



Vitiligo & Mastocytes

Analyse bibliométrique multi-axes par intelligence artificielle

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

3

AXES DE RECHERCHE

809

ARTICLES-SOURCES

6 405

RÉFÉRENCES CO-CITÉES

20

CLUSTERS

AXE 1

Signalisation mastocytaire cutanée

302 articles-sources · 13 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 302 articles · 6 clusters

AXE 2

Auto-immunité et destruction mélanocytaire

205 articles-sources · 18 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 205 articles · 8 clusters

AXE 4

Biomarqueurs et suivi clinique

56 articles-sources · 8 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 302 articles · 6 clusters

Sommaire

PRÉAMBULE

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

AXE 1 – SIGNALISATION MASTOCYTAIRE CUTANÉE

1.1	Analyse bibliométrique · 302 articles · 6 clusters		9
1.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster		?

AXE 2 – AUTO-IMMUNITÉ ET DESTRUCTION MÉLANOCYTAIRE

2.1	Analyse bibliométrique · 205 articles · 8 clusters		9
2.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster		?

AXE 4 – BIOMARQUEURS ET SUIVI CLINIQUE

4.1	Analyse bibliométrique · 302 articles · 6 clusters		9
4.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster		?

HAL Biblio – UMAN[ia] 2026 · Vitiligo & Mastocytes

Méthodologie

SOURCE

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

CLUSTERING

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

MÉTA-ANALYSE

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

RÉSEAU

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

SYNTHÈSE CLUSTERS

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

DATE D'ANALYSE

16 mars 2026

Synthèse des connaissances

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

Synthèse croisée multi-axes : Vitiligo et Mastocytes

Cette synthèse intègre les données de trois axes d'analyse explorant la relation entre le vitiligo et les mastocytes, mobilisant un corpus bibliométrique couvrant la signalisation mastocytaire cutanée, les mécanismes auto-immuns de destruction mélanocytaire, et les biomarqueurs cliniques. L'enjeu clinique est majeur : le vitiligo, affectant 0,5 à 2% de la population mondiale, reste une maladie à la physiopathologie incomplètement élucidée où le rôle des mastocytes demeure controversé. Contrairement aux pathologies mastocytaires mieux caractérisées comme l'urticaire chronique spontanée, l'implication des mastocytes dans le vitiligo représente un champ émergent nécessitant une évaluation critique des preuves disponibles.

1. Transduction sensorielle et neuropeptides dans l'axe mastocyte-mélanocyte

PREUVES MODÉRÉES

Preuves. Les canaux TRP, notamment TRPV1, constituent des médiateurs clés de la communication neuro-cutanée [1][2]. La diversité transcriptomique des neurones sensoriels cutanés [3] suggère des voies de signalisation multiples pouvant moduler à la fois l'activité mastocytaire et la survie mélanocytaire. Le stress psychologique, reconnu comme facteur déclenchant du vitiligo, module l'immunité cutanée via des neuropeptides capables d'activer les mastocytes [4].

Contradictions. Les preuves directes d'une activation des mastocytes via les canaux sensoriels dans le contexte spécifique du vitiligo restent à établir. La plupart des données proviennent d'études sur d'autres dermatoses inflammatoires.

Limites. Les modèles murins présentent des limites translationnelles importantes pour la neurobiologie cutanée [5], et les études humaines in situ sur l'innervation des lésions de vitiligo sont rares.

2. Polarisation lymphocytaire et axe inflammatoire mastocyte-dépendant

PREUVES MODÉRÉES

Preuves. La différenciation Th17, lignée distincte produisant l'IL-17 [6][7], est impliquée dans le vitiligo actif. Les mastocytes peuvent amplifier cette réponse via la production de cytokines pro-inflammatoires [8]. L'axe IL-23/IL-17, bien caractérisé dans le psoriasis [9], présente des parallèles mécanistiques avec le vitiligo inflammatoire.

Contradictions. Le paradigme Th1/Th2 [10] initialement appliqué au vitiligo (dominance Th1) n'intègre pas clairement le rôle des mastocytes, traditionnellement associés aux réponses Th2.

Limites. La contribution relative des mastocytes versus les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques dans la destruction mélanocytaire n'est pas quantifiée.

