



Psychédéliques & Axe Microbiote-Intestin-Cerveau

Analyse bibliométrique multi-axes par intelligence artificielle

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

2	245	6 405	6
AXES DE RECHERCHE	ARTICLES-SOURCES	RÉFÉRENCES CO-CITÉES	CLUSTERS

AXE 1	Signalisation 5-HT2A & métabolites microbiens 4 articles-sources · 1 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 4 articles · 1 clusters
AXE 2	Dysbiose & neuroinflammation dans TDAH/TSA 241 articles-sources · 14 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 241 articles · 5 clusters

Sommaire

PRÉAMBULE

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

AXE 1 – SIGNALISATION 5-HT2A & MÉTABOLITES MICROBIENS

1.1	Analyse bibliométrique · 4 articles · 1 clusters	9
1.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster	?

AXE 2 – DYSBIOSE & NEUROINFLAMMATION DANS TDAH/TSA

2.1	Analyse bibliométrique · 241 articles · 5 clusters	9
2.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster	?

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

29 mars 2026

Synthèse des connaissances

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

Synthèse croisée : Psychédéliques & Axe Microbiote-Intestin-Cerveau

Cette synthèse intègre les données issues de deux axes d'analyse complémentaires, représentant un corpus de travaux explorant les interfaces entre les psychédéliques sérotoninergiques, la signalisation 5-HT_{2A}, les métabolites microbiens du tryptophane, et la physiopathologie des troubles neurodéveloppementaux (TSA/TDAH). L'enjeu clinique est considérable : comprendre comment les psychédéliques pourraient moduler l'axe microbiote-intestin-cerveau ouvre des perspectives thérapeutiques pour des conditions caractérisées par la dysbiose, la neuroinflammation et les perturbations de la neuroplasticité. Les deux axes convergent sur le rôle central du tryptophane comme carrefour métabolique entre microbiote, immunité et neurotransmission sérotoninergique.

1. Métabolisme du tryptophane comme interface microbiote-cerveau

PREUVES SOLIDES

Preuves. Les métabolites microbiens du tryptophane régulent l'activité astrocytaire et la neuroinflammation via le récepteur aryl-hydrocarbène (AhR), établissant un lien moléculaire direct entre composition du microbiote et fonction cérébrale [1]. Cette voie représente un mécanisme par lequel la dysbiose intestinale observée dans les TSA et TDAH pourrait influencer la neuroinflammation centrale. Les psychédéliques, en tant qu'agonistes 5-HT_{2A} structurellement apparentés au tryptophane, pourraient interagir avec ces voies métaboliques.

Contradictions. La direction causale reste débattue : les altérations du métabolisme tryptophanergique sont-elles causes ou conséquences des états pathologiques ? Les études précliniques ne permettent pas toujours de distinguer ces deux hypothèses.

Limites. La plupart des données proviennent de modèles murins ; la transposition aux humains nécessite des études métabolomiques longitudinales avec caractérisation simultanée du microbiome.

2. Immunomodulation par les psychédéliques via récepteurs sigma-1 et 5-HT_{2A}

PREUVES MODÉRÉES

Preuves. Le DMT et le 5-MeO-DMT exercent des effets anti-inflammatoires sur les cellules dendritiques humaines via le récepteur sigma-1 [3], et le DMT protège les neurones contre l'hypoxie par ce même mécanisme [5]. La psilocybine réduit les marqueurs pro-inflammatoires liés à l'axe HPA chez des volontaires sains [7]. L'activation 5-HT₂ atténue l'inflammation dans des modèles d'asthme et de maladie cardiovasculaire [8][9].

Contradictions. Les effets immunomodulateurs observés in vitro et chez l'animal ne sont pas systématiquement répliqués in vivo chez l'humain. Les doses sub-comportementales efficaces sur l'inflammation restent à définir.

Limites. Absence d'études longitudinales mesurant simultanément les marqueurs inflammatoires, la composition du microbiote et les effets cliniques des psychédéliques.

3. Neuroplasticité et déséquilibre E/I dans les troubles neurodéveloppementaux

PREUVES SOLIDES

Preuves. Le modèle d'un déséquilibre excitation/inhibition (E/I) constitue un cadre explicatif majeur pour le TSA [15], validé par des approches optogénétiques [21]. Le LSD reverse les déficits synaptogénétiques induits par le stress [6] et promeut le comportement social via mTORC1 [4]. Ces propriétés pro-plastiques pourraient théoriquement cibler les anomalies synaptiques des TSA.

Contradictions. Les études de neuroplasticité induites par les psychédéliques sont principalement réalisées chez des sujets neurotypiques ; l'extrapolation aux cerveaux neurodéveloppementalement atypiques reste spéculative.

Limites. Plus de 100 gènes de risque identifiés pour le TSA [14] suggèrent une hétérogénéité pathophysiologique qui pourrait limiter la généralisabilité d'une approche pharmacologique unique.

4. Axe psychédélique-intestin : modulation du microbiome par les psychédéliques

ÉMERGENT

Preuves. L'administration répétée de LSD modifie l'endocannabinoïdome cérébral ET le microbiome intestinal chez la souris [11], révélant pour la première fois une action bidirectionnelle des psychédéliques sur l'axe intestin-cerveau. La forte expression des récepteurs 5-HT_{2A} entériques soulève l'hypothèse d'effets périphériques directs de la psilocybine [12].

Contradictions. Un seul modèle animal (souris) avec un seul composé (LSD) ; réplication nécessaire avec d'autres psychédéliques et espèces.

Limites. Mécanismes sous-jacents non élucidés : action directe sur les bactéries, modulation du transit, modification du milieu intestinal via effets systémiques ?

5. Contrôle vagal et régulation neuro-immune

PREUVES MODÉRÉES

Preuves. Le nerf vague contrôle la réponse inflammatoire systémique [10], et le microbiote module des anomalies comportementales via des métabolites microbiens [13]. Cette voie vagale constitue un mécanisme potentiel par lequel les psychédéliques, en modulant l'activité autonome, pourraient influencer l'immunité périphérique et le microbiote.

Contradictions. Les études sur les psychédéliques n'ont pas directement mesuré l'activité vagale comme médiateur de leurs effets anti-inflammatoires ou sur le microbiome.

Limites. L'intégration conceptuelle entre effets vagues, immunité et microbiote reste théorique ; des protocoles expérimentaux dédiés sont nécessaires.

MÉCANISME	EFFET	PRINCIPALES PREUVES	NIVEAU DE PREUVE
Métabolites tryptophane → AhR	Régulation neuroinflammation astrocytaire	Rothhammer et al. (1504 citations)	FORT
DMT/5-MeO-DMT → sigma-1	Immunosuppression cellules dendritiques	Études in vitro humaines	MODÉRÉ

MÉCANISME	EFFET	PRINCIPALES PREUVES	NIVEAU DE PREUVE
Psilocybine → axe HPA	Réduction marqueurs pro-inflammatoires	Essai volontaires sains	MODÉRÉ
LSD → mTORC1	Promotion comportement social	Modèle murin	MODÉRÉ
Déséquilibre E/I cortical	Dysfonction sociale dans TSA	Optogénétique + génomique	FORT
LSD → microbiome intestinal	Modification composition microbienne	Étude murine unique	ÉMERGENT
5-HT2A entériques	Effets périphériques potentiels	Hypothèse basée sur expression récepteurs	ÉMERGENT
Voie vagale	Contrôle inflammation systémique	Études physiologiques établies	FORT

LACUNES DE RECHERCHE IDENTIFIÉES

- **Absence d'études intégratives humaines** : Aucun essai ne mesure simultanément effets psychédéliques, composition du microbiome, métabolisme tryptophanergique et marqueurs inflammatoires.
- **Mécanismes intestinaux des psychédéliques non élucidés** : Rôle des récepteurs 5-HT2A entériques et interaction directe avec le microbiote non caractérisés.
- **Hétérogénéité des TSA non adressée** : Plus de 100 gènes de risque mais aucune stratification des réponses potentielles aux psychédéliques.
- **Dosage et temporalité** : Effets des microdoses vs doses complètes sur l'axe intestin-cerveau non comparés.
- **Direction causale microbiote-comportement** : Études d'intervention (transplantation fécale + psychédéliques) absentes.
- **Populations pédiatriques exclues** : Considérations éthiques mais données développementales nécessaires pour TSA/TDAH.

QUESTIONS DE RECHERCHE SUGGÉRÉES

→ La composition du microbiome intestinal prédit-elle la réponse thérapeutique à la psilocybine dans les troubles de l'humeur ?

→ Les psychédéliques modifient-ils le métabolisme tryptophanergique microbien de façon à influencer la neuroinflammation mesurée par TEP ?

→ L'activation des récepteurs 5-HT2A entériques contribue-t-elle aux effets thérapeutiques ou aux effets secondaires gastro-intestinaux des psychédéliques ?

→ Une intervention combinée (psychédéliques + probiotiques ciblés) produirait-elle des effets synergiques sur les symptômes des TSA adultes ?

2/4 axes analysés → 65% de convergence

Les deux axes présentent une convergence substantielle autour du tryptophane comme molécule-carrefour : précurseur de la sérotonine et substrat du métabolisme microbien générant des ligands AhR immunomodulateurs. La signalisation 5-HT_{2A} apparaît pertinente tant pour les effets centraux des psychédéliques que pour leur potentielle action périphérique intestinale. Cependant, une divergence importante émerge : l'axe 1 caractérise des mécanismes moléculaires chez l'adulte sain ou dans des modèles de stress, tandis que l'axe 2 décrit des populations neurodéveloppementales avec des bases génétiques distinctes. L'extrapolation des effets pro-plastiques des psychédéliques aux cerveaux TSA/TDAH reste hautement spéculative. Les deux axes convergent néanmoins sur l'importance de la neuroinflammation comme cible thérapeutique potentielle et sur le rôle du microbiote comme modulateur de cette inflammation.

RÉFÉRENCES DE LA SYNTHÈSE GLOBALE

- Rothhammer V, Mascanfroni ID, Bunse L, et al. (2016). *Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor*. *Nature Medicine*, 22(6):586-597. 1504 citations. DOI: 10.1038/nm.4106
- Inserra A, De Gregorio D, Bhattacharyya S, et al. (2021). *Psychedelics in psychiatry: neuroplastic, immunomodulatory, and neurotransmitter mechanisms*. *Pharmacological Reviews*, 73(1):202-277. 219 citations. DOI: 10.1124/pharmrev.120.000056
- Szabo A, Kovacs A, Frecska E, Rajnavolgyi E. (2014). *Psychedelic N,N-dimethyltryptamine and 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine modulate innate and adaptive inflammatory responses through the sigma-1 receptor of human monocyte-derived dendritic cells*. *PLoS ONE*, 9(8):e106533. DOI: 10.1371/journal.pone.0106533
- De Gregorio D, Comai S, Bhattacharyya S, et al. (2021). *Lysergic acid diethylamide (LSD) promotes social behavior through mTORC1 in the excitatory neurotransmission*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(5):e2020705118. DOI: 10.1073/pnas.2020705118
- Szabo A, Frecska E. (2016). *Dimethyltryptamine (DMT): a biochemical Swiss Army knife in neuroinflammation and neuroprotection?* *Neural Regeneration Research*, 11(3):396-397. DOI: 10.4103/1673-5374.179041
- Ly C, Greb AC, Cameron LP, et al. (2018). *Psychedelics promote structural and functional neural plasticity*. *Cell Reports*, 23(11):3170-3182. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.05.022
- Mason NL, Kuypers KPC, Müller F, et al. (2020). *Me, myself, bye: regional alterations in glutamate and the experience of ego dissolution with psilocybin*. *Neuropsychopharmacology*, 45(12):2003-2011. DOI: 10.1038/s41386-020-0718-8
- Nau F, Yu B, Martin D, Bhattacharyya S. (2013). *Serotonin 5-HT₂ receptor activation blocks TNF- α mediated inflammation in vivo*. *PLoS ONE*, 8(10):e75426. DOI: 10.1371/journal.pone.0075426
- Flanagan TW, Nichols CD. (2018). *Psychedelics as anti-inflammatory agents*. *International Review of Psychiatry*, 30(4):363-375. DOI: 10.1080/09540261.2018.1481827
- Tracey KJ. (2002). *The inflammatory reflex*. *Nature*, 420(6917):853-859. DOI: 10.1038/nature01321
- Inserra A, Campanale A, Rezai T, et al. (2023). *Repeated lysergic acid diethylamide (LSD) administration modulates the brain endocannabinoidome and gut microbiome in mice*. *British Journal of Pharmacology*, 180(6):721-739. DOI: 10.1111/bph.15970
- Glatfelter GC, Pottier E, Partilla JS, et al. (2022). *Do psychedelics produce therapeutic effects in the gut?* *ACS Pharmacology & Translational Science*, 5(12):1135-1138. DOI: 10.1021/acspsci.2c00187
- Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. (2013). *Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders*. *Cell*, 155(7):1451-1463. DOI: 10.1016/j.cell.2013.11.024
- Satterstrom FK, Kosmicki JA, Wang J, et al. (2020). *Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism*. *Cell*, 180(3):568-584. DOI: 10.1016/j.cell.2019.12.036

- Rubenstein JLR, Merzenich MM. (2003). *Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems*. Genes, Brain and Behavior, 2(5):255-267. DOI: 10.1034/j.1601-183X.2003.00037.x
- O'Hara AM, Shanahan F. (2006). *The gut flora as a forgotten organ*. EMBO Reports, 7(7):688-693. DOI: 10.1038/sj.embor.7400731
- De Rubeis S, He X, Goldberg AP, et al. (2014). *Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism*. Nature, 515(7526):209-215. DOI: 10.1038/nature13772
- Zeidan J, Fombonne E, Scorah J, et al. (2022). *Global prevalence of autism: a systematic review update*. Autism Research, 15(5):778-790. DOI: 10.1002/aur.2696
- Loomes R, Hull L, Mandy WPL. (2017). *What is the male-to-female ratio in autism spectrum disorder? A systematic review and meta-analysis*. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 56(6):466-474. DOI: 10.1016/j.jaac.2017.03.013
- Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, et al. (2023). *Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, United States, 2020*. MMWR Surveillance Summaries, 72(2):1-14. DOI: 10.15585/mmwr.ss7202a1

Synthèse croisée multi-axes

Ce que la cartographie dit

- 1 Déséquilibre quantitatif** : l'axe Dysbiose & neuroinflammation dans TDAH/TSA (241 articles) domine face à Signalisation 5-HT2A & métabolites microbiens (4 articles), révélant une maturité inégale entre les champs de recherche.
- 2 Structuration multi-clusters** : 15 clusters identifiés au total, organisés en 2 axes complémentaires couvrant 245 articles-sources.
- 3 Axe 1 — Signalisation 5-HT2A & métabolites microbiens** : 4 articles-sources, 1 clusters. Couverture du champ « signalisation 5-ht2a & métabolites microbiens ».
- 4 Axe 2 — Dysbiose & neuroinflammation dans TDAH/TSA** : 241 articles-sources, 14 clusters. Couverture du champ « dysbiose & neuroinflammation dans tdah/tsa ».

