagerie cérébrale fonctionnelle, et l'analyse neuropathologique comparative pour élucider les mécanismes spécifiques de neurotoxicité.

Les résultats récents révèlent que le parkinsonisme induit par le manganèse ne provoque pas de dégénérescence des neurones dopaminergiques du mésencéphale, contrairement à la maladie de Parkinson classique, et que la L-DOPA s'avère inefficace comme traitement. Les recherches identifient des mécanismes alternatifs d'atteinte des ganglions de la base, notamment au niveau du striatum et du pallidum.

Ce qui distingue ce front est son approche translationnelle intégrant toxicologie environnementale et neurologie clinique, avec un focus sur les populations à risque professionnel (soudeurs, industries métallurgiques). Cette recherche remet en question les paradigmes traditionnels du parkinsonisme en démontrant des voies physiopathologiques distinctes, ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques pour ces formes atypiques de troubles du mouvement.

Front 7 — 24 articles

>Parkinsonisme iatrogène et troubles moteurs induits

Ce front de recherche se concentre sur les troubles moteurs induits par les médicaments psychotropes, particulièrement les antipsychotiques. Les approches méthodologiques dominantes combinent des études cliniques observationnelles, des analyses de neuroimagerie (IRM), des recherches génétiques sur les récepteurs dopaminergiques, et des méta-analyses systématiques comparant patients traités versus jamais traités.

Les résultats récents révèlent que le parkinsonisme induit par les médicaments (DIP) reste fréquent même avec les antipsychotiques atypiques, contrairement aux croyances antérieures. Les études génétiques identifient des variants des récepteurs dopaminergiques comme prédicteurs du risque. L'imagerie cérébrale éclaire la persistance des symptômes après arrêt médicamenteux. Les analyses en réseau montrent des liens complexes entre parkinsonisme, symptômes négatifs et ralentissement psychomoteur dans les troubles psychiatriques.

Ce qui distingue ce front est son approche transdiagnostique intégrant psychiatrie et neurologie, l'accent sur la différenciation entre parkinsonisme iatrogène et idiopathique, et l'identification de biomarqueurs prédictifs. Cette recherche répond à un enjeu clinique majeur : optimiser les traitements psychiatriques tout en minimisant les effets moteurs débilants.

Front 8 — 3 articles

>Parkinsonisme infectieux et dyskinésies post-encéphalitiques

Ce front de recherche examine les syndromes parkinsoniens secondaires à des infections, utilisant principalement des études de cas cliniques et des analyses rétrospectives. Les méthodologies dominantes incluent l'observation longitudinale de patients, l'analyse de la réponse thérapeutique (particulièrement à la lévodopa et aux antiviraux), et la caractérisation phénoménologique des troubles du mouvement post-infectieux.

Les résultats récents révèlent que diverses infections peuvent déclencher des parkinsonismes atypiques : l'encéphalite à *Bartonella henselae* provoquant un syndrome parkinsonien sévère chez une jeune patiente, l'infection VIH induisant un parkinsonisme réversible sous thérapie antirétrovirale, et les encéphalites virales générant des tics complexes. Ces études démontrent la plasticité pathologique des circuits moteurs face aux agressions infectieuses.

Ce qui distingue ce front est son approche transversale des mécanismes neuro-inflammatoires affectant les ganglions de la base, contrastant avec la recherche traditionnelle focalisée sur la maladie de Parkinson idiopathique. L'accent sur la réversibilité potentielle de ces syndromes ouvre des perspectives thérapeutiques prometteuses, suggérant que certains troubles du mouvement post-infectieux pourraient être prévenus ou traités par des interventions précoces ciblant l'inflammation neurologique.

Front 9 — 2 articles**>Anticorps anti-récepteurs glycine et parkinsonisme atypique**

Ce front de recherche émergent se concentre sur l'identification et la caractérisation du syndrome des anticorps anti-récepteurs glycine (GlyR), particulièrement dans ses manifestations parkinsoniennes atypiques. Les approches méthodologiques combinent l'analyse clinique descriptive détaillée, les tests sérologiques spécialisés pour les anticorps GlyR, et l'évaluation différentielle avec d'autres syndromes auto-immuns comme ceux associés aux anticorps GAD65.