3. Inflammasomes et stress oxydatif : voies convergentes

ÉMERGENT

Preuves. L'inflammasome NLRP3 [11][12], activé par le stress oxydatif et l'ADN mitochondrial [13], pourrait constituer un lien entre le stress mélanocytaire et l'activation mastocytaire. Les DAMPs libérés par les mélanocytes stressés peuvent théoriquement activer les mastocytes résidents.

Contradictions. Aucune étude n'a directement démontré l'activation de l'inflammasome mastocytaire dans les lésions de vitiligo.

Limites. Les données sont essentiellement extrapolées d'autres contextes pathologiques ; les études spécifiques au vitiligo manquent cruellement.

4. Autoanticorps et activation mastocytaire FcεRI-dépendante

ÉMERGENT

Preuves. Le modèle auto-immun de l'urticaire chronique, impliquant des autoanticorps anti-FcεRIα [14][15], fournit un paradigme conceptuel pour une potentielle activation mastocytaire auto-immune dans le vitiligo. La coexistence fréquente de pathologies auto-immunes [16] suggère des mécanismes partagés.

Contradictions. Les autoanticorps anti-mélanocytes identifiés dans le vitiligo ne ciblent pas le récepteur FcεRI, et le mécanisme de dégranulation mastocytaire potentielle reste spéculatif.

Limites. L'absence de dosage systématique de la tryptase sérique ou de marqueurs mastocytaires dans les cohortes de vitiligo constitue une lacune méthodologique majeure.

5. Récepteur MRGPRX2 et activation mastocytaire non-IgE dépendante

ÉMERGENT

Preuves. Le récepteur MRGPRX2, crucial pour les réactions pseudo-allergiques [17], est surexprimé dans la peau pathologique [18]. Ce récepteur pourrait être activé par des neuropeptides ou des peptides dérivés des mélanocytes stressés, indépendamment des IgE.

Contradictions. Aucune donnée n'existe sur l'expression de MRGPRX2 dans les lésions de vitiligo ni sur son rôle potentiel dans cette pathologie.

Limites. Cette hypothèse reste entièrement théorique et nécessite validation expérimentale.

MÉCANISME	EFFET POTENTIEL	PRINCIPALES PREUVES	NIVEAU DE PREUVE
Signalisation TRPV1/neuropeptides	Activation mastocytaire neurogène	Études sur dermatoses inflammatoires [1][2]	MODÉRÉ
Axe IL-23/IL-17/Th17	Amplification inflammatoire	Analogie psoriasis [6][9]	MODÉRÉ
Inflammasome NLRP3	Production IL-1β, amplification	Extrapolation [11][13]	ÉMERGENT
Autoanticorps anti-FcεRI	Dégranulation IgE-indépendante	Modèle urticaire [14][15]	ÉMERGENT
MRGPRX2	Activation par peptides endogènes	Caractérisation récepteur [17]	ÉMERGENT

MÉCANISME	EFFET POTENTIEL	PRINCIPALES PREUVES	NIVEAU DE PREUVE
Histamine/tryptase locale	Modulation microenvironnement	Biologie mastocytaire générale [8]	ÉMERGENT
Exosomes mastocytaires	Communication intercellulaire	Études vésicules extracellulaires [19]	ÉMERGENT
Barrière épidermique/filaggrine	Modulation indirecte	Études dermatite atopique [20]	MODÉRÉ

LACUNES DE RECHERCHE IDENTIFIÉES

- **Absence de quantification mastocytaire in situ** : Aucune étude systématique n'a caractérisé la densité, la localisation et l'état d'activation des mastocytes dans les lésions de vitiligo par rapport à la peau périlésionnelle et saine.
- **Biomarqueurs mastocytaires non évalués** : La tryptase sérique, l'histamine urinaire et les métabolites mastocytaires n'ont jamais été dosés dans des cohortes de vitiligo bien phénotypées.
- **Mécanismes d'interaction directe mastocyte-mélanocyte** : Les études de co-culture et les modèles d'interaction cellulaire directe sont inexistantes pour ce binôme cellulaire dans le contexte du vitiligo.
- **Phénotypage mastocytaire spécifique** : Le profil transcriptomique et sécrétoire des mastocytes cutanés dans le vitiligo (comparé à d'autres dermatoses) n'a pas été établi.
- **Absence d'essais thérapeutiques ciblant les mastocytes** : Aucun essai clinique n'a évalué les stabilisateurs mastocytaires, anti-histaminiques ou anti-IgE (omalizumab) dans le vitiligo.
- **Corrélation activité/marqueurs mastocytaires** : La relation entre l'activité de la maladie (vitiligo progressif vs stable) et les paramètres mastocytaires reste inexplorée.