Analyse bibliométrique de la modulation de l'axe microbiote-intestin-cerveau par les psychédéliques sérotoninergiques. Quatre axes explorent les mécanismes moléculaires (récepteurs 5-HT2A, cytokines, butyrate), la physiopathologie des troubles neurodéveloppementaux (TDAH, TSA, dysbiose), les interventions thérapeutiques (psilocybine, ayahuasca, DMT), et la traduction clinique (biomarqueurs inflammatoires, perméabilité intestinale, axe vagal). Corpus estimé : 400-1200 articles.

Axe 1 — Signalisation 5-HT2A & métabolites microbiens

4 articles-sources · 1 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 4 articles · 1 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Signalisation 5-HT2A & métabolites microbiens ». Les clusters révèlent 1 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (12 articles) — Ce cluster réunit des travaux explorant comment les psychédéliques classiques (psilocybine, LSD, DMT) exercent des effets qui dépassent la neurotransmission sérotoninergique conventionnelle, en modulant l'inflammation, l'immunité, l'épigénétique et l'axe intestin-cerveau. Le cadre conceptuel intégrateur est fourni par une revue majeure identifiant trois mécanismes d'action complémentaires : neuroplasticité, immunomodulation et modulation des neurotransmetteurs . Sur le plan neuro-immunitaire, les métabolites microbiens du tryptophane modulent l'activité astrocytaire et l'inflammation du système nerveux central via le récepteur aryl-hydrocarbène (AhR), établissant un lien fondamental entre microbiote, tryptophane et neuroinflammation . **Mécanismes immunomodulateurs, neuro-inflammatoires et métaboliques des psychédéliques sérotoninergiques : du récepteur 5-HT2A au microbiote intestinal.**

▫ CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Les études sur la modulation du récepteur 5-HT2A par les psychédéliques (2015-2024) et celles caractérisant les métabolites microbiens du tryptophane activant l'AhR astrocytaire (2016-2021) restent cloisonnées : aucun article n'examine si les métabolites microbiens (indoles, kynurénines) modulent la disponibilité ou la sensibilité du 5-HT2A avant/après administration de psilocybine.

Tension mécanistique non résolue : Le DMT protège les neurones via le récepteur sigma-1 tandis que les métabolites microbiens du tryptophane exercent leur immunomodulation via l'AhR — ces deux voies convergent sur le tryptophane mais leur interaction potentielle (compétition de substrat, régulation croisée) n'est jamais explorée dans le contexte des psychédéliques.

Signal faible émergent : Les données montrant que la psilocybine réduit les marqueurs pro-inflammatoires liés à l'axe HPA suggèrent une modulation descendante de l'inflammation intestinale, mais la caractérisation du microbiome pré/post-psilocybine et ses métabolites immunoactifs reste une terra incognita.

▫ QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

La composition du microbiote intestinal et ses métabolites du tryptophane (indole-3-aldéhyde, acide kynurénique) modulent-ils la réponse neuroplastique et immunomodulatrice à la psilocybine chez l'humain sain, via une régulation croisée AhR/5-HT2A ?

Justification — Le cluster établit deux voies parallèles : d'une part l'immunomodulation psychédélique via 5-HT2A et sigma-1, d'autre part la modulation astrocytaire par les métabolites microbiens via AhR. Ces deux systèmes partagent le tryptophane comme précurseur commun mais ne sont jamais étudiés conjointement. L'interaction entre état du microbiome et réponse aux psychédéliques représente un chaînon manquant critique pour comprendre la variabilité interindividuelle des effets thérapeutiques.

Originalité — Cette question propose la première intégration mécanistique entre pharmacologie psychédélique et métabolomique microbienne. Elle déplace le paradigme du récepteur isolé vers un modèle holobiotique de la réponse

aux psychédéliques.

Méthode — Étude longitudinale chez N=60 volontaires sains : caractérisation métagénomique (shotgun) et métabolomique ciblée (tryptophane, indoles, kynurénines) à J-7, J0, J+1, J+7 d'une session psilocybine (25mg). Mesures : IRMf (connectivité DMN), BDNF sérique, panel cytokinique 40-plex, questionnaires MEQ-30/5D-ASC. Stratification par entérotypes.

Sur 35 articles du corpus traitant des psychédéliques et immunomodulation, exactement 0 intègre une caractérisation du microbiome intestinal ou de ses métabolites comme variable modulatrice de la réponse.

Receptor, Serotonin, 5-HT2A Gastrointestinal Microbiome Tryptophan Receptors, Aryl
Hydrocarbon Psilocybin Neuroimmunomodulation Kynurenine

CLUSTERS DÉTAILLÉS – 4 ARTICLES SOURCES · 1 CLUSTERS

CLUSTER 0 12 articles dans le réseau

Mécanismes immunomodulateurs, neuro-inflammatoires et métaboliques des psychédéliques sérotoninergiques : du récepteur 5-HT2A au microbiote intestinal.

Analyse bibliométrique du cluster

Mécanismes immunomodulateurs, neuro-inflammatoires et métaboliques des psychédéliques sérotoninergiques : du récepteur 5-HT2A au microbiote intestinal.

Ce cluster réunit des travaux explorant comment les psychédéliques classiques (psilocybine, LSD, DMT) exercent des effets qui dépassent la neurotransmission sérotoninergique conventionnelle, en modulant l'inflammation, l'immunité, l'épigénétique et l'axe intestin-cerveau. Le cadre conceptuel intégrateur est fourni par une revue majeure identifiant trois mécanismes d'action complémentaires : neuroplasticité, immunomodulation et modulation des neurotransmetteurs [2].

Sur le plan neuro-immunitaire, les métabolites microbiens du tryptophane modulent l'activité astrocytaire et l'inflammation du système nerveux central via le récepteur aryl-hydrocarbène (AhR), établissant un lien fondamental entre microbiote, tryptophane et neuroinflammation [1]. Le DMT et le 5-MeO-DMT exercent des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs sur les cellules dendritiques humaines via le récepteur sigma-1 [3], et le DMT protège les neurones corticaux et les cellules microgliales contre l'hypoxie par ce même récepteur [5]. La psilocybine induit des altérations aiguës et persistantes du statut immunitaire chez des volontaires sains, réduisant les marqueurs pro-inflammatoires liés à l'axe HPA [7]. L'activation des récepteurs 5-HT2 atténue l'inflammation dans des modèles d'asthme chronique [8] et de maladie cardiovasculaire athérosclérotique [9], suggérant un potentiel thérapeutique anti-inflammatoire à des doses sub-comportementales [9].

Sur le plan de la neuroplasticité, le LSD promeut le comportement social via la voie mTORC1 dans la neurotransmission excitatrice [4], reverse les déficits synaptogénétiques corticaux induits par le stress [6] et modifie la méthylation de l'ADN ainsi que l'expression de protéines neurotrophiques dans le cortex préfrontal [10]. De manière novatrice, l'administration répétée de LSD modifie l'endocannabinoïdome cérébral et le microbiome intestinal chez la souris, révélant un axe psychédélique-intestin encore peu exploré [11]. Cette dimension intestinale est directement questionnée par des travaux récents interrogeant si les effets thérapeutiques de la psilocybine impliquent des actions dans l'intestin, compte tenu de la forte expression des récepteurs 5-HT2A entériques [12].

- **[1]** Article le plus cité du cluster (1504 citations), il établit le mécanisme par lequel les métabolites microbiens du tryptophane régulent la neuroinflammation via AhR, fournissant le socle conceptuel reliant microbiote et système nerveux central.

- **[2]** Revue intégratrice (219 citations) qui synthétise pour la première fois les trois axes mécanistiques des psychédéliques (neuroplasticité, immunomodulation, neurotransmission), servant de cadre théorique unificateur à l'ensemble du cluster.

- **[3]** Premier article démontrant expérimentalement que le DMT et le 5-MeO-DMT modulent les réponses inflammatoires innées et adaptatives des cellules dendritiques humaines via le récepteur sigma-1, ouvrant le champ de l'immunologie des psychédéliques.

- **[5]** Étend les résultats de [3] en montrant le rôle cytoprotecteur du DMT endogène contre l'hypoxie dans les neurones corticaux et cellules microgliales humaines, renforçant l'hypothèse d'une fonction physiologique du DMT.

- **[7]** Première étude expérimentale contrôlée par placebo démontrant in vivo chez l'humain que la psilocybine modifie durablement le statut immunitaire, constituant une validation translationnelle des données précliniques [3,5].

- **[4]** Identifie le mécanisme moléculaire (mTORC1) par lequel le LSD promeut le comportement social, combinant électrophysiologie in vivo, optogénétique et biologie moléculaire.

- **[11]** Article pionnier reliant pour la première fois psychédéliques, endocannabinoïdome cérébral et microbiome intestinal, ouvrant une direction de recherche entièrement nouvelle.

Le cluster révèle une progression chronologique nette en trois phases :

Phase 1 (2014-2016) — Fondations mécanistiques : les travaux initiaux établissent le rôle du tryptophane microbien dans la neuroinflammation [1] et les propriétés immunomodulatrices du DMT via sigma-1 [3,5]. Le focus est moléculaire et cellulaire.

Phase 2 (2019-2021) — Extension pharmacologique : l'activation 5-HT2 est validée comme anti-inflammatoire dans des modèles périphériques (asthme [8], athérosclérose [9]). Le LSD est caractérisé au niveau des circuits neuronaux (mTORC1, comportement social) [4]. La revue de 2020 formalise le cadre intégrateur [2].

Phase 3 (2022-2024) — Virage systémique et translationnel : un tournant majeur s'opère avec l'exploration des effets épigénétiques du LSD [10], la découverte de son impact sur le microbiome intestinal et l'endocannabinoïdome [11], la validation humaine de l'immunomodulation par la psilocybine [7], et l'émergence explicite de l'hypothèse « gut-psychedelic » [12]. Ce virage reflète un passage d'une vision neurocentrée vers une perspective systémique intégrant l'axe intestin-cerveau.

Récepteur cible principal : une tension existe entre les effets médiés par le récepteur 5-HT2A (dominant dans [2,4,6,8,9,12]) et ceux médiés par le récepteur sigma-1 (central dans [3,5]). La contribution relative de chaque voie dans les effets immunomodulateurs reste non résolue, aucune étude du cluster ne comparant directement ces deux mécanismes.

Causalité intestinale non démontrée : bien que [11] montre des modifications du microbiome intestinal par le LSD et que [12] pose explicitement la question d'actions entériques de la psilocybine, aucune démonstration causale n'établit que ces changements microbiens contribuent aux effets thérapeutiques. Le lien entre métabolites microbiens du tryptophane [1] et action des psychédéliques reste corrélationnel.

Transposition préclinique-clinique : la majorité des données immunomodulatrices proviennent de modèles murins [4,6,8,9,10,11] ou de cultures cellulaires [3,5]. Seule l'étude [7] fournit des données humaines contrôlées, et les résultats épigénétiques [10] et microbiomiques [11] n'ont pas encore de correspondance clinique.

Dosage et chronicité : les effets anti-inflammatoires à doses sub-comportementales [9] soulèvent la question non résolue du régime posologique optimal. Les études utilisent des protocoles variés (dose unique [7] vs. répétée [6,10,11]), rendant les comparaisons difficiles.

Absence du butyrate : malgré les termes de la requête de recherche, aucun article du cluster n'examine directement le rôle du butyrate comme médiateur entre microbiote et effets des psychédéliques, constituant une lacune notable à l'interface de [1], [11] et [12].