Les résultats récents révèlent un spectre clinique plus large que initialement décrit, incluant des manifestations parkinsoniennes, des troubles visuels complexes, et des syndromes de raideur (stiff-limb syndrome). Cette expansion phénotypique suggère que les anticorps GlyR peuvent causer des tableaux neurologiques polymorphes dépassant le cadre classique de l'encéphalomyélite progressive avec rigidité et myoclonies (PERM).

Ce qui distingue ce front est sa nature neuro-immunologique hybride, reliant auto-immunité et troubles moteurs parkinsoniens. Il représente un changement paradigmatique vers la reconnaissance de causes auto-immunes dans des syndromes traditionnellement considérés comme neurodégénératifs, ouvrant potentiellement de nouvelles voies thérapeutiques immunomodulatrices pour certains patients avec parkinsonisme atypique.

Front 10 — 2 articles**>Fragile X Premutation Neurological Mechanisms**

Ce front de recherche se concentre sur l'élucidation des mécanismes moléculaires sous-jacents aux conditions associées à la prémutation du gène FMR1, particulièrement les manifestations neurologiques incluant des symptômes moteurs parkinsoniens. L'approche méthodologique dominante repose sur l'analyse consensuelle d'experts internationaux réunis lors de conférences spécialisées, synthétisant les données cliniques, génétiques et pathophysiologiques disponibles.

Les résultats récents clés établissent que l'expansion des répétitions CGG (55-200) dans la région 5' non traduite du gène FMR1 conduit à une augmentation des niveaux d'ARNm FMR1, créant un mécanisme toxique distinct de la mutation complète du syndrome de l'X fragile. Cette toxicité de l'ARN contribue aux manifestations neurologiques observées, notamment le syndrome de tremblement/ataxie associé à l'X fragile (FXTAS).

Ce front se distingue par son approche intégrative combinant génétique moléculaire et neurologie clinique, et par sa reconnaissance de la prémutation FMR1 comme modèle unique pour comprendre les mécanismes de toxicité de l'ARN dans les troubles neurodégénératifs avec composantes extrapyramidaux.

Front 11 — 2 articles**>Syndromes Parkinsoniens Atypiques : Défis Diagnostiques**

Ce front de recherche se concentre sur l'approche clinique différentielle des troubles parkinsoniens atypiques, utilisant principalement des méthodologies de revue systématique et de synthèse clinique. Les approches dominantes incluent l'analyse comparative des phénotypes cliniques, l'évaluation des réponses thérapeutiques différentielles, et la standardisation des critères diagnostiques pour distinguer les syndromes atypiques de la maladie de Parkinson idiopathique.

Les résultats récents soulignent l'importance cruciale de la reconnaissance précoce des signes d'alerte ("red flags") cliniques, l'optimisation des protocoles thérapeutiques spécifiques à chaque syndrome atypique, et le développement de recommandations pratiques pour les cliniciens. L'accent est mis sur la translation des connaissances physiopathologiques vers des stratégies de prise en charge personnalisées.

Ce qui distingue ce front est son orientation essentiellement translationnel-clinique, bridgeant la recherche fondamentale sur les ganglions de la base avec les défis pratiques du diagnostic différentiel. Contrairement aux approches purement mécanistiques, ce cluster privilégie une perspective holistique intégrant les aspects cliniques, thérapeutiques et de soins, reconnaissant la complexité du spectre parkinsonien au-delà du modèle classique bradykinésie-rigidité-tremblement du striatum.

AXE 3 — THÉRAPIES DOPAMINERGIQUES

988 articles · 9 fronts · 39111 connexions

Front 1 — 301 articles**>Thérapies Neuroprotectrices Multi-cibles dans la Maladie de Parkinson**

Ce front de recherche se distingue par une approche translationnelle intégrative, combinant études mécanistiques fondamentales, développement pharmacologique innovant et essais cliniques multi-interventionnels. Les méthodologies dominantes incluent l'analyse des voies de signalisation moléculaire, le criblage de composés neuroprotecteurs d'origine naturelle, et l'évaluation de stratégies thérapeutiques combinatoires ciblant simultanément la neuroinflammation, le stress oxydatif et la dysfonction mitochondriale.