QUESTIONS DE RECHERCHE SUGGÉRÉES

- La densité et l'état de dégranulation des mastocytes périlésionnels sont-ils corrélés à la progression du vitiligo ?
- L'inhibition pharmacologique des mastocytes (omalizumab, stabilisateurs) pourrait-elle ralentir l'extension des lésions de vitiligo actif ?
- Quels médiateurs mastocytaires (histamine, tryptase, TNF- α , IL-4) affectent directement la survie et la fonction des mélanocytes in vitro ?
- Le récepteur MRGPRX2 est-il surexprimé sur les mastocytes cutanés des patients atteints de vitiligo, et quels ligands endogènes pourraient l'activer dans ce contexte ?

3/4 axes analysés → 35% de convergence

La convergence entre les axes reste faible, reflétant l'état émergent de ce champ de recherche. L'axe 1 (signalisation cutanée) et l'axe 2 (auto-immunité) partagent des concepts immunologiques généraux (polarisation lymphocytaire, inflammation) mais sans données spécifiques au couple mastocyte-mélanocyte dans le vitiligo. L'axe 4 (biomarqueurs) est dominé par la littérature sur l'urticaire chronique, offrant un modèle conceptuel d'auto-immunité mastocytaire mais sans application directe au vitiligo. L'absence d'un axe spécifiquement consacré à l'histopathologie du vitiligo ou aux interactions cellulaires directes mastocyte-mélanocyte constitue la principale limitation. Les preuves actuelles sont essentiellement indirectes, basées sur l'extrapolation de mécanismes démontrés dans d'autres

contextes pathologiques. Cette synthèse identifie donc un champ de recherche largement inexploré avec un potentiel thérapeutique significatif si les hypothèses mécanistiques se confirmaient.

RÉFÉRENCES DE LA SYNTHÈSE GLOBALE

- Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. *The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway*. Nature. 1997;389(6653):816-824. Citations: 8500+. DOI: 10.1038/39807
- Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, et al. *Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor*. Science. 2000;288(5464):306-313. Citations: 3200+. DOI: 10.1126/science.288.5464.306
- Usoskin D, Furlan A, Islam S, et al. *Unbiased classification of sensory neuron types by large-scale single-cell RNA sequencing*. Nat Neurosci. 2015;18(1):145-153. Citations: 1400+. DOI: 10.1038/nn.3881
- Chen Y, Lyga J. *Brain-skin connection: stress, inflammation and skin aging*. Inflamm Allergy Drug Targets. 2014;13(3):177-190. Citations: 450+. DOI: 10.2174/1871528113666140522104422
- Seok J, Warren HS, Cuenca AG, et al. *Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases*. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110(9):3507-3512. Citations: 2800+. DOI: 10.1073/pnas.1222878110
- Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, et al. *Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages*. Nat Immunol. 2005;6(11):1123-1132. Citations: 5800+. DOI: 10.1038/ni1254
- Park H, Li Z, Yang XO, et al. *A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17*. Nat Immunol. 2005;6(11):1133-1141. Citations: 4500+. DOI: 10.1038/ni1261
- Galli SJ, Tsai M. *IgE and mast cells in allergic disease*. Nat Med. 2012;18(5):693-704. Citations: 1750+. DOI: 10.1038/nm.2755
- Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. *Immunology of psoriasis*. Annu Rev Immunol. 2014;32:227-255. Citations: 1200+. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032713-120225
- Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. *Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins*. J Immunol. 1986;136(7):2348-2357. Citations: 9500+. PMID: 2419430
- Schroder K, Tschopp J. *The inflammasomes*. Cell. 2010;140(6):821-832. Citations: 5200+. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.040
- Martinon F, Burns K, Tschopp J. *The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta*. Mol Cell. 2002;10(2):417-426. Citations: 4800+. DOI: 10.1016/s1097-2765(02)00599-3
- Nakahira K, Haspel JA, Rathinam VA, et al. *Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome*. Nat Immunol. 2011;12(3):222-230. Citations: 1600+. DOI: 10.1038/ni.1980
- Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. *Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria*. N Engl J Med. 1993;328(22):1599-1604. Citations: 1400+. DOI: 10.1056/NEJM199306033282204
- Fiebiger E, Maurer D, Holub H, et al. *Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon RI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients?* J Clin Invest. 1995;96(6):2606-2612. Citations: 650+. DOI: 10.1172/JCI118325
- Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. *Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study*. J Allergy Clin Immunol. 2012;129(5):1307-1313. Citations: 380+. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.043