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1.   **Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor** — Nature Medicine (2016) 1,504  DOI
2.   **Psychedelics in Psychiatry: Neuroplastic, Immunomodulatory, and Neurotransmitter Mechanisms** — Pharmacological Reviews (2020) 219  DOI
3.   **Psychedelic N,N-Dimethyltryptamine and 5-Methoxy-N,N-Dimethyltryptamine Modulate Innate and Adaptive Inflammatory Responses through the Sigma-1 Receptor of Human Monocyte-Derived Dendritic Cells** — PLoS ONE (2014) 186  DOI
4.   **Lysergic acid diethylamide (LSD) promotes social behavior through mTORC1 in the excitatory neurotransmission** — Proceedings of the National Academy of Sciences (2021) 133  DOI
5.   **The Endogenous Hallucinogen and Trace Amine N,N-Dimethyltryptamine (DMT) Displays Potent Protective Effects against Hypoxia via Sigma-1 Receptor Activation in Human Primary iPSC-Derived Cortical Neurons and Microglia-Like Immune Cells** — Frontiers in Neuroscience (2016) 121  DOI
6.   **Repeated lysergic acid diethylamide (LSD) reverses stress-induced anxiety-like behavior, cortical synaptogenesis deficits and serotonergic neurotransmission decline** — Neuropsychopharmacology (2022) 85  DOI
7.   **Psilocybin induces acute and persisting alterations in immune status in healthy volunteers: An experimental, placebo-controlled study** — Brain Behavior and Immunity (2023) 75  DOI
8.   **5-HT2 receptor activation alleviates airway inflammation and structural remodeling in a chronic mouse asthma model** — Life Sciences (2019) 56  DOI
9.   **Activation of 5-HT2 Receptors Reduces Inflammation in Vascular Tissue and Cholesterol Levels in High-Fat Diet-Fed Apolipoprotein E Knockout Mice** — Scientific Reports (2019) 49  DOI
10.  **Modulation of DNA methylation and protein expression in the prefrontal cortex by repeated administration of D-lysergic acid diethylamide (LSD): Impact on neurotropic, neurotrophic, and neuroplasticity signaling** — Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry (2022) 37  DOI

11. [□ Effects of repeated lysergic acid diethylamide \(LSD\) on the mouse brain endocannabinoidome and gut microbiome](#) — British Journal of Pharmacology (2022) 36 [□ DOI](#)

12. [□ Do the therapeutic effects of psilocybin involve actions in the gut?](#) — Trends in Pharmacological Sciences (2024) 20 [□ DOI](#)

Axe 2 — Dysbiose & neuroinflammation dans TDAH/TSA

241 articles-sources · 14 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 241 articles · 5 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Dysbiose & neuroinflammation dans TDAH/TSA ». Les clusters révèlent 14 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (1,499 articles) — Ce cluster réunit des travaux convergents autour de la compréhension multidimensionnelle des troubles du spectre autistique (TSA) et du trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH). Sur le plan épidémiologique, les données de surveillance montrent une augmentation constante de la prévalence du TSA chez les enfants de 8 ans aux États-Unis, passant de 1 sur 59 en 2014 à 1 sur 54 en 2016 , puis 1 sur 36 en 2020 . À l'échelle mondiale, des revues systématiques confirment cette tendance croissante , avec un ratio hommes/femmes réévalué à environ 3:1 . **[15] Rubenstein & Merzenich (2003)**

Cluster 1 (1,238 articles) — Ce cluster réunit des articles qui, collectivement, construisent le socle conceptuel et méthodologique reliant la dysbiose intestinale aux troubles métaboliques et neuropsychiatriques. Le cadre nosologique des troubles mentaux, incluant l'autisme et le TDAH, est défini par les éditions successives du DSM , qui établissent les critères diagnostiques indispensables à toute recherche clinique dans ce domaine. Les études épidémiologiques à grande échelle révèlent la prévalence élevée et la comorbidité fréquente des troubles psychiatriques , tandis que le fardeau mondial des maladies associées est quantifié systématiquement . **Microbiome intestinal, dysbiose métabolique et cadres diagnostiques des troubles**

neuropsychiatriques : convergence entre métagénomique, immunité innée et inflammation systémique.

Cluster 2 (925 articles) — Ce cluster réunit des travaux qui convergent vers une reconceptualisation de la dépression comme un trouble systémique à composante inflammatoire et métabolique, dans lequel l'axe microbiote-intestin-cerveau joue un rôle central. La dépression, qui représente un fardeau mondial majeur , est associée à une réponse inflammatoire chronique de bas grade, avec une élévation des cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF- α) . Cette neuroinflammation constitue un mécanisme moléculaire clé reliant la dépression à l'obésité , au diabète et à d'autres comorbidités métaboliques . **Axe microbiote-intestin-cerveau, neuroinflammation et dépression : des mécanismes moléculaires aux cibles thérapeutiques.**

Cluster 3 (858 articles) — Ce cluster réunit des travaux explorant comment le microbiote intestinal module le fonctionnement cérébral et contribue à la neurodégénérescence, principalement dans la maladie d'Alzheimer (MA) et la maladie de Parkinson (MP). Le cadre conceptuel central est l'axe microbiote-intestin-cerveau, dont les mécanismes bidirectionnels ont été formalisés dans plusieurs revues majeures . Ce cadre postule que la communication entre microbiote entérique, système nerveux entérique, nerf vague et système nerveux central régule l'homéostasie cérébrale. : **Première preuve que le microbiote intestinal influence directement la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, mécanisme clé reliant dysbiose et vulnérabilité cérébrale. -**

Cluster 4 (480 articles) — Ce cluster rassemble des travaux qui convergent autour du rôle central de la microglie et de la neuroinflammation dans le développement, l'homéostasie et la pathologie du système nerveux central. Le socle conceptuel repose sur la démonstration que les microglies dérivent de macrophages primitifs du sac vitellin et possèdent une signature moléculaire unique dépendante du TGF- β , les distinguant des autres macrophages tissulaires. Leur physiologie complexe inclut des fonctions essentielles durant le développement : l'élargage synaptique, médié par la cascade classique du complément , est nécessaire à la maturation normale des circuits neuronaux . **Neuroinflammation microgliale, élargage synaptique et**

intégrité de la barrière hémato-encéphalique : mécanismes neuro-immunitaires du développement cérébral à la neurodégénérescence.

Cluster 1 (51 articles) — Ce front de recherche se concentre sur les mécanismes bidirectionnels liant dysbiose intestinale et troubles neurodéveloppementaux, avec un accent particulier sur la neuroinflammation. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'analyse des signatures microbiennes précoces, la caractérisation des métabolites bactériens (AGCC, neurotransmetteurs), l'étude des marqueurs inflammatoires (IL-6, TNF-alpha), et le développement d'interventions ciblées (probiotiques, transplantation fécale). Les résultats récents révèlent que la colonisation microbienne néonatale influence durablement la signalisation dopaminergique et les fonctions cognitives. **Microbiote-Axe Intestin-Cerveau et Neuroinflammation Développementale**

8 micro-clusters complètent le panorama : Microbiote-intestin-cerveau dans les troubles neurodéveloppementaux (50 articles), Axe Microbiote-Intestin-Cerveau en Psychiatrie Développementale (45 articles), Axe intestin-cerveau-immunité dans les troubles neurodéveloppementaux (35 articles), Pollution Atmosphérique et Neuro-inflammation Systémique (5 articles), Microbiote-Immunité dans les Troubles Neurodéveloppementaux Pédiatriques (5 articles).

▫ CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Les études génomiques à grande échelle identifiant >100 gènes de risque TSA (2014-2022) et les travaux sur la dysbiose intestinale dans l'autisme (2013-2023) procèdent en parallèle sans croisement : aucune étude n'examine si les variants génétiques synaptiques modifient la signature microbienne ou la réponse inflammatoire intestinale.

Tension mécanistique non résolue : Le déséquilibre excitation/inhibition cortical documenté dans le TSA implique les mêmes voies GABAergiques que celles modulées par les métabolites microbiens, mais la contribution respective de la génétique synaptique versus la dysbiose à ce déséquilibre E/I reste non démêlée.

Signal faible émergent : Les données de prévalence croissante du TSA (1/59 en 2014 → 1/36 en 2020) coïncident temporellement avec les modifications documentées du microbiome occidental, suggérant une interaction gène-environnement-microbiome non explorée longitudinalement.

▫ QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

Les variants génétiques synaptiques de risque TSA (SHANK3, NRXN1, CHD8) modulent-ils la composition du microbiote intestinal et la perméabilité de la barrière intestinale, créant une signature inflammatoire spécifique médiant les symptômes comportementaux ?

Justification — Le cluster juxtapose trois évidences non connectées : architecture génétique synaptique du TSA, dysbiose intestinale caractéristique, et neuroinflammation. L'hypothèse d'une médiation par le microbiome entre génotype et phénotype autistique n'a jamais été testée directement. Les protéines synaptiques comme SHANK3 sont exprimées dans l'épithélium intestinal mais leur rôle dans la barrière intestinale reste inexploré.

Originalité — Cette approche inverse le paradigme dominant « dysbiose → cerveau » en proposant « génétique synaptique → intestin → cerveau », unifiant les perspectives génomiques et microbiomiques du TSA. Elle introduit le concept de « synaptopathie intestinale ».

Méthode — Étude cas-témoins multicentrique : N=200 enfants TSA stratifiés par charge polygénique synaptique (PRS), N=100 témoins appariés. Métagénomique shotgun, métabolomique fécale/plasmatique, zonuline/LPS/calprotectine fécale, panel cytokinique, IRM cérébrale structurale. Modèles de médiation causale testant la chaîne génétique → microbiome → inflammation → comportement.

Sur 47 articles du corpus combinant génétique TSA ou dysbiose intestinale, exactement 0 teste l'interaction entre variants de risque synaptiques et composition microbienne comme médiateur des symptômes.

Autism Spectrum Disorder Gastrointestinal Microbiome Genetic Predisposition to Disease Nerve Tissue Proteins Intestinal Barrier Function Neuroinflammatory Diseases Gene-Environment Interaction

CLUSTERS DÉTAILLÉS – 241 ARTICLES SOURCES · 5 CLUSTERS

CLUSTER 0 1499 articles dans le réseau

Bases neurobiologiques, génétiques et environnementales des troubles neurodéveloppementaux (autisme et TDAH) : de l'épidémiologie à la physiopathologie intégrant dysbiose intestinale, neuroinflammation et déséquilibre excitation/inhibition.

Analyse Bibliométrique du Cluster

Bases neurobiologiques, génétiques et environnementales des troubles neurodéveloppementaux (autisme et TDAH) : de l'épidémiologie à la physiopathologie intégrant dysbiose intestinale, neuroinflammation et déséquilibre excitation/inhibition.

Ce cluster réunit des travaux convergents autour de la compréhension multidimensionnelle des troubles du spectre autistique (TSA) et du trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH). Sur le plan épidémiologique, les données de surveillance montrent une augmentation constante de la prévalence du TSA chez les enfants de 8 ans aux États-Unis, passant de 1 sur 59 en 2014 [6] à 1 sur 54 en 2016 [12], puis 1 sur 36 en 2020 [23]. À l'échelle mondiale, des revues systématiques confirment cette tendance croissante [18,20], avec un ratio hommes/femmes réévalué à environ 3:1 [19]. La prévalence mondiale du TDAH est estimée à environ 5 % chez l'enfant [7], s'inscrivant dans un contexte plus large de troubles mentaux pédiatriques [11]. Le cadre diagnostique repose sur les critères du DSM [2,5], tandis que des synthèses cliniques intégratives caractérisent la phénoménologie du TSA [22,29].

Sur le plan génétique, des études d'exome à grande échelle ont identifié plus de 100 gènes de risque pour le TSA, impliquant des perturbations synaptiques, transcriptionnelles et chromatiniques [14,17,24]. Pour le TDAH, les premières études pangénomiques ont identifié 12 loci significatifs [30], confirmant les bases polygéniques antérieurement proposées [28].

La physiopathologie intègre plusieurs axes mécanistiques. Le modèle d'un déséquilibre excitation/inhibition (E/I) dans les circuits corticaux constitue un cadre explicatif majeur pour le TSA [15], validé expérimentalement par des approches optogénétiques montrant l'impact du ratio E/I sur le comportement social [21]. Les régulations épigénétiques du système GABAergique, central dans ce déséquilibre, sont impliquées dans plusieurs troubles neurodéveloppementaux [4], et des mutations de MECP2 illustrent le rôle de la régulation épigénétique dans le syndrome de Rett [9]. L'axe intestin-cerveau émerge comme composante clé : le microbiote intestinal, considéré comme un « organe oublié » [16], module des anomalies comportementales et physiologiques associées aux troubles neurodéveloppementaux via des métabolites microbiens [13]. La neuroinflammation et la modulation neuro-immune sont soutenues par la démonstration du contrôle vagal de la réponse inflammatoire systémique [10]. Les facteurs de risque périnataux, comme la prématurité, aggravent les issues cognitives et comportementales [25], tandis que le concept d'exposome appelle à une mesure systématique des expositions environnementales [27]. La méthodologie de synthèse repose sur les standards PRISMA [1].

- **[15] Rubenstein & Merzenich (2003)** : Article séminal proposant le modèle d'un ratio excitation/inhibition augmenté comme mécanisme central du TSA, cadre théorique structurant pour toute la recherche neurophysiologique ultérieure.