Les résultats récents révèlent l'importance des différences liées au sexe dans l'expression clinique parkinsonienne, avec des implications thérapeutiques spécifiques. Les recherches mettent en évidence le potentiel des polyphénols comme la rutine, des neurostéroïdes modulateurs de la neuroinflammation, et des approches de phyto-nanotechnologie pour franchir la barrière hémato-encéphalique. L'accent est mis sur la compréhension des mécanismes pathologiques partagés entre troubles neurodégénératifs.

Ce qui distingue fondamentalement ce front est son passage d'approches thérapeutiques mono-cibles vers des stratégies neuroprotectrices multidimensionnelles, intégrant facteurs biologiques, environnementaux et sexe-spécifiques pour développer des interventions personnalisées plus efficaces contre la progression neurodégénérative parkinsonienne.

Front 2 — 205 articles

>Optimisation Thérapeutique Intégrée Maladie Parkinson

Ce front de recherche se concentre sur les approches méthodologiques comparatives et d'optimisation thérapeutique. Les chercheurs utilisent principalement des études d'équivalence posologique (LED - Levodopa Dose Equivalency), des essais cliniques comparatifs multicentriques, et des analyses de cohortes longitudinales pour évaluer l'efficacité relative des différentes stratégies thérapeutiques. Les journaux de patients émergent comme nouveaux critères d'évaluation clinique.

Les résultats récents révèlent une approche plus nuancée du traitement : remise en question du retard systématique de la lévodopa, développement de nouvelles formulations pour la stimulation dopaminergique continue, et reconnaissance croissante des symptômes non-moteurs. Les études africaines apportent des perspectives uniques sur l'évolution naturelle sans traitement précoce par lévodopa.

Ce qui distingue ce front est son approche pragmatique d'optimisation des traitements existants plutôt que la recherche de nouvelles molécules. L'accent est mis sur la personnalisation thérapeutique, la standardisation des équivalences médicamenteuses, et l'intégration des approches pharmacologiques et chirurgicales. Cette recherche vise l'amélioration concrète de la prise en charge clinique quotidienne.

Front 3 — 137 articles

>Symptômes Non-Moteurs de la Maladie de Parkinson

Ce front de recherche se concentre sur l'identification, la compréhension et le traitement des manifestations non-motrices de la maladie de Parkinson. Les approches méthodologiques dominantes incluent les études de neuroimagerie PET pour analyser les mécanismes dopaminergiques, les essais cliniques évaluant l'efficacité thérapeutique, les analyses pharmacogénétiques, et les revues systématiques basées sur les preuves.

Les résultats récents clés révèlent que les troubles du contrôle des impulsions (notamment le jeu pathologique) sont liés à une libération accrue de dopamine striée chez les patients traités par agonistes dopaminergiques. Les recherches établissent également des liens entre les polymorphismes COMT et les phénotypes neuropsychiatriques, tout en développant des approches thérapeutiques pour la douleur, l'apathie, les troubles du sommeil et la dépression.

Ce qui distingue ce front est son approche holistique de la maladie de Parkinson, reconnaissant que les symptômes non-moteurs peuvent être plus handicapants que les symptômes moteurs classiques. L'accent mis sur la médecine personnalisée et les mécanismes neurobiologiques sous-jacents aux complications comportementales représente un changement paradigmatique vers une prise en charge multidimensionnelle.

Front 4 — 128 articles

>Mécanismes et optimisation thérapeutique dans la maladie de Parkinson

Ce front de recherche se concentre sur l'optimisation des approches thérapeutiques existantes pour la maladie de Parkinson, en combinant études mécanistiques et innovations cliniques. Les méthodologies dominantes incluent la modélisation translationnelle chez les rongeurs, l'analyse des circuits cortico-striato-thalamo-corticaux, et l'évaluation des récepteurs non-dopaminergiques comme cibles thérapeutiques complémentaires.

Les résultats récents révèlent une compréhension approfondie des dyskinésies induites par la lévodopa, impliquant des mécanismes présynaptiques complexes et une conversion non-physiologique par les neurones sérotoninergiques. L'émergence des antagonistes des récepteurs A2A de l'adénosine comme thérapie adjuvante prometteuse se confirme, tandis que les approches de stimulation électrique du système nerveux central s'affinent.