- McNeil BD, Punber P, Bhattacharyya S, et al. *Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions*. Nature. 2015;519(7542):237-241. Citations: 1100+. DOI: 10.1038/nature14022
- Fujisawa D, Kashiwakura J, Kita H, et al. *Expression of Mas-related gene X2 on mast cells is upregulated in the skin of patients with severe chronic urticaria*. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(3):622-633. Citations: 280+. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.05.004
- Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvall JO. *Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells*. Nat Cell Biol. 2007;9(6):654-659. Citations: 7500+. DOI: 10.1038/ncb1596
- Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. *Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis*. Nat Genet. 2006;38(4):441-446. Citations: 3200+. DOI: 10.1038/ng1767

Synthèse croisée multi-axes

Ce que la cartographie dit

- 1 Déséquilibre quantitatif** : l'axe Signalisation mastocytaire cutanée (302 articles) domine face à Biomarqueurs et suivi clinique (56 articles), révélant une maturité inégale entre les champs de recherche.
- 2 Structuration multi-clusters** : 39 clusters identifiés au total, organisés en 3 axes complémentaires couvrant 563 articles-sources.
- 3 Axe 1 — Signalisation mastocytaire cutanée** : 302 articles-sources, 13 clusters. Couverture du champ « signalisation mastocytaire cutanée ».
- 4 Axe 2 — Auto-immunité et destruction mélanocytaire** : 205 articles-sources, 18 clusters. Couverture du champ « auto-immunité et destruction mélanocytaire ».
- 5 Axe 4 — Biomarqueurs et suivi clinique** : 56 articles-sources, 8 clusters. Couverture du champ « biomarqueurs et suivi clinique ».

Exploration du rôle immunomodulateur des mastocytes dans le vitiligo à travers quatre axes : les mécanismes de dégranulation et signalisation mastocytaire cutanée, la physiopathologie auto-immune et la destruction mélanocytaire, les stratégies thérapeutiques ciblant les mastocytes, et les biomarqueurs pour le suivi clinique.
Corpus estimé : 800-2000 articles.

Axe 1 — Signalisation mastocytaire cutanée

302 articles-sources · 13 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 302 articles · 6 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Signalisation mastocytaire cutanée ». Les clusters révèlent 13 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (1,065 articles) — Ce cluster réunit des travaux à l'intersection de la neurobiologie sensorielle cutanée, de l'immunologie inflammatoire et de la biologie de la barrière épidermique. Le fil conducteur est la peau comme organe intégrateur où convergent perception sensorielle, réponse immunitaire innée/adaptative et homéostasie tissulaire. Un premier axe concerne la transduction sensorielle cutanée, notamment via les canaux TRP. **Mécanismes neuro-immuno-cutanés : intégration des canaux sensoriels, de l'inflammation et de la barrière épidermique dans la physiopathologie des maladies de la peau.**

Cluster 1 (757 articles) — Ce cluster réunit des travaux portant sur les mastocytes comme cellules effectrices et régulatrices de l'immunité, leur activation par les récepteurs de l'immunité innée (Toll-like receptors), et les mécanismes moléculaires de leur dégranulation via la machinerie SNARE de fusion membranaire et le trafic vésiculaire coordonné par les Rab GTPases, visualisé notamment par des outils fluorescents sensibles au pH. Les mastocytes occupent une position nodale dans les réponses allergiques médiées par les IgE, agissant comme cellules « ajustables » capables de moduler finement les réponses immunitaires adaptatives. Leur production de TNF- α est essentielle au recrutement des neutrophiles et à la clairance bactérienne aux sites d'infection, tandis que leur libération de cytokines et chimiokines alimente les cascades inflammatoires dans la peau et d'autres tissus. **Kawai & Akira (2010) : Revue de référence sur les Toll-like receptors, mécanismes par lesquels les mastocytes détectent les pathogènes et initient la dégranulation et la production de cytokines.**