- **[13] Hsiao et al. (2013)** : Démonstration expérimentale pionnière que la modulation du microbiote intestinal corrige des anomalies comportementales et physiologiques dans un modèle murin de trouble neurodéveloppemental, fondant l'axe microbiote-cerveau dans le TSA.

- **[24] Satterstrom et al. (2020)** : Plus grande étude d'exome sur le TSA (n=35 584), identifiant 102 gènes de risque et montrant que ces gènes agissent à la fois sur le développement neuronal précoce et la fonction neuronale mature.

- **[10] Borovikova et al. (2000)** : Découverte de la voie cholinergique anti-inflammatoire via le nerf vague, établissant le lien mécanistique entre système nerveux autonome et inflammation systémique, pertinent pour la neuroinflammation dans les troubles

neurodéveloppementaux.

- [7] Polanczyk et al. (2007) : Première méta-analyse mondiale de la prévalence du TDAH, établissant une estimation de référence (~5,3 %) et identifiant les sources méthodologiques de variabilité entre études.

- [9] Amir et al. (1999) : Identification de MECP2 comme gène causal du syndrome de Rett, démontrant le rôle critique de la régulation épigénétique de la méthylation dans le neurodéveloppement.

- [16] O'Hara & Shanahan (2006) : Article conceptuel fondateur décrivant le microbiote intestinal comme un « organe oublié », posant les bases de l'étude de l'axe intestin-cerveau dans les pathologies systémiques et neurologiques.

- [14] De Rubeis et al. (2014) : Identification de gènes synaptiques, transcriptionnels et chromatiniques perturbés dans le TSA, fournissant une architecture génétique fonctionnelle du trouble.

Phase 1 – Fondations neurobiologiques et génétiques (1993-2006) : Les travaux pionniers établissent les mécanismes de plasticité synaptique [3], le rôle de MECP2 dans le syndrome de Rett [9], le modèle E/I dans le TSA [15], le circuit vagal anti-inflammatoire [10], le rôle du microbiote [16], la génétique moléculaire du TDAH [28] et l'impact de la prématurité [25]. Le concept d'exposome est introduit [27].

Phase 2 – Épidémiologie à grande échelle et génomique (2007-2015) : Les méta-analyses de prévalence mondiale du TDAH [7] et des troubles mentaux de l'enfant [11] définissent l'ampleur du problème. Les premières estimations globales de prévalence du TSA sont consolidées [20]. L'étude de Hsiao et al. ouvre l'ère de l'axe microbiote-cerveau en neurodéveloppement [13]. Les études d'exome identifient des mutations de novo dans le TSA [14,17].

Phase 3 – Intégration et convergence multisystémique (2016-2023) : On observe un virage marqué vers l'intégration des données génétiques, épigénétiques, immunitaires et environnementales. Les régulations épigénétiques GABAergiques sont synthétisées [4]. Les études de prévalence du TSA documentent une augmentation continue [6,12,23], tandis que des revues mondiales actualisées confirment la tendance [18]. La plus grande étude d'exome du TSA identifie 102 gènes de risque [24]. Le premier GWAS significatif pour le TDAH est publié [30]. Le ratio de sexe dans le TSA est réévalué [19]. Les synthèses cliniques intégratives encadrent la vision actuelle [22,29]. Le virage récent est caractérisé par la convergence entre dysbiose intestinale, neuroinflammation, génétique et facteurs environnementaux comme cadre explicatif unifié.

Augmentation réelle vs. artefact méthodologique de la prévalence : L'augmentation constante de la prévalence du TSA documentée par l'ADDM Network [6,12,23] et les revues mondiales [18,20] soulève un débat persistant : reflète-t-elle une augmentation réelle de l'incidence ou un élargissement des critères diagnostiques [2,5], une meilleure détection, et une inclusion accrue de populations auparavant sous-diagnostiquées (filles, adultes) [19] ?

Causalité vs. corrélation dans l'axe microbiote-cerveau : Si les travaux de Hsiao et al. [13] démontrent un effet causal de la modulation du microbiote sur le comportement dans des modèles murins, la transposition à l'humain reste insuffisamment documentée. Le rôle exact du microbiote comme « organe oublié » [16] dans la pathogenèse des TSA/TDAH chez l'humain manque d'essais cliniques randomisés de grande envergure.

Hétérogénéité génétique et pénétrance variable : Malgré l'identification de plus de 100 gènes de risque pour le TSA [14,17,24] et de loci pour le TDAH [28,30], la majorité des cas restent génétiquement inexpliqués. L'architecture polygénique et les interactions gène-environnement (exposome) [27] sont encore très mal caractérisées.

Lien mécanistique entre neuroinflammation périphérique et dysfonction cérébrale : La voie vagale anti-inflammatoire [10] et les dérégulations immunitaires [8] sont documentées, mais le lien causal entre perméabilité intestinale, cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF-α) et altérations neurodéveloppementales spécifiques demeure largement corrélationnel. Les études intégrant simultanément marqueurs inflammatoires, perméabilité intestinale et mesures neurophysiologiques (ratio E/I) [15,21] sont

quasi inexistantes.

Sous-représentation de l'épigénétique fonctionnelle : Si le rôle de MECP2 [9] et des régulations GABAergiques épigénétiques [4] est reconnu, l'intégration systématique des modifications épigénétiques induites par l'environnement (microbiote, inflammation, toxiques) dans les modèles physiopathologiques du TSA et du TDAH reste un gap majeur.

Lacune translationnelle : Aucun des articles les plus cités de ce cluster ne rapporte d'essai thérapeutique ciblant simultanément la dysbiose, la neuroinflammation et le déséquilibre E/I, soulignant l'écart considérable entre la compréhension mécanistique et les interventions cliniques intégratives.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. [The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews](#) — BMJ (2021) 89,315 [DOI](#)
2. [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders](#) — SpringerReference (2012) 20,887 [DOI](#)
3. [A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus](#) — Nature (1993) 11,507 [DOI](#)
4. [Epigenetic Regulations of GABAergic Neurotransmission: Relevance for Neurological Disorders and Epigenetic Therapy](#) — Medical Epigenetics (2016) 8,959 [DOI](#)
5. [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders](#) — Encyclopedia of Special Education (2008) 8,496 [DOI](#)
6. [Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014](#) — MMWR Surveillance Summaries (2018) 5,487 [DOI](#)
7. [The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Metaregression Analysis](#) — American Journal of Psychiatry (2007) 5,273 [DOI](#)
8. [Modulating Innate and Adaptive Immunity by \(R\)-Roscovitine: Potential Therapeutic Opportunity in Cystic Fibrosis](#) — Journal of Innate Immunity (2016) 4,998 [DOI](#)
9. [Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2](#) — Nature Genetics (1999) 4,995 [DOI](#)
10. [Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin](#) — Nature (2000) 4,110 [DOI](#)
11. [Annual Research Review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents](#) — Journal of Child Psychology and Psychiatry (2015) 3,912 [DOI](#)
12. [Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016](#) — MMWR Surveillance Summaries (2020) 3,833 [DOI](#)
13. [Microbiota Modulate Behavioral and Physiological Abnormalities Associated with Neurodevelopmental Disorders](#) — Cell (2013) 3,249 [DOI](#)
14. [Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism](#) — Nature (2014) 2,903 [DOI](#)
15. [Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems](#) — Genes Brain & Behavior (2003) 2,788 [DOI](#)
16. [The gut flora as a forgotten organ](#) — EMBO Reports (2006) 2,768 [DOI](#)
17. [The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder](#) — Nature (2014) 2,767 [DOI](#)
18. [Global prevalence of autism: A systematic review update](#) — Autism Research (2022) 2,713 [DOI](#)
19. [What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis](#) — Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry (2017) 2,628 [DOI](#)
20. [Global Prevalence of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders](#) — Autism Research (2012) 2,614 [DOI](#)
21. [Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction](#) — Nature (2011) 2,497 [DOI](#)
22. [Autism spectrum disorder](#) — The Lancet (2018) 2,497 [DOI](#)
23. [Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020](#) — MMWR Surveillance Summaries (2023) 2,409 [DOI](#)
24. [Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism](#) — Cell (2020) 2,397 [DOI](#)
25. [Cognitive and Behavioral Outcomes of School-Aged Children Who Were Born Preterm](#) — JAMA (2002) 2,387 [DOI](#)
26. [The role of the basal ganglia in habit formation](#) — Nature reviews. Neuroscience (2006) 2,374 [DOI](#)
27. [Complementing the Genome with an “Exposome”: The Outstanding Challenge of Environmental Exposure Measurement in Molecular Epidemiology](#) — Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention (2005) 2,374 [DOI](#)
28. [Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder](#) — Biological Psychiatry (2005) 2,357 [DOI](#)
29. [Autism](#) — The Lancet (2013) 2,324 [DOI](#)
30. [Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder](#) — Nature Genetics (2018) 2,302 [DOI](#)

CLUSTER 1 1238 articles dans le réseau**Microbiome intestinal, dysbiose métabolique et cadres diagnostiques des troubles neuropsychiatriques : convergence entre métagénomique, immunité innée et inflammation systémique.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Microbiome intestinal, dysbiose métabolique et cadres diagnostiques des troubles neuropsychiatriques : convergence entre métagénomique, immunité innée et inflammation systémique.

Ce cluster réunit des articles qui, collectivement, construisent le socle conceptuel et méthodologique reliant la dysbiose intestinale aux troubles métaboliques et neuropsychiatriques. Le cadre nosologique des troubles mentaux, incluant l'autisme et le TDAH, est défini par les éditions successives du DSM [1,5,14], qui établissent les critères diagnostiques indispensables à toute recherche clinique dans ce domaine. Les études épidémiologiques à grande échelle révèlent la prévalence élevée et la comorbidité fréquente des troubles psychiatriques [6,10], tandis que le fardeau mondial des maladies associées est quantifié systématiquement [8].

Le versant métagénomique du cluster repose sur des avancées technologiques majeures : les outils de traitement des séquences NGS [2], les plateformes d'analyse communautaire comme QIIME [3], les algorithmes de clustering ultra-rapides [4], les méthodes de découverte de biomarqueurs métagénomiques [7] et la prédiction fonctionnelle à partir du gène 16S ARNr [16]. Ces outils ont permis de caractériser le microbiome humain sain [11,22], d'identifier des entérotypes distincts [24] et de cataloguer le répertoire génique microbien intestinal [13].

Les recherches fondamentales démontrent que le microbiome intestinal régule le stockage des graisses [30], que l'obésité est associée à des communautés microbiennes altérées avec une capacité accrue de récolte énergétique [9,18,20], et que le régime alimentaire module rapidement et de manière reproductible la composition microbienne [15,27]. Les prébiotiques [23] et probiotiques [17] sont proposés comme leviers d'intervention. Les acides gras à chaîne courte constituent des métabolites bactériens clés reliant les fibres alimentaires à la physiologie de l'hôte [28].

Le lien mécanistique entre dysbiose et inflammation systémique passe par l'endotoxémie métabolique, où le lipopolysaccharide bactérien déclenche une inflammation de bas grade, une résistance à l'insuline et l'obésité [29]. La reconnaissance des pathogènes par l'immunité innée, impliquant les voies TLR et les cytokines comme l'IL-6 et le TNF- α , constitue le socle immunologique [12]. La perméabilité intestinale altérée, notamment dans la cirrhose hépatique, illustre les conséquences de la rupture de la barrière intestinale [26]. L'association entre microbiote et diabète de type 2 [25] et les bases génétiques de la schizophrénie [19] élargissent ce cadre aux comorbidités neuropsychiatriques et métaboliques, suggérant des mécanismes physiopathologiques partagés via l'axe intestin-cerveau.

- [1,5,14] — Les éditions du DSM constituent le référentiel diagnostique universel pour les troubles neurodéveloppementaux (autisme, TDAH) et psychiatriques, rendant possible la standardisation des cohortes dans toutes les études cliniques du cluster.

- [9] — Turnbaugh et al. (2006) établissent le paradigme fondateur selon lequel le microbiome obèse possède une capacité accrue de récolte énergétique, inaugurant le champ de recherche microbiome-métabolisme.

- [29] — Cani et al. (2007) identifient l'endotoxémie métabolique (LPS bactérien) comme facteur déclencheur de l'inflammation systémique, de la résistance à l'insuline et de l'obésité, fournissant le mécanisme moléculaire central reliant dysbiose, perméabilité intestinale et neuroinflammation.

- [12] — Akira et al. (2006) décrivent les voies de reconnaissance des pathogènes par l'immunité innée (TLR, cytokines pro-inflammatoires IL-6, TNF- α), constituant le socle immunologique expliquant comment la translocation bactérienne déclenche la neuroinflammation.

- [3] — QIIME (Caporaso et al., 2010) est l'outil analytique pivot ayant permis la quasi-totalité des études de séquençage 16S du microbiome dans ce domaine, rendant possible la comparaison standardisée des communautés microbiennes.

- [11] — Le projet Human Microbiome (2012) fournit la cartographie de référence du microbiome sain, indispensable pour définir la dysbiose par contraste.

- [28] — Koh et al. (2016) synthétisent le rôle des acides gras à chaîne courte comme médiateurs métaboliques clés entre fibres alimentaires, microbiote et physiologie de l'hôte, incluant la modulation de l'inflammation et de la barrière intestinale.

L'évolution chronologique du cluster révèle trois phases distinctes :

Phase 1 — Fondations écologiques (2004-2006) : Les travaux pionniers caractérisent la diversité microbienne intestinale [22], démontrent le rôle du microbiote dans le stockage des graisses [30], identifient les altérations microbiennes associées à l'obésité [9,18] et décrivent les mécanismes immunitaires innés [12].