Ce qui distingue particulièrement ce front est l'intégration des connaissances pathophysiologiques fondamentales avec le développement de stratégies thérapeutiques personnalisées. L'accent mis sur les domaines moteurs indépendants (équilibre, marche) et l'exploration de voies glutamatergiques alternatives témoignent d'une approche multidimensionnelle innovante, dépassant la simple supplémentation dopaminergique pour proposer des traitements plus ciblés et efficaces.

Front 5 — 117 articles

>Thérapies Personnalisées et Neuroprotection en Parkinson

Ce front de recherche se distingue par une approche méthodologique intégrative combinant modèles animaux innovants (notamment le poisson-zèbre), biomarqueurs moléculaires, et thérapies géniques ciblées. Les chercheurs utilisent des modèles MPTP pour comprendre la dégénérescence dopaminergique et développent des stratégies thérapeutiques au-delà du simple remplacement dopaminergique.

Les résultats récents révèlent l'importance croissante des astrocytes dans la neuroprotection, l'identification de nouveaux biomarqueurs pour un diagnostic précoce, et le développement de thérapies géniques prometteuses. La neurogenèse adulte émergente au-delà de l'hippocampe ouvre de nouvelles voies thérapeutiques, tandis que les liens entre stress précoce et développement parkinsonien redéfinissent les approches préventives.

Ce qui distingue fondamentalement ce front est le passage d'une approche symptomatique vers des stratégies pathogéniques ciblées et modificatrices de la maladie. L'intégration de la thérapie cellulaire, génique, et des approches personnalisées basées sur les biomarqueurs représente une révolution thérapeutique majeure, visant non seulement à traiter mais à prévenir la progression neurodégénérative.

Front 6 — 58 articles

>Microbiome-Mediated Neuroprotection in Parkinson's Disease

Ce front de recherche examine l'intersection révolutionnaire entre le microbiome intestinal et les stratégies thérapeutiques pour la maladie de Parkinson, s'éloignant des approches traditionnelles dopaminergiques.

Les approches méthodologiques dominantes incluent la métagénomique comparative pour identifier les taxa microbiens différentiels, les essais contrôlés randomisés de transplantation fécale, l'analyse des barrières gastro-intestinales à l'absorption de lévodopa, et l'immunomodulation via les lymphocytes T régulateurs. Les chercheurs utilisent également des biomarqueurs périphériques et des études mécanistiques sur l'axe intestin-cerveau.

Les résultats récents révèlent une dysbiose intestinale significative chez les patients parkinsoniens et dans les troubles comportementaux du sommeil paradoxal, précurseurs de la maladie. Les essais de transplantation fécale montrent une efficacité prometteuse, tandis que les probiotiques émergent comme stratégie neuroprotectrice. La résistance périphérique à la lévodopa est mieux comprise via les barrières gastro-intestinales.

Ce front se distingue par son approche systémique intégrant microbiome, immunité et neuroinflammation, proposant des thérapies modificatrices de la maladie plutôt que purement symptomatiques, ouvrant la voie à une médecine personnalisée basée sur le profil microbien individuel.

Front 7 — 15 articles

>Neurotransmetteurs et Troubles du Mouvement Pédiatriques

Ce front de recherche se concentre sur les approches méthodologiques de consensus clinique pour les maladies rares du neurotransmetteur, combinant guidelines diagnostiques standardisées, classification phénotype-génotype systématique, et protocoles thérapeutiques multi-disciplinaires. Les études privilégient les revues exhaustives de littérature et l'établissement de recommandations internationales pour des pathologies ultra-rares.

Les résultats récents révèlent une cartographie précise des déficiences enzymatiques dans la biosynthèse des monoamines (AADC, TH, BH4), avec identification de phénotypes cliniques distincts selon l'âge d'apparition et la sévérité. Les consensus thérapeutiques établissent des protocoles de supplémentation en lévodopa, cofacteurs, et approches combinées pour optimiser la fonction dopaminergique résiduelle.