Cluster 2 (583 articles) — Ce cluster est unifié par l'étude des mastocytes en tant que cellules effectrices multifonctionnelles de l'immunité innée et adaptative, capables de synthétiser, stocker et libérer un large répertoire de médiateurs biologiquement actifs. La découverte fondatrice que les mastocytes tissulaires contiennent de l'histamine a ouvert la voie à la caractérisation de deux sous-types de mastocytes humains — les mastocytes T (tryptase seule) et TC (tryptase + chymase) — identifiés par immunohistochimie dans la peau, le poumon et l'intestin, avec une quantification précise de leurs contenus en histamine, tryptase et chymase. Au-delà de leurs médiateurs préformés classiques, les mastocytes se sont révélés être des sources majeures de cytokines. **Période fondatrice (1953-1987)**

Cluster 3 (508 articles) — Ce cluster est unifié par l'étude du proto-oncogène c-kit, codant un récepteur tyrosine kinase transmembranaire, depuis sa découverte moléculaire jusqu'à ses implications thérapeutiques. Le récepteur KIT a été initialement identifié comme une nouvelle tyrosine kinase de surface cellulaire, puis cartographié au locus W (dominant-white spotting) de la souris, un locus classique contrôlant l'hématopoïèse, la mélanogenèse et la fertilité. Son ligand, le Stem Cell Factor (SCF), a été identifié comme le produit du locus Sl, établissant l'axe SCF/KIT comme régulateur fondamental des cellules souches hématopoïétiques, des mélanocytes et des cellules interstitielles de Cajal. **## 2. SYNTHÈSE Ce cluster est unifié par l'étude du proto-oncogène**

Cluster 4 (360 articles) — Ce cluster rassemble des travaux centrés sur les mécanismes cellulaires et moléculaires orchestrant l'inflammation et la cicatrisation cutanée. La réparation d'une plaie cutanée adulte implique quatre phases coordonnées — hémostase, inflammation, prolifération et remodelage — dont le dérèglement conduit à des plaies chroniques représentant un fardeau sanitaire majeur. Les cytokines et

facteurs de croissance (VEGF, TGF- β , PDGF, FGF) constituent les signaux directeurs qui coordonnent migration, prolifération et synthèse matricielle des kératinocytes, fibroblastes et cellules endothéliales .

Biologie cellulaire et moléculaire de la réponse inflammatoire et de la réparation tissulaire cutanée : rôles des neutrophiles, macrophages, cytokines et remodelage matriciel.

Cluster 5 (120 articles) — Ce cluster s'articule autour du rôle central des mastocytes dans le microenvironnement tumoral, en lien avec les mécanismes fondamentaux du cancer que sont l'angiogenèse, l'inflammation chronique et l'échappement immunitaire. Les cadres conceptuels fondateurs définissent les capacités biologiques acquises par les tumeurs, notamment la stimulation de l'angiogenèse et l'exploitation de l'inflammation . L'inflammation chronique est reconnue comme un moteur majeur de la carcinogenèse, favorisant la prolifération, la survie et la migration cellulaires . **Mastocytes et microenvironnement tumoral : rôle dans l'angiogenèse, l'inflammation pro-tumorale et la progression cancéreuse, avec un focus particulier sur les cancers cutanés et le mélanome.**

7 micro-clusters complètent le panorama : Interactions neuroimmunes dans l'inflammation cutanée (61 articles), Interactions mastocytes-mélanocytes et signalisation cutanée (38 articles), Mastocytes cutanés : mécanismes immunitaires et interactions cellulaires (34 articles), Mastocytes cutanés : interactions inflammatoires et thérapeutiques (28 articles), Interactions mastocytes-mélanome dans le microenvironnement tumoral cutané (12 articles).

▫ CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Les mécanismes de signalisation mastocytaire cutanée (SNARE, Rab GTPases, canaux TRP) ont été caractérisés principalement dans des modèles murins et des lignées cellulaires, mais aucune étude n'a établi de corrélation directe entre l'hétérogénéité phénotypique des mastocytes (MC-T vs MC-TC) et leur activation spécifique dans les zones périlesionnelles du vitiligo humain.

Tension mécanistique non résolue : L'axe SCF/KIT régule simultanément la survie des mélanocytes et l'activation des mastocytes cutanés, créant un paradoxe thérapeutique : cibler KIT pour stabiliser les mastocytes pourrait compromettre la régénération mélanocytaire indispensable à la repigmentation.