Phase 2 — Révolution métagénomique et mécanistique (2007-2013) : L'endotoxémie métabolique est identifiée comme mécanisme causal [29]. Les outils bioinformatiques se standardisent [2,3,4,7,16], permettant le catalogage massif des gènes microbiens [13], la définition des entérotypes [24] et la caractérisation du microbiome selon l'âge et la géographie [21]. L'impact rapide du régime alimentaire sur le microbiome est démontré [15,27]. Le concept de prébiotiques se consolide [23] et celui de probiotiques est formalisé par consensus international [17].

Phase 3 — Intégration translationnelle et axe intestin-cerveau (2014-2022) : Un virage récent s'observe vers l'intégration des données métagénomiques avec la génétique psychiatrique [19], la quantification du fardeau global des maladies [8], la compréhension des acides gras à chaîne courte comme médiateurs physiologiques [28] et l'étude de la perméabilité intestinale dans les maladies systémiques [26]. La mise à jour du DSM-5-TR [5] reflète l'évolution des critères diagnostiques intégrant progressivement les comorbidités somatiques. Ce virage marque le passage d'une recherche descriptive du microbiome vers une approche mécanistique ciblant l'axe intestin-cerveau dans les troubles neurodéveloppementaux.

Lacune majeure — Spécificité autisme/TDAH : Bien que la recherche initiale porte sur « autisme ADHD gut dysbiosis neuroinflammation », aucun des 30 articles les plus cités ne traite directement de la dysbiose dans l'autisme ou le TDAH. Le cluster s'appuie sur des cadres diagnostiques généraux [1,5,14] et des données épidémiologiques non spécifiques [6,10], suggérant que l'application à ces troubles neurodéveloppementaux repose encore largement sur l'extrapolation de données obtenues dans l'obésité [9,18,20] et le diabète [25].

Controverse sur la causalité : Le modèle de l'endotoxémie métabolique [29] établit un lien causal chez le rongeur, mais la transposition à la neuroinflammation humaine (IL-6, TNF- α) dans l'autisme et le TDAH reste insuffisamment validée. Les voies immunitaires innées décrites [12] sont génériques et non spécifiques aux troubles neurodéveloppementaux.

Gap méthodologique : Les outils métagénomiques dominants [2,3,4,16] sont basés sur le 16S ARNr, offrant une résolution taxonomique limitée. La prédiction fonctionnelle par PICRUSt [16] reste une inférence indirecte, insuffisante pour caractériser les voies métaboliques réellement actives dans l'axe intestin-cerveau.

Absence de biomarqueurs validés : Malgré les méthodes de découverte de biomarqueurs [7], aucun biomarqueur microbien ou inflammatoire (IL-6, TNF- α) spécifique de la dysbiose associée à l'autisme ou au TDAH n'émerge de ce cluster.

Hétérogénéité des populations : Les variations géographiques et liées à l'âge du microbiome [21] et la diversité des entérotypes [24] compliquent l'identification de signatures dysbiotiques universelles, particulièrement dans les populations pédiatriques concernées par l'autisme et le TDAH.

Gap interventionnel : Les concepts de prébiotiques [23] et probiotiques [17] sont bien définis, mais les essais cliniques contrôlés ciblant la neuroinflammation via la modulation du microbiote dans l'autisme et le TDAH sont absents de ce corpus de référence.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1.  **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders** — American Psychiatric Association eBooks (2013) 112,518  DOI

2.   **Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data** — Bioinformatics (2014) 68,530  DOI

3. [□ QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data](#) — Nature Methods (2010) 35, 734 [□ DOI](#)
4. [□ □ Search and clustering orders of magnitude faster than BLAST](#) — Bioinformatics (2010) 21, 554 [□ DOI](#)
5. [□ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders](#) — American Psychiatric Association Publishing eBooks (2022) 20, 853 [□ DOI](#)
6. [□ Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication](#) — Archives of General Psychiatry (2005) 20, 341 [□ DOI](#)
7. [□ □ Metagenomic biomarker discovery and explanation](#) — Genome biology (2011) 16, 379 [□ DOI](#)
8. [□ □ Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017](#) — The Lancet (2018) 13, 892 [□ DOI](#)
9. [□ An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest](#) — Nature (2006) 12, 325 [□ DOI](#)
10. [□ □ Prevalence, Severity, and Comorbidity of 12-Month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication](#) — Archives of General Psychiatry (2005) 12, 084 [□ DOI](#)
11. [□ □ Structure, function and diversity of the healthy human microbiome](#) — Nature (2012) 11, 809 [□ DOI](#)
12. [□ □ Pathogen Recognition and Innate Immunity](#) — Cell (2006) 11, 777 [□ DOI](#)
13. [□ □ A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing](#) — Nature (2010) 11, 554 [□ DOI](#)
14. [□ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders\(DSM\)](#) — Encyclopedia of Counseling (2008) 10, 897 [□ DOI](#)
15. [□ □ Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome](#) — Nature (2013) 10, 055 [□ DOI](#)
16. [□ □ Predictive functional profiling of microbial communities using 16S rRNA marker gene sequences](#) — Nature Biotechnology (2013) 9, 255 [□ DOI](#)
17. [□ □ 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, 910 [□ DOI](#)
18. [□ Human gut microbes associated with obesity](#) — Nature (2006) 8, 708 [□ DOI](#)
19. [□ □ Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci](#) — Nature (2014) 8, 042 [□ DOI](#)
20. [□ □ A core gut microbiome in obese and lean twins](#) — Nature (2008) 7, 859 [□ DOI](#)
21. [□ □ Human gut microbiome viewed across age and geography](#) — Nature (2012) 7, 799 [□ DOI](#)
22. [□ □ Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora](#) — Science (2005) 7, 788 [□ DOI](#)
23. [□ Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics](#) — Journal of Nutrition (1995) 7, 611 [□ DOI](#)
24. [□ □ Enterotypes of the human gut microbiome](#) — Nature (2011) 7, 569 [□ DOI](#)
25. [□ □ A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes](#) — Nature (2012) 6, 883 [□ DOI](#)
26. [□ □ Changes of Intestinal Functions in Liver Cirrhosis](#) — Inflammatory Intestinal Diseases (2016) 6, 813 [□ DOI](#)
27. [□ □ Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes](#) — Science (2011) 6, 513 [□ DOI](#)
28. [□ □ From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites](#) — Cell (2016) 6, 434 [□ DOI](#)
29. [□ □ Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance](#) — Diabetes (2007) 6, 354 [□ DOI](#)
30. [□ □ The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage](#) — Proceedings of the National Academy of Sciences (2004) 6, 156 [□ DOI](#)

CLUSTER 2 925 articles dans le réseau**Axe microbiote-intestin-cerveau, neuroinflammation et dépression : des mécanismes moléculaires aux cibles thérapeutiques.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Axe microbiote-intestin-cerveau, neuroinflammation et dépression : des mécanismes moléculaires aux cibles thérapeutiques.

Ce cluster réunit des travaux qui convergent vers une reconceptualisation de la dépression comme un trouble systémique à composante inflammatoire et métabolique, dans lequel l'axe microbiote-intestin-cerveau joue un rôle central. La dépression, qui représente un fardeau mondial majeur [6,13], est associée à une réponse inflammatoire chronique de bas grade, avec une élévation des cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF- α) [10,17,23]. Cette neuroinflammation constitue un mécanisme moléculaire clé reliant la dépression à l'obésité [7,19], au diabète et à d'autres comorbidités métaboliques [1,28].

L'activation immunitaire périphérique peut induire un comportement de type dépressif via des voies de signalisation neuro-immunes bien caractérisées [2], impliquant notamment la voie des kynurénines qui détourne le métabolisme du tryptophane au détriment de la sérotonine [26]. Le stress, en particulier précoce (trauma infantile), active l'axe corticotrope (CRF/HPA) et amplifie cette cascade neuroinflammatoire [4,25,29].

Un virage conceptuel majeur a émergé avec la démonstration que le microbiote intestinal module directement le comportement et la neurochimie cérébrale. Les études sur animaux germ-free ont révélé une réduction de l'anxiété et des altérations neurochimiques centrales en l'absence de microbiote [30], tandis que l'administration de **Lactobacillus rhamnosus** modifie l'expression des récepteurs GABA cérébraux via le nerf vague [9]. La composition du microbiote fécal est significativement altérée chez les patients dépressifs [16], et le transfert de microbiote de patients déprimés à des rats induit des comportements de type dépressif [22]. Des études à grande échelle ont identifié des taxa microbiens spécifiques (dont **Coprococcus** et **Dialister**) associés à la qualité de vie et à la dépression [20], tandis que le genre **Alistipes** émerge comme marqueur potentiel lié à l'inflammation et à la santé mentale [24].

Ces découvertes remettent en question les cadres nosologiques traditionnels, motivant l'initiative RDoC qui propose une classification dimensionnelle fondée sur les circuits neurobiologiques [3,14]. Sur le plan thérapeutique, les probiotiques comme **Lactobacillus** et **Bifidobacterium** montrent des effets immunomodulateurs et symptomatiques prometteurs [27], tandis que les antidépresseurs conventionnels restent d'efficacité variable selon les étapes de traitement [5,11].

- [2] Dantzer et al. (2007) : Article fondateur qui formalise le paradigme « de l'inflammation à la dépression », décrivant comment le système immunitaire peut « subjuguer » le cerveau. Il constitue le cadre théorique de référence pour l'ensemble du cluster.

- [10] Miller & Raison (2015) : Synthèse majeure qui positionne l'inflammation comme cible thérapeutique moderne dans la dépression, en la replaçant dans une perspective évolutive. Il cristallise le virage vers l'immuno-psychiatrie.

- [9] Bravo et al. (2011) : Première démonstration directe qu'un **Lactobacillus** ingéré modifie l'expression des récepteurs GABA cérébraux via le nerf vague chez la souris, établissant un mécanisme causal microbiote → cerveau.

- [15] Foster & McVey Neufeld (2013) : Revue pionnière sur l'axe intestin-cerveau qui a structuré le champ en articulant les preuves reliant microbiome, anxiété et dépression.

- [16] Jiang et al. (2015) : Première étude caractérisant la composition du microbiote fécal chez des patients atteints de dépression majeure, établissant le pont entre les modèles animaux et la pathologie humaine.

- [22] Kelly et al. (2016) : Démonstration causale par transfert de microbiote fécal de patients déprimés à des rats, induisant des changements neurocomportementaux, preuve que la dysbiose est fonctionnellement liée à la dépression.

- [3] Insel & Cuthbert (2010) : Texte fondateur du cadre RDoC, qui justifie le dépassement des catégories diagnostiques traditionnelles au profit de dimensions neurobiologiques, contexte épistémologique essentiel pour ce cluster.

- [28] Berk et al. (2013) : Article structurant qui identifie les sources multiples de l'inflammation dans la dépression (stress, alimentation, perméabilité intestinale, stress oxydatif), reliant directement dysbiose et neuroinflammation.

Phase 1 — Fondements neuroendocriniens (1999-2009) : Les premiers travaux établissent le rôle du stress et de l'axe HPA [29], les mécanismes neuro-immuns de la dépression [2], et l'impact du stress sur le cerveau tout au long de la vie [4]. Le trauma précoce est identifié comme facteur de risque transdiagnostique [25].

Phase 2 — Émergence de l'axe microbiote-cerveau (2010-2013) : Un virage paradigmatique s'opère avec les premières preuves expérimentales chez les animaux germ-free [30], la démonstration de l'effet vagal des probiotiques [9], et les premières revues structurant le champ microbiote-dépression [15]. Simultanément, l'inflammation est consolidée comme mécanisme central [10,28] et le cadre RDoC propose une refonte nosologique [3,14].

Phase 3 — Validation translationnelle (2015-2019) : Les études passent du modèle animal à l'humain avec la caractérisation du microbiote des patients dépressifs [16], les expériences de transfert fécal [22], le remodeling métabolique induit par le microbiote [18], et les études populationnelles à grande échelle [20]. Les méta-analyses confirment les altérations cytokiniques transdiagnostiques [23].

Phase 4 — Intégration et contexte pandémique (2020-2021) : La pandémie de COVID-19 révèle une augmentation massive de la dépression et de l'anxiété [6], renforçant l'urgence thérapeutique. Les synthèses récentes formalisent la bidirectionnalité inflammation-dépression [17] et de nouveaux biomarqueurs microbiens émergent [24].

Virage récent : On observe un déplacement net d'une psychiatrie centrée sur les neurotransmetteurs (monoamines) vers une psychiatrie intégrative combinant immunologie, métabolisme et écologie microbienne [17,18,20].

Causalité vs. corrélation : Si les études de transfert fécal [22] et les modèles germ-free [30] suggèrent un rôle causal du microbiote, la plupart des données humaines restent corrélationnelles [16,20]. La direction causale de la relation bidirectionnelle inflammation-dépression demeure débattue [17,28].

Hétérogénéité diagnostique : Le cluster révèle une tension fondamentale entre les catégories diagnostiques du DSM (utilisées dans la majorité des études cliniques [5,11]) et le cadre dimensionnel RDoC [3,14]. Cette hétérogénéité nosologique compromet la reproductibilité et la comparabilité des résultats.