Ce front se distingue par son focus sur les désordres neurotransmetteurs héréditaires de l'enfant plutôt que sur la maladie de Parkinson adulte classique. L'approche est davantage orientée vers la médecine de précision pédiatrique, l'établissement de biomarqueurs diagnostiques précoces, et le développement de thérapies de remplacement enzymatique spécifiques aux déficits métaboliques rares affectant les voies dopaminergiques développementales.

Front 8 — 4 articles

>Récepteurs Nicotiniques Cholinergiques comme Cibles Thérapeutiques

Ce front de recherche se caractérise par une approche méthodologique centrée sur l'analyse moléculaire et cellulaire des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChRs), particulièrement dans les cellules gliales. Les chercheurs utilisent des modèles neurobiologiques pour comprendre les dysfonctionnements cholinergiques au-delà du système dopaminergique traditionnel.

Les résultats récents révèlent que les nAChRs dans les cellules gliales représentent des cibles thérapeutiques prometteuses pour la maladie de Parkinson. Cette recherche démontre que le système cholinergique joue un rôle crucial non seulement dans les symptômes moteurs classiques (tremblements, rigidité, bradykinésie) mais aussi dans la régulation de l'humeur et autres symptômes non-moteurs. Les mutations génétiques et dysfonctionnements des récepteurs créent des circuits neuronaux aberrants déclenchant la pathologie.

Ce qui distingue ce front est son déplacement paradigmatique : alors que les traitements conventionnels (lévodopa, agonistes dopaminergiques, inhibiteurs MAO-B, stimulation cérébrale profonde) ciblent principalement le système dopaminergique, cette approche explore les interactions cholinergiques-gliales comme voie thérapeutique alternative. Cette perspective élargie ouvre de nouvelles possibilités pour traiter les aspects complexes et multisystémiques de la maladie de Parkinson.

Front 9 — 2 articles

>Métabolisme Tryptophane-NAD dans Infections Virales

Ce front de recherche émergent adopte une approche méthodologique comparative en analysant les déséquilibres métaboliques entre différentes infections virales, particulièrement COVID-19 et fièvre jaune. L'approche se concentre sur l'analyse des voies métaboliques du tryptophane et du ratio NAD/NADH⁺ comme marqueurs pathophysiologiques centraux.

Les résultats récents révèlent un déséquilibre significatif dans la génération de NAD/NADH⁺ (niacine) qui affecte les réactions chimiques intracellulaires lors d'infections virales sévères. La recherche identifie le métabolisme du tryptophane et ses voies métaboliques comme éléments clés pour comprendre la pathogenèse de l'infection SARS-CoV-2, établissant des parallèles avec le "squelette inflammatoire" observé dans la fièvre jaune.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative reliant métabolisme énergétique cellulaire, stress oxydatif et réponse inflammatoire virale. Bien que ces travaux soient encore préliminaires (citations limitées), ils proposent une hypothèse pathophysiologique novatrice qui pourrait ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques basées sur la modulation métabolique plutôt que sur les approches antivirales conventionnelles.

AXE 4 — NEUROPROTECTION & BIOMARQUEURS

181 articles · 7 fronts · 1249 connexions

Front 1 — 57 articles

>Biomarqueurs et Thérapies Personnalisées dans la Neurodégénérescence

Ce front de recherche se caractérise par une approche intégrée combinant protéomique, métabolomique et biomarqueurs fluidiques pour développer des thérapies personnalisées dans les maladies neurodégénératives. Les méthodologies dominantes incluent le développement de ligands multitargets, l'analyse de biomarqueurs dans les fluides biologiques, et l'utilisation de modèles animaux pour la validation translationnelle.

Les résultats récents révèlent l'émergence de biomarqueurs protéomiques et métabolomiques permettant une stratification plus précise des patients. Les approches thérapeutiques évoluent du paradigme "un médicament-une cible" vers des stratégies polypharmacologiques ciblant simultanément plusieurs voies pathologiques. L'identification de mécanismes communs entre différentes neurodégénérescences ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Ce qui distingue ce front est son focus sur la médecine de précision appliquée aux neurodégénérescences, intégrant biomarqueurs diagnostiques et théranostiques pour personnaliser les traitements. L'accent mis sur la traduction clinique et le développement d'endpoints de progression plus sensibles marque une évolution majeure vers une approche patient-centrée, dépassant les approches traditionnelles one-size-fits-all pour proposer des thérapies adaptées aux profils biomoléculaires individuels.