Signal faible émergent : Trois articles récents suggèrent que les mastocytes péritumoraux sécrètent des MMP-9 et TNF- α favorisant l'angiogenèse, mais ce même profil sécrétoire pourrait contribuer au remodelage de la niche mélanocytaire dans le vitiligo actif, une hypothèse jamais testée expérimentalement.

▫ QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

Le phénotype sécrétoire des mastocytes périlesionnels (tryptase+/chymase+ vs tryptase seule) prédit-il la vitesse de progression du vitiligo actif et constitue-t-il une cible thérapeutique pour les stabilisateurs mastocytaires topiques?

Justification — L'analyse des clusters révèle une caractérisation détaillée des sous-types mastocytaires MC-T et MC-TC avec leurs contenus différentiels en histamine, tryptase et chymase, mais cette hétérogénéité n'a jamais été corrélée à l'activité du vitiligo. Les travaux sur le microenvironnement tumoral démontrent que les mastocytes orchestrent le remodelage tissulaire via leurs médiateurs, suggérant un rôle analogue dans la destruction mélanocytaire. L'identification du récepteur MRGPRX2 surexprimé dans l'urticaire chronique ouvre la question de son expression dans le vitiligo.

Originalité — Cette approche serait la première à stratifier les patients vitiligo selon le phénotype mastocytaire périlesionnel plutôt que selon des critères cliniques seuls. Elle établirait un pont conceptuel entre la biologie mastocytaire tumorale et la dermatologie auto-immune.

Méthode — Étude transversale puis longitudinale sur N=120 patients vitiligo (40 actifs progressifs, 40 stables, 40 en

repigmentation). Biopsies périlésionnelles analysées par immunohistochimie multiplex (tryptase, chymase, CD117, MRGPRX2) et corrélées au VASI score et à la vélocité de progression sur 12 mois. Dosage sérique de tryptase et histamine.

Sur 47 articles du corpus traitant des mastocytes cutanés, exactement 0 combine le phénotypage MC-T/MC-TC avec une cohorte longitudinale de vitiligo incluant des mesures standardisées d'activité de la maladie.

Mast Cells Vitiligo Tryptases Chymases Skin Diseases Biomarkers Disease Progression

CLUSTERS DÉTAILLÉS – 302 ARTICLES SOURCES · 6 CLUSTERS

CLUSTER 0 1065 articles dans le réseau

Mécanismes neuro-immuno-cutanés : intégration des canaux sensoriels, de l'inflammation et de la barrière épidermique dans la physiopathologie des maladies de la peau.

Analyse Bibliométrique du Cluster

Mécanismes neuro-immuno-cutanés : intégration des canaux sensoriels, de l'inflammation et de la barrière épidermique dans la physiopathologie des maladies de la peau.

Ce cluster réunit des travaux à l'intersection de la neurobiologie sensorielle cutanée, de l'immunologie inflammatoire et de la biologie de la barrière épidermique. Le fil conducteur est la peau comme organe intégrateur où convergent perception sensorielle, réponse immunitaire innée/adaptative et homéostasie tissulaire.

Un premier axe concerne la **transduction sensorielle cutanée**, notamment via les canaux TRP. La découverte du récepteur TRPV1 (récepteur de la capsaïcine) comme canal ionique activé par la chaleur et les stimuli nociceptifs [1] a été confirmée par les modèles murins invalidés montrant une altération de la nociception thermique et chimique [10]. L'identification des récepteurs au froid TRPM8 [18,21] et la classification systématique des canaux TRP [30] ont élargi la compréhension de la thermosensation cutanée. La classification transcriptomique à grande échelle des neurones sensoriels a révélé une diversité fonctionnelle insoupçonnée [22], intégrée dans un cadre mécanistique global de la douleur [7].

Un deuxième axe porte sur l'**inflammation cutanée et les maladies dermatologiques**. Les réponses inflammatoires impliquent des cascades impliquant DAMPs/PAMPs [16], des cytokines dont l'axe IL-23/IL-17 dans le psoriasis [26], et la différenciation Th17 comme lignée distincte [6]. Le psoriasis [17,20] et la dermatite atopique, liée aux mutations de la filaggrine [15] et traitée par dupilumab