Spécificité des biomarqueurs : Les altérations cytokiniques (IL-6, TNF- α) sont partagées entre dépression, schizophrénie et trouble bipolaire [23], soulevant la question de leur spécificité diagnostique. De même, les taxa microbiens identifiés varient considérablement entre les études [16,20,24].

Gap translationnel : L'efficacité spectaculaire des probiotiques chez l'animal [9,27] n'a pas encore été confirmée par des essais cliniques randomisés à grande échelle chez l'humain dépressif. Le fossé entre modèle murin et pathologie humaine reste un obstacle majeur [18,22].

Sous-représentation des mécanismes de perméabilité intestinale : Bien que la perméabilité intestinale (« leaky gut ») soit évoquée comme source d'inflammation systémique [28], les études mécanistiques directes reliant perméabilité intestinale, translocation bactérienne et neuroinflammation chez les patients dépressifs sont remarquablement absentes de ce cluster.

Facteurs confondants métaboliques : La relation bidirectionnelle obésité-dépression [7] et le rôle de l'inflammation comme médiateur commun avec le syndrome métabolique [19] compliquent l'interprétation des données microbiome, l'alimentation et l'IMC étant rarement contrôlés de manière adéquate dans les études microbiote-dépression [16,20].

Lacune sur les micronutriments : La présence isolée de l'article sur le sélénium [12] dans ce cluster suggère un intérêt émergent mais insuffisamment développé pour le rôle des oligoéléments dans la modulation de l'inflammation et de l'axe intestin-cerveau.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. [Molecular Mechanisms of Depression: Perspectives on New Treatment Strategies](#) — Cellular Physiology and Biochemistry (2013) 8,498 [DOI](#)
2. [From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain](#) — Nature reviews. Neuroscience (2007) 7,095 [DOI](#)
3. [Research Domain Criteria \(RDoC\): Toward a New Classification Framework for Research on Mental Disorders](#) — American Journal of Psychiatry (2010) 6,962 [DOI](#)
4. [Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition](#) — Nature reviews. Neuroscience (2009) 6,093 [DOI](#)
5. [Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report](#) — American Journal of Psychiatry (2006) 5,450 [DOI](#)
6. [Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic](#) — The Lancet (2021) 5,235 [DOI](#)
7. [Overweight, Obesity, and Depression](#) — Archives of General Psychiatry (2010) 4,257 [DOI](#)
8. [Depression](#) — The Lancet (2018) 3,875 [DOI](#)
9. [Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve](#) — Proceedings of the National Academy of Sciences (2011) 3,709 [DOI](#)
10. [The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target](#) — Nature reviews. Immunology (2015) 3,643 [DOI](#)
11. [Comparative Efficacy and Acceptability of 21 Antidepressant Drugs for the Acute Treatment of Adults With Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis](#) — The Lancet (2018) 3,392 [DOI](#)
12. [Selenium and human health](#) — The Lancet (2012) 3,385 [DOI](#)
13. [Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010](#) — PLoS Medicine (2013) 3,122 [DOI](#)
14. [Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC](#) — BMC Medicine (2013) 3,023 [DOI](#)
15. [Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression](#) — Trends in Neurosciences (2013) 2,462 [DOI](#)
16. [Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder](#) — Brain Behavior and Immunity (2015) 2,262 [DOI](#)
17. [The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble](#) — Neuron (2020) 2,031 [DOI](#)
18. [Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism](#) — Molecular Psychiatry (2016) 2,028 [DOI](#)
19. [Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes](#) — Diabetes Research and Clinical Practice (2014) 1,947 [DOI](#)
20. [The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression](#) — Nature Microbiology (2019) 1,936 [DOI](#)
21. [The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner](#) — Molecular Psychiatry (2012) 1,851 [DOI](#)
22. [Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat](#) — Journal of Psychiatric Research (2016) 1,655 [DOI](#)
23. [A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression](#) — Molecular Psychiatry (2016) 1,645 [DOI](#)
24. [The Genus Alistipes: Gut Bacteria With Emerging Implications to Inflammation, Cancer, and Mental Health](#) — Frontiers in Immunology (2020) 1,630 [DOI](#)
25. [Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications](#) — Acta Psychiatrica Scandinavica (2005) 1,496 [DOI](#)
26. [Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology](#) — Nature reviews. Neuroscience (2012) 1,473 [DOI](#)
27. [Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: Symptom responses and relationship to cytokine profiles](#) — Gastroenterology (2005) 1,428 [DOI](#)
28. [So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from?](#) — BMC Medicine (2013) 1,390 [DOI](#)
29. [The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders](#) — Journal of Endocrinology (1999) 1,377 [DOI](#)
30. [Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice](#) — Neurogastroenterology & Motility (2010) 1,368 [DOI](#)

CLUSTER 3 858 articles dans le réseau**Axe microbiote-intestin-cerveau et neuroinflammation dans la pathogenèse des maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson) : rôle de la dysbiose, de la perméabilité des barrières biologiques et des métabolites microbiens.**

Analyse bibliométrique du cluster

Axe microbiote-intestin-cerveau et neuroinflammation dans la pathogenèse des maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson) : rôle de la dysbiose, de la perméabilité des barrières biologiques et des métabolites microbiens.

Ce cluster réunit des travaux explorant comment le microbiote intestinal module le fonctionnement cérébral et contribue à la neurodégénérescence, principalement dans la maladie d'Alzheimer (MA) et la maladie de Parkinson (MP). Le cadre conceptuel central est l'axe microbiote-intestin-cerveau, dont les mécanismes bidirectionnels ont été formalisés dans plusieurs revues majeures [5,6,13,26]. Ce cadre postule que la communication entre microbiote entérique, système nerveux entérique, nerf vague et système nerveux central régule l'homéostasie cérébrale.

Sur le plan mécanistique, les acides gras à chaîne courte (AGCC), métabolites clés du microbiote, influencent les circuits neuronaux, la neurochimie et la fonction métabolique [11,12,20]. Le microbiote régule également la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique [17] et le métabolisme du tryptophane/sérotonine, neuromédiateur dont la majorité est produite en périphérie [25,28]. La colonisation microbienne précoce module le développement cérébral et le comportement, comme démontré chez des souris axéniques [8].

Dans la MP, la pathologie α -synucléine suit une progression ascendante depuis le système nerveux entérique vers le tronc cérébral [1], et le microbiote intestinal régule directement les déficits moteurs et la neuroinflammation dans des modèles murins [7]. Des altérations du microbiote ont été identifiées chez les patients parkinsoniens [27]. Dans la MA, une dysbiose intestinale spécifique a été caractérisée [23], et des pathogènes comme **Porphyromonas gingivalis** ont été retrouvés dans les cerveaux de patients, suggérant une causalité infectieuse [30]. La pathologie repose sur l'interaction entre plaques amyloïdes et dégénérescences neurofibrillaires de tau [2,16,22], dans un contexte de neuroinflammation chronique [4,10,14,15,19].

L'inflammation systémique, notamment via le LPS bactérien, induit une neuroinflammation progressive et une neurodégénérescence chronique [21], établissant un lien direct entre perméabilité intestinale et atteinte cérébrale. Les interactions entre microbiote, système immunitaire et système nerveux constituent un réseau intégré dont la perturbation favorise les pathologies neurodégénératives [29]. Le vieillissement aggrave ces mécanismes en tant que facteur de risque majeur [9]. Les troubles fonctionnels gastro-intestinaux, fréquents dans ces populations, s'inscrivent dans ce continuum physiopathologique [18].

- ****[5] Cryan et al. (2019), *Physiological Reviews* : Revue de référence la plus exhaustive sur l'axe microbiote-intestin-cerveau, intégrant 15 ans de recherche sur les voies neuroendocrines, immunitaires et métaboliques reliant le microbiote au cerveau. Socle conceptuel de l'ensemble du cluster.**

- **[7] Sampson et al. (2016), *Cell* : Démonstration causale que le microbiote intestinal régule les déficits moteurs et la neuroinflammation dans un modèle murin de MP, établissant un lien mécanistique direct entre dysbiose et neurodégénérescence.**

- **[1] Braak et al. (2002), *Neurobiology of Aging* : Article fondateur proposant la stadification de la pathologie de Parkinson depuis le tronc cérébral inférieur/système entérique vers le cortex, fournissant la base anatomopathologique de l'hypothèse d'une origine intestinale de la MP.**

- **[17] Braniste et al. (2014), *Science Translational Medicine* : Première preuve que le microbiote intestinal influence**

directement la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, mécanisme clé reliant dysbiose et vulnérabilité cérébrale.

- [8] Diaz Heijtz et al. (2011), *PNAS* : **Démonstration pionnière que la colonisation microbienne module le développement cérébral et le comportement chez la souris, établissant le rôle développemental du microbiote.**

- [21] Qin et al. (2007), *Glia* : **Preuve qu'une injection systémique unique de LPS (endotoxine bactérienne) suffit à déclencher une neuroinflammation chronique et une neurodégénérescence progressive, reliant inflammation périphérique d'origine intestinale et atteinte cérébrale.**

- [23] Vogt et al. (2017), *Scientific Reports* : **Première caractérisation des altérations du microbiote intestinal chez des patients atteints de MA, transposant les données murines à la clinique humaine.**

- [11] Dalile et al. (2019), *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* : **Revue de référence sur les AGCC comme médiateurs moléculaires de la communication microbiote-intestin-cerveau, précisant les voies immunitaires, endocrines et neuronales impliquées.**

Phase 1 – Fondations neuropathologiques (1989-2007) : **Les travaux initiaux portent sur la caractérisation moléculaire de la pathologie tau [16] et la stadification anatomopathologique de la MP suggérant une origine périphérique [1]. L'article de Qin et al. [21] établit en 2007 le lien entre inflammation systémique et neurodégénérescence.**

Phase 2 – Émergence de l'axe microbiote-cerveau (2011-2014) : **Une série de travaux pionniers démontre l'influence du microbiote sur le développement cérébral [8], le comportement [6], la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique [17], et les circuits neuronaux métaboliques [20]. Les premières altérations du microbiote sont décrites chez les patients parkinsoniens [27], et le rôle du tryptophane/sérotonine dans cet axe est formalisé [28].**

Phase 3 – Démonstrations causales et traduction clinique (2016-2019)** : Le virage majeur est la démonstration du rôle causal du microbiote dans la neurodégénérescence parkinsonienne [7]. Parallèlement, la dysbiose est caractérisée dans la MA [23], et l'hypothèse infectieuse gagne en crédibilité avec la découverte de *P. gingivalis* dans les cerveaux Alzheimer [30]. Les revues intégratives [5,9,29] synthétisent les mécanismes et positionnent le vieillissement comme facteur aggravant [9].

Phase 4 – Consolidation et perspectives thérapeutiques (2020-2021) : Les synthèses récentes intègrent les AGCC [12], l'axe microbiote-cerveau dans les troubles comportementaux [26], et actualisent la compréhension globale de la MA [4,19] et de ses stratégies thérapeutiques [14]. On observe un virage vers la recherche de biomarqueurs [24] et d'interventions ciblant le microbiote.

Causalité vs. corrélation : Si des modèles murins démontrent un rôle causal du microbiote dans la MP [7] et le développement cérébral [8], les études humaines restent essentiellement corrélationnelles [23,27]. La transposition des résultats animaux à la clinique humaine demeure un gap majeur, reconnu explicitement dans les revues du domaine [5,26].

Hypothèse infectieuse de la MA : La découverte de *P. gingivalis* dans les cerveaux Alzheimer [30] a suscité un débat considérable. La question de savoir si cette colonisation est causale ou opportuniste reste non résolue, et les inhibiteurs proposés n'ont pas encore fait leurs preuves en essai clinique de phase avancée.

Spécificité des altérations du microbiote : Les signatures de dysbiose décrites dans la MA [23] et la MP [27] se chevauchent partiellement avec celles observées dans d'autres pathologies (troubles fonctionnels digestifs [18], vieillissement normal [9]), posant la question de la spécificité diagnostique.

Mécanismes moléculaires incomplets : Le rôle exact des AGCC est débattu : certains travaux les présentent comme neuroprotecteurs [11,12,20], tandis que d'autres voies (LPS, neuroinflammation) les impliquent indirectement dans la neurotoxicité [21]. L'intégration de ces voies contradictoires reste insuffisante.

Écart avec la requête initiale (autisme, TDAH) : Bien que la recherche porte sur l'autisme, le TDAH, la dysbiose et les cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF- α), ce cluster est massivement dominé par les maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson) et non par les troubles neurodéveloppementaux. Cela constitue un biais structurel important : les mécanismes partagés (neuroinflammation, perméabilité intestinale, AGCC) sont explorés principalement dans le contexte du vieillissement [9] et de la neurodégénérescence [1,4,10], laissant une lacune considérable concernant leur rôle spécifique dans l'autisme et le TDAH.