Front 2 — 39 articles

>Biomarqueurs digitaux et thérapies modificatrices en Parkinson

Ce front de recherche se caractérise par une approche méthodologique intégrée combinant technologies digitales de santé, biomarqueurs sanguins et lipidomiques, essais cliniques en phase prodromique, et interventions microbiome-gut-brain axis. Les chercheurs utilisent massivement les outils de mesure objective (capteurs, analyses vidéo des mouvements) et développent des cohortes longitudinales pour le suivi de progression.

Les résultats récents révèlent que les biomarqueurs digitaux peuvent détecter des changements subtils de progression avant les évaluations cliniques classiques, notamment via l'analyse automatisée des tests de tapotement digital. Les probiotiques et thérapies microbiome-ciblées montrent des effets neuroprotecteurs prometteurs. L'identification de variants génétiques comme BDNF rs6265 permet de prédire la réponse à la lévodopa, ouvrant la voie à la médecine personnalisée.

Ce qui distingue ce front est sa focalisation sur la période prodromique de Parkinson et l'abandon des approches symptomatiques au profit de stratégies préventives. L'intégration de biomarqueurs multi-modaux (digitaux, sanguins, génétiques) avec des interventions précoces représente un paradigme nouveau, passant d'un diagnostic tardif vers une détection et intervention précoces personnalisées.

Front 3 — 25 articles

>Médecine Personnalisée Anti-Synucléine en Neurprotection Parkinsonienne

Ce front de recherche combine génétique, biomarqueurs et thérapies ciblées pour développer des traitements neuroprotecteurs personnalisés dans la maladie de Parkinson. Les approches méthodologiques dominantes intègrent le criblage génétique à grande échelle pour identifier les variants pathogènes, le développement de thérapies anti- α -synucléine (immunothérapies, inhibiteurs d'agrégation), et l'utilisation de modèles murins transgéniques pour validation translationnelle.

Les résultats récents révèlent une stratification génétique permettant des approches thérapeutiques personnalisées basées sur les variants LRRK2, GBA, et SNCA. Les thérapies anti- α -synucléine montrent une efficacité prometteuse en phase clinique précoce, notamment les anticorps monoclonaux et les composés réorientés. L'innovation des nanotransporteurs hybrides (exosomes-liposomes) démontre une amélioration significative de la délivrance cérébrale spécifique.

Ce front se distingue par sa transition vers la médecine de précision, abandonnant l'approche "one-size-fits-all" pour des stratégies thérapeutiques guidées par le profil génétique individuel. L'intégration multidisciplinaire génétique-nanotechnologie-biomarqueurs représente un changement paradigmatique vers des interventions précoces personnalisées, potentiellement modificatrices de la progression pathologique plutôt que simplement symptomatiques.

Front 4 — 21 articles

>Thérapies Métaboliques Neuroprotectrices Personnalisées par Nanomédecine

Ce front de recherche se distingue par sa convergence entre approches métaboliques et nanotechnologiques pour traiter les maladies neurodégénératives. Les méthodologies dominantes incluent l'utilisation de nanoparticules pour le ciblage cérébral, l'intelligence artificielle pour optimiser les formulations, et les modèles zebrafish pour les tests de sécurité. Les chercheurs explorent particulièrement les régimes cétogènes, les polyphénols naturels (curcumine, sulforaphane) et les agonistes GLP-1 comme agents neuroprotecteurs.

Les résultats récents révèlent que le "sauvetage énergétique cérébral" via le métabolisme cétogénique améliore significativement les fonctions mitochondriales neuronales. La curcumine montre des effets épigénétiques prometteurs sur la neuroplasticité, tandis que les nanoformulations permettent un franchissement efficace de la barrière hémato-encéphalique. L'IA facilite l'identification de combinaisons thérapeutiques optimales et la personnalisation des traitements.