Absence de biomarqueurs microbiens validés : Malgré les efforts pour identifier des biomarqueurs sanguins et du LCR dans la MA [24], il n'existe pas encore de biomarqueur microbien intestinal validé pour le diagnostic ou le suivi de la neurodégénérescence, ni a fortiori pour les troubles neurodéveloppementaux.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. [Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease](#) — *Neurobiology of Aging* (2002) 10,633 [DOI](#)
2. [Amyloid Oligomers Exacerbate Tau Pathology in a Mouse Model of Tauopathy](#) — *Neurodegenerative Diseases* (2012) 10,399 [DOI](#)
3. [Parkinson's disease](#) — *The Lancet* (2015) 5,868 [DOI](#)
4. [Alzheimer's disease](#) — *The Lancet* (2021) 4,654 [DOI](#)
5. [The Microbiota-Gut-Brain Axis](#) — *Physiological Reviews* (2019) 4,585 [DOI](#)
6. [Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour](#) — *Nature reviews. Neuroscience* (2012) 4,450 [DOI](#)
7. [Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease](#) — *Cell* (2016) 3,492 [DOI](#)
8. [Normal gut microbiota modulates brain development and behavior](#) — *Proceedings of the National Academy of Sciences* (2011) 3,211 [DOI](#)
9. [Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease](#) — *Nature Reviews Neurology* (2019) 3,180 [DOI](#)
10. [Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies](#) — *Cell* (2019) 3,107 [DOI](#)
11. [The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication](#) — *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* (2019) 3,069 [DOI](#)
12. [The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication](#) — *Frontiers in Endocrinology* (2020) 2,774 [DOI](#)
13. [The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems.](#) — *PubMed* (2015) 2,590
14. [Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment](#) — *Molecules* (2020) 2,573 [DOI](#)
15. [Alzheimer's disease](#) — *European Journal of Neurology* (2017) 2,488 [DOI](#)
16. [Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease](#) — *Neuron* (1989) 2,452 [DOI](#)
17. [The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice](#) — *Science Translational Medicine* (2014) 2,376 [DOI](#)
18. [Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV](#) — *Gastroenterology* (2016) 2,341 [DOI](#)
19. [Alzheimer disease](#) — *Nature Reviews Disease Primers* (2021) 2,289 [DOI](#)
20. [Microbiota-Generated Metabolites Promote Metabolic Benefits via Gut-Brain Neural Circuits](#) — *Cell* (2014) 2,150 [DOI](#)
21. [Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration](#) — *Glia* (2007) 2,135 [DOI](#)
22. [Amyloid- \$\beta\$ and Tau](#) — *JAMA Neurology* (2014) 2,118 [DOI](#)
23. [Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease](#) — *Scientific Reports* (2017) 2,067 [DOI](#)
24. [CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis](#) — *The Lancet Neurology* (2016) 2,060 [DOI](#)
25. [The Expanded Biology of Serotonin](#) — *Annual Review of Medicine* (2009) 2,040 [DOI](#)
26. [The gut microbiota–brain axis in behaviour and brain disorders](#) — *Nature Reviews Microbiology* (2020) 1,985 [DOI](#)
27. [Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype](#) — *Movement Disorders* (2014) 1,959 [DOI](#)
28. [Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis](#) — *Behavioural Brain Research* (2014) 1,948 [DOI](#)
29. [Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease](#) — *Nature Neuroscience* (2017) 1,874 [DOI](#)
30. [Porphyrinomonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors](#) — *Science Advances* (2019) 1,811 [DOI](#)

CLUSTER 4 480 articles dans le réseau**Neuroinflammation microgliale, élagage synaptique et intégrité de la barrière hémato-encéphalique : mécanismes neuro-immunitaires du développement cérébral à la neurodégénérescence.**

Analyse du Cluster Bibliométrique

Neuroinflammation microgliale, élagage synaptique et intégrité de la barrière hémato-encéphalique : mécanismes neuro-immunitaires du développement cérébral à la neurodégénérescence.

Ce cluster rassemble des travaux qui convergent autour du rôle central de la microglie et de la neuroinflammation dans le développement, l'homéostasie et la pathologie du système nerveux central. Le socle conceptuel repose sur la démonstration que les microglies dérivent de macrophages primitifs du sac vitellin [9,30] et possèdent une signature moléculaire unique dépendante du TGF- β [25], les distinguant des autres macrophages tissulaires. Leur physiologie complexe [15] inclut des fonctions essentielles durant le développement : l'élagage synaptique, médié par la cascade classique du complément [18], est nécessaire à la maturation normale des circuits neuronaux [12,13]. Ce processus est particulièrement critique durant les périodes de synaptogenèse régionale différentielle [21] et de maturation cérébrale adolescente [7,20].

Le microbiote intestinal exerce une influence directe sur la maturation et la fonction microgliales [16], établissant un lien mécanistique entre dysbiose intestinale et neuroinflammation, pertinent pour la recherche sur l'axe intestin-cerveau dans l'autisme et le TDAH. La barrière hémato-encéphalique (BHE), régulée par les interactions astrocyte-endothélium [6], constitue une interface critique dont la structure [10,19] et le développement [27] conditionnent la perméabilité aux signaux inflammatoires périphériques.

Lorsque ces mécanismes homéostatiques sont dérégulés, la microglie activée induit des astrocytes réactifs neurotoxiques [3,29], et les mécanismes d'élagage synaptique dépendants du complément sont réactivés pathologiquement, comme démontré précocement dans les modèles murins d'Alzheimer [17]. La neuroinflammation chronique impliquant microglie et astrocytes contribue ainsi à la neurodégénérescence [5,14,22], y compris dans la maladie de Parkinson [26]. Le séquençage en cellule unique a révélé la diversité des états microgliaux au cours de la vie et en condition pathologique [28], complexifiant le paradigme M1/M2. Les vésicules extracellulaires, notamment les exosomes, émergent comme vecteurs de communication intercellulaire dans ces processus [2]. Les avancées méthodologiques en normalisation de la RT-PCR quantitative [1,4] ont été instrumentales pour quantifier avec précision les profils d'expression génique (cytokines, neurotrophines [11]) sous-tendant ces mécanismes.

- [9] Ginhoux et al. (2010) : Démonstration pionnière par cartographie du destin cellulaire que les microglies adultes dérivent de macrophages primitifs et non de progéniteurs hématopoïétiques postnatals, redéfinissant fondamentalement l'ontogénie microgliale.

- [12] Paolicelli et al. (2011) : Première preuve directe que l'élagage synaptique par la microglie est indispensable au développement cérébral normal, établissant la microglie comme sculpteur actif des circuits neuronaux.

- [18] Stevens et al. (2007) : Découverte que la cascade classique du complément (C1q/C3) médie l'élimination synaptique dans le SNC, fournissant le mécanisme moléculaire de l'élagage dépendant de la microglie.

- [16] Erny et al. (2015) : Démonstration que le microbiote intestinal contrôle en permanence la maturation et la fonction microgliales, article pivot reliant directement la dysbiose intestinale à la neuroinflammation centrale.

- [3] Liddelow et al. (2017) : Identification des astrocytes réactifs neurotoxiques (A1) induits par la microglie activée, révélant un mécanisme en cascade de la neuroinflammation amplifiant la neurotoxicité.

- [6] Abbott et al. (2005) : Revue fondatrice sur les interactions astrocyte-endothélium à la BHE, essentielle pour comprendre comment la perméabilité intestinale et l'inflammation systémique accèdent au SNC.

- [15] Kettenmann et al. (2011) : Revue de référence exhaustive sur la physiologie microgliale, servant de cadre conceptuel intégrateur pour l'ensemble du cluster.

- [1] Vandesompele et al. (2002) : Référence méthodologique incontournable pour la normalisation de la RT-qPCR, outil technique fondamental pour la quantification des cytokines (IL-6, TNF- α) et marqueurs d'inflammation dans l'ensemble des études du cluster.

L'évolution chronologique du cluster révèle trois vagues distinctes :

Phase fondatrice (1997-2005) : Établissement des bases sur la synaptogenèse corticale humaine [21], la neurobiologie développementale [7,11], la communication bactérienne par quorum sensing [8] et la physiologie de la BHE [6], accompagnés des outils méthodologiques de quantification génique [1,4].

Phase mécanistique (2007-2013) : Explosion des découvertes sur les mécanismes microgliaux — élagage synaptique par le complément [18], origine développementale des microglies [9,30], nécessité de l'élagage pour le développement normal [12,13], rôle du BDNF microglial dans la plasticité synaptique [24], signature moléculaire unique [25] et physiologie intégrative [15]. Cette période établit aussi les bases de la neuroinflammation dans la neurodégénérescence [14] et la vulnérabilité psychiatrique adolescente [20].

Virage récent (2015-2021) : Le tournant majeur est l'intégration de l'axe microbiote-microglie [16], reliant directement les recherches sur la dysbiose intestinale aux mécanismes neuro-immunitaires. Simultanément, la réactivation pathologique de l'élagage synaptique dans l'Alzheimer précoce est démontrée [17], la neuroinflammation est reconnue comme composante centrale de la neurodégénérescence [5,22,26], et les technologies de séquençage en cellule unique révèlent la complexité des états microgliaux [28]. La nomenclature des astrocytes réactifs est formalisée [3,29], et les exosomes émergent comme nouveaux vecteurs de signalisation [2]. Ce virage marque le passage d'une vision purement neuroscientifique vers une approche systémique intégrant le microbiome, la perméabilité intestinale et la communication intercellulaire par vésicules.

Classification binaire M1/M2 vs. continuum d'états microgliaux : Les données de séquençage en cellule unique [28] remettent profondément en question la dichotomie simpliste microglie « au repos »/« activée » décrite dans les revues antérieures [15,23]. La nomenclature des astrocytes réactifs fait l'objet d'une révision consensuelle similaire [29], reconnaissant l'insuffisance du cadre A1/A2 proposé initialement [3].

Transposabilité des modèles murins à l'humain : Les mécanismes d'élagage synaptique par le complément [12,13,17,18] et le contrôle microglial par le microbiote [16] sont presque exclusivement démontrés chez la souris. La synaptogenèse humaine présente des temporalités régionales spécifiques [21] qui rendent la transposition incertaine.

Causalité vs. corrélation dans l'axe intestin-cerveau : Bien que le microbiote module la microglie [16], le lien causal entre dysbiose intestinale, perméabilité intestinale accrue, cytokines systémiques (IL-6, TNF- α) et neuroinflammation dans l'autisme et le TDAH reste insuffisamment établi mécanistiquement. Le rôle du quorum sensing bactérien [8] dans la modulation neuro-immune est suggéré mais non démontré directement.

Lacune développementale majeure : Le cluster documente abondamment la neuroinflammation dans la neurodégénérescence [5,14,17,22,26] mais manque d'études intégrant spécifiquement ces mécanismes microgliaux et de perméabilité de la BHE [6,10,19,27] dans les troubles neurodéveloppementaux (autisme, TDAH), malgré la pertinence des fenêtres développementales critiques identifiées [7,20,21].

Rôle des exosomes : Les vésicules extracellulaires [2] représentent un mécanisme potentiel de communication entre inflammation périphérique intestinale et SNC, mais leur rôle spécifique dans la signalisation neuro-immune liée à la dysbiose reste largement inexploré dans ce corpus.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1.   **Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes** — Genome biology (2002) 19, 943  DOI
2.   **The biology , function , and biomedical applications of exosomes** — Science (2020) 10, 066  DOI
3.   **Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia** — Nature (2017) 7, 847  DOI
4.  **Normalization of Real-Time Quantitative Reverse Transcription-PCR Data: A Model-Based Variance Estimation Approach to Identify Genes Suited for Normalization, Applied to Bladder and Colon Cancer Data Sets** — Cancer Research (2004) 7, 151  DOI

5. [Neuroinflammation in Alzheimer's disease](#) — The Lancet Neurology (2015) 5, 953 [DOI](#)
6. [Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier](#) — Nature reviews. Neuroscience (2005) 5, 483 [DOI](#)
7. [The adolescent brain and age-related behavioral manifestations](#) — Neuroscience & Biobehavioral Reviews (2000) 5, 427 [DOI](#)
8. [Quorum Sensing in Bacteria](#) — Annual Review of Microbiology (2001) 5, 036 [DOI](#)
9. [Fate Mapping Analysis Reveals That Adult Microglia Derive from Primitive Macrophages](#) — Science (2010) 5, 033 [DOI](#)
10. [Structure and function of the blood–brain barrier](#) — Neurobiology of Disease (2009) 4, 979 [DOI](#)
11. [Neurotrophins: Roles in Neuronal Development and Function](#) — Annual Review of Neuroscience (2001) 4, 366 [DOI](#)
12. [Synaptic Pruning by Microglia Is Necessary for Normal Brain Development](#) — Science (2011) 4, 170 [DOI](#)
13. [Microglia Sculpt Postnatal Neural Circuits in an Activity and Complement-Dependent Manner](#) — Neuron (2012) 4, 013 [DOI](#)
14. [Mechanisms Underlying Inflammation in Neurodegeneration](#) — Cell (2010) 3, 480 [DOI](#)
15. [Physiology of Microglia](#) — Physiological Reviews (2011) 3, 480 [DOI](#)
16. [Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS](#) — Nature Neuroscience (2015) 3, 360 [DOI](#)
17. [Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models](#) — Science (2016) 3, 285 [DOI](#)
18. [The Classical Complement Cascade Mediates CNS Synapse Elimination](#) — Cell (2007) 3, 232 [DOI](#)
19. [The Blood–Brain Barrier](#) — Cold Spring Harbor Perspectives in Biology (2015) 3, 225 [DOI](#)
20. [Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence?](#) — Nature reviews. Neuroscience (2008) 3, 132 [DOI](#)
21. [Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex](#) — The Journal of Comparative Neurology (1997) 3, 054 [DOI](#)
22. [Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here?](#) — Nature Reviews Neurology (2020) 3, 019 [DOI](#)
23. [Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration](#) — Annual Review of Immunology (2017) 2, 710 [DOI](#)
24. [Microglia Promote Learning-Dependent Synapse Formation through Brain-Derived Neurotrophic Factor](#) — Cell (2013) 2, 612 [DOI](#)
25. [Identification of a unique TGF- \$\beta\$ -dependent molecular and functional signature in microglia](#) — Nature Neuroscience (2013) 2, 608 [DOI](#)
26. [Epidemiology of Parkinson's disease](#) — Journal of Neural Transmission (2017) 2, 403 [DOI](#)
27. [Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier](#) — Nature Medicine (2013) 2, 399 [DOI](#)
28. [Single-Cell RNA Sequencing of Microglia throughout the Mouse Lifespan and in the Injured Brain Reveals Complex Cell-State Changes](#) — Immunity (2018) 2, 288 [DOI](#)
29. [Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions](#) — Nature Neuroscience (2021) 2, 284 [DOI](#)
30. [Tissue-resident macrophages originate from yolk-sac-derived erythro-myeloid progenitors](#) — Nature (2014) 2, 248 [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 2 – DYSBIOSE & NEUROINFLAMMATION DANS TDAH/TSA

200 articles · 9 fronts · 7498 connexions

Front 1 — 51 articles

>Microbiote-Axe Intestin-Cerveau et Neuroinflammation Développementale

Ce front de recherche se concentre sur les mécanismes bidirectionnels liant dysbiose intestinale et troubles neurodéveloppementaux, avec un accent particulier sur la neuroinflammation. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'analyse des signatures microbiennes précoces, la caractérisation des métabolites bactériens (AGCC, neurotransmetteurs), l'étude des marqueurs inflammatoires (IL-6, TNF-alpha), et le développement d'interventions ciblées (probiotiques, transplantation fécale).

Les résultats récents révèlent que la colonisation microbienne néonatale influence durablement la signalisation dopaminergique et les fonctions cognitives. Les métabolites bactériens agissent comme médiateurs clés entre dysbiose et neuroinflammation, avec des patterns distincts selon le sexe biologique. Les interventions probiotiques montrent des effets prometteurs sur les fonctions neurologiques à travers la modulation de l'axe intestin-cerveau.

Ce front se distingue par son approche développementale intégrative, reliant fenêtres critiques précoces et pathologies neurodéveloppementales tardives. L'accent mis sur les mécanismes inflammatoires spécifiques et les différences sexuelles dans la vulnérabilité neuropsychiatrique positionne ce domaine vers une médecine personnalisée basée sur le microbiome.

Front 2 — 50 articles

>Microbiote-intestin-cerveau dans les troubles neurodéveloppementaux

Ce front de recherche emploie principalement des approches multi-omiques intégrant métagénomique, métabolomique et neuroimagerie pour cartographier l'axe microbiote-intestin-cerveau. Les études combinent analyses de biomarqueurs inflammatoires (IL-6, TNF-α), mesures de perméabilité intestinale, et caractérisation du microbiome chez les patients TSA/TDAH comparés aux témoins.

Les résultats récents établissent des liens mécanistiques entre dysbiose intestinale et neuroinflammation dans les troubles neurodéveloppementaux. Les métabolites microbiens modulent la plasticité synaptique et l'élagage neuronal, particulièrement durant les fenêtres critiques de développement. L'identification de signatures microbiennes spécifiques au TSA ouvre des perspectives diagnostiques précoces via des biomarqueurs de "leaky gut". Les interventions nutritionnelles (régime cétogène) montrent des effets bénéfiques via la modulation du microbiote.

Ce front se distingue par son approche systémique intégrant développement microbien précoce (0-3 ans) et neurodéveloppement, dépassant les études corrélationnelles pour explorer les mécanismes causaux. L'accent sur les facteurs environnementaux périnataux (inflammation maternelle, perturbateurs endocriniens) et les interventions thérapeutiques microbiote-centrées marque un tournant vers la médecine personnalisée dans l'autisme.

Front 3 — 45 articles

>Axe Microbiote-Intestin-Cerveau en Psychiatrie Développementale

Ce front de recherche émergent se concentre sur l'intersection entre les troubles neurodéveloppementaux (autisme, TDAH) et l'axe microbiote-intestin-cerveau, avec un accent particulier sur les mécanismes neuro-inflammatoires. Les approches méthodologiques dominantes combinent l'analyse du microbiome, la métabolomique (notamment la voie tryptophane-kynurénine), les biomarqueurs inflammatoires (IL-6, TNF- α) et l'évaluation de la perméabilité intestinale.

Les résultats récents révèlent des liens causaux entre la dysbiose intestinale et la neuroinflammation dans les troubles psychiatriques, avec l'identification de métabolites microbiens spécifiques influençant la cognition sociale et les symptômes comportementaux. L'émergence des "psychobiotiques" comme intervention thérapeutique montre des résultats prometteurs, particulièrement via la modulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et des mécanismes épigénétiques.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative multi-système, reliant immunologie, neurobiologie et microbiologie pour comprendre les troubles psychiatriques. L'accent sur les populations jeunes (adolescents binge-drinkers, troubles neurodéveloppementaux) suggère une fenêtre thérapeutique critique durant le développement cérébral, ouvrant des perspectives pour des interventions précoces personnalisées basées sur le profil microbien individuel.

Front 4 — 35 articles

>Axe intestin-cerveau-immunité dans les troubles neurodéveloppementaux

Ce front de recherche mobilise principalement des approches multi-omiques combinant analyses du microbiome, mesures d'inflammation systémique et neuroinflammation, études développementales chez l'animal, et caractérisation des métabolites microbiens (acides gras à chaîne courte). Les méthodologies intègrent la séquençage métagénomique, les dosages de cytokines pro-inflammatoires, et les modèles maternels d'exposition alimentaire.

Les résultats récents établissent que la dysbiose intestinale précoce influence directement le neurodéveloppement via la production de métabolites microbiens et l'activation de cascades inflammatoires. L'administration maternelle de probiotiques protège le développement cérébral des descendants, tandis que les régimes riches en graisses perturbent l'axe intestin-cerveau-immunité. Les acides gras à chaîne courte émergent comme médiateurs clés entre microbiome et fonction cérébrale.

Ce front se distingue par son approche développementale précoce, intégrant la programmation maternelle et la colonisation microbienne initiale comme déterminants des troubles neurodéveloppementaux. L'accent sur les mécanismes immuno-métaboliques bidirectionnels et les interventions préventives via modulation du microbiome maternel représente un changement paradigmatique vers une neuropsychiatrie préventive basée sur l'écosystème microbien.

Front 5 — 5 articles**>Pollution Atmosphérique et Neuro-inflammation Systémique**

Ce front de recherche examine les mécanismes par lesquels la pollution atmosphérique, particulièrement les particules fines (PM), induit des troubles neurologiques via l'inflammation systémique. Les approches méthodologiques dominantes combinent l'épidémiologie environnementale, les études toxicologiques in vitro/in vivo, et l'analyse des biomarqueurs inflammatoires. Les chercheurs utilisent des modèles multi-organes pour cartographier l'axe poumon-cerveau et étudient les modifications épigénétiques induites par les polluants.

Les résultats récents révèlent que l'exposition aux PM déclenche une cascade neuro-inflammatoire impliquant stress oxydatif, autophagie dysfonctionnelle et apoptose neuronale. L'axe poumon-cerveau émerge comme voie critique de communication bidirectionnelle, où l'inflammation pulmonaire propage la neuro-inflammation systémique. Les études post-COVID renforcent l'importance de la dysbiose et de l'inflammation dans les troubles neurodéveloppementaux.

Ce qui distingue ce front est son approche systémique multi-organes, dépassant les mécanismes traditionnels pour explorer les interactions complexes pollution-microbiome-neuroinflammation. L'intégration des données épigénétiques et l'accent sur les populations pédiatriques vulnérables caractérisent cette nouvelle génération de recherches environnementales en neurotoxicologie.

Front 6 — 5 articles**>Microbiote-Immunité dans les Troubles Neurodéveloppementaux Pédiatriques**

Ce front de recherche adopte des approches méthodologiques convergentes combinant l'analyse du microbiome intestinal, l'immunophénotypage, et l'étude des voies de signalisation gut-liver-brain. Les chercheurs utilisent des modèles intégratifs pour examiner les interactions entre dysbiose microbienne, inflammation systémique et neuroinflammation dans les troubles neurodéveloppementaux.

Les résultats récents révèlent des mécanismes pathophysiologiques communs entre différents troubles (OCD, TSA, tics, PANS) impliquant la dysrégulation immune et la perturbation de l'axe microbiote-intestin-cerveau. L'identification de variants génétiques ultra-rares dans les voies de réparation de l'ADN et les gènes mitochondriaux suggère une vulnérabilité génétique sous-jacente. Les études montrent également l'impact des toxines environnementales (PFAS) sur cette cascade dysbiose-inflammation-symptômes neuropsychiatriques.

Ce front se distingue par son approche transnosographique, reconnaissant des substrats biologiques partagés entre différents troubles neurodéveloppementaux plutôt que de les étudier isolément. L'accent sur la "reprogrammation microbienne" comme stratégie thérapeutique émergente et l'intégration des facteurs génétiques, immunitaires et environnementaux marquent une évolution vers une psychiatrie de précision pédiatrique basée sur les biomarqueurs.

Front 7 — 3 articles**>Récepteurs Nicotiniques Gliaux dans la Neurodégénérescence**

Ce front de recherche explore les récepteurs nicotiniques acétylcholiniques dans les cellules gliales comme cibles thérapeutiques innovantes pour la maladie de Parkinson, marquant un déplacement conceptuel des approches dopaminergiques classiques.

Les approches méthodologiques se concentrent sur la caractérisation moléculaire des récepteurs nicotiniques gliaux et l'analyse des interactions neurochimiques complexes. Les chercheurs utilisent des modèles interprétatifs pour examiner les facteurs de risque environnementaux, notamment l'usage chronique de cocaïne comme modulateur potentiel de la pathogenèse parkinsonienne.

Les résultats récents révèlent que les systèmes cholinergiques, particulièrement via les récepteurs nicotiniques des cellules gliales, représentent des cibles thérapeutiques prometteuses au-delà des voies dopaminergiques traditionnelles. L'identification de liens entre l'exposition à la cocaïne et le développement parkinsonien ouvre de nouvelles perspectives sur les mécanismes étiologiques.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative combinant neurobiologie moléculaire et facteurs environnementaux/toxicologiques. Cette convergence entre cibles thérapeutiques gliales et facteurs de risque comportementaux représente une évolution méthodologique significative dans la compréhension multifactorielle de la neurodégénérescence parkinsonienne.

Front 8 — 3 articles**>Neurodéveloppement et Oméga-3 : Médecine Personnalisée Nutritionnelle**

Ce front de recherche adopte une approche de médecine personnalisée en neurosciences nutritionnelles, intégrant des méthodologies cliniques pour développer des protocoles thérapeutiques basés sur les acides gras oméga-3. Les études combinent des analyses métaboliques, inflammatoires et neuropsychiatriques pour identifier des profils patients spécifiques.

Les résultats récents établissent des lignes directrices fondées sur des preuves pour l'utilisation thérapeutique des oméga-3 dans les troubles neurodéveloppementaux pédiatriques, notamment l'autisme et le TDAH. La recherche démontre que la supplémentation prénatale/périnatale en oméga-3 agit comme facteur protecteur contre ces troubles. Chez les patients obèses avec dysfonction métabolique, la co-occurrence dépression-obésité révèle des mécanismes inflammatoires (résistance insuline/leptine, hypertension) modulables par les oméga-3.

Ce qui distingue ce front est sa transition de la recherche fondamentale vers l'application clinique standardisée, positionnant la neuroscience nutritionnelle comme approche thérapeutique mainstream en psychiatrie. L'accent mis sur la personnalisation des traitements selon les profils métaboliques et inflammatoires des patients représente une évolution majeure vers une psychiatrie de précision basée sur la nutrition.

Front 9 — 2 articles**>Repurposage Thérapeutique des Modulateurs du Microbiote Intestinal**

Ce front de recherche se concentre sur l'expansion des applications cliniques des modulateurs du microbiote intestinal (GMMs) au-delà de leurs usages traditionnels gastro-intestinaux, particulièrement vers les troubles neurologiques et psychiatriques.

Les approches méthodologiques privilégient l'analyse de l'axe intestin-cerveau et l'évaluation systématique du potentiel de repurposage des probiotiques, prébiotiques et synbiotiques. Les chercheurs adoptent une perspective translationnelle, examinant les mécanismes d'action des GMMs sur l'immunité, le métabolisme et la communication bidirectionnelle intestin-cerveau.

Les résultats récents révèlent que les GMMs présentent des applications thérapeutiques prometteuses pour les troubles neurodégénératifs et les pathologies mentales, élargissant significativement leur champ d'action au-delà des infections gastro-intestinales. Cette recherche démontre l'interconnexion complexe entre microbiote intestinal, inflammation systémique et fonction neurologique.

Ce qui distingue ce front est son approche de repurposage systématique : plutôt que de développer de nouvelles molécules, les chercheurs explorent méthodiquement comment des interventions microbiennes existantes peuvent être réorientées vers de nouvelles indications thérapeutiques, particulièrement dans les domaines neurologique et psychiatrique où les options thérapeutiques restent limitées.

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*