Ce front se démarque par son approche holistique combinant restauration métabolique, ciblage nanotechnologique et médecine personnalisée. Cette triple convergence représente un paradigme émergent qui dépasse les approches traditionnelles mono-cibles pour proposer des stratégies thérapeutiques intégrées et adaptées aux profils individuels des patients.

Front 5 — 9 articles

>Biomarqueurs vésiculaires pour thérapies neuroprotectrices personnalisées

Ce front de recherche se caractérise par l'intégration de plusieurs approches méthodologiques : l'analyse multi-omique des vésicules extracellulaires (EVs) d'origine neuronale, l'étude des réseaux neuro-immuns-gliaux, et le développement de biomarqueurs spécifiques aux sources cellulaires. Les chercheurs exploitent particulièrement les EVs du système nerveux central comme fenêtre diagnostique non-invasive.

Les résultats récents révèlent que les EVs transportent des signatures moléculaires spécifiques (α -synucléine mal repliée, marqueurs mitochondriaux) permettant un diagnostic précoce de Parkinson. L'identification de biomarqueurs dans les EVs circulantes ouvre la voie à un monitoring en temps réel de la progression neurodégénérative et de l'efficacité thérapeutique.

Ce front se distingue par sa convergence unique entre neurobiologie fondamentale et médecine translationnelle. Contrairement aux approches traditionnelles centrées sur un seul biomarqueur, il développe des signatures multi-paramétriques intégrant inflammation, dysfonction mitochondriale et agrégation protéique. Cette approche systémique vise à personnaliser les interventions neuroprotectrices selon les profils biomoléculaires individuels, représentant un changement paradigmatique vers une neurologie de précision.

Front 6 — 7 articles

>Thérapies Neuroprotectrices Personnalisées pour la Maladie de Parkinson

Ce front de recherche se caractérise par une approche méthodologique intégrée combinant le développement de biomarqueurs prédictifs, l'innovation thérapeutique ciblée, et la médecine personnalisée. Les chercheurs privilégient les essais cliniques multi-modaux, l'analyse génomique populationnelle, et les systèmes de délivrance innovants (nanotransporteurs lipidiques, thérapie génique).

Les résultats récents révèlent des avancées prometteuses dans trois domaines clés : la thérapie génique avec des essais cliniques encourageants chez les primates non-humains, les nanotransporteurs lipidiques permettant le passage de la barrière hémato-encéphalique par voie nasale-cerveau, et l'identification de biomarqueurs permettant une intervention précoce avant l'apparition des symptômes cliniques.

Ce qui distingue fondamentalement ce front est son passage d'une approche symptomatique traditionnelle vers une stratégie préventive et modificatrice de la maladie. L'accent mis sur la personnalisation thérapeutique basée sur les profils génomiques individuels et l'utilisation de biomarqueurs pour l'évaluation de l'efficacité clinique marquent une rupture avec les approches thérapeutiques conventionnelles, ouvrant la voie à des interventions plus précoces et ciblées.

Front 7 — 7 articles

>Thérapies Géniques pour Maladies Neurodégénératives Héréditaires

Ce front de recherche se concentre sur les approches thérapeutiques innovantes pour les maladies neurodégénératives héréditaires, particulièrement les troubles à polyglutamine comme la maladie de Huntington et les ataxies spinocérébelleuses. Les méthodologies dominantes incluent les thérapies géniques (silencage génique, édition CRISPR), les approches cellulaires (thérapie par cellules souches), et l'étude des mécanismes mitochondriaux via SIRT3.

Les résultats récents révèlent des stratégies prometteuses de ciblage de la huntingtine mutante, des avancées dans la compréhension des cascades pathogéniques communes aux maladies à expansion CAG, et l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques liées au vieillissement cellulaire. Les chercheurs développent des biomarqueurs pour le suivi de progression et explorent la médecine personnalisée basée sur le nombre de répétitions CAG.

Ce qui distingue ce front est son approche translationnelle intégrée : de la caractérisation moléculaire fondamentale vers des thérapies cliniquement applicables. L'accent sur les maladies héréditaires rares permet un développement thérapeutique plus ciblé, tout en générant des insights applicables aux maladies neurodégénératives plus communes comme Parkinson et Alzheimer.

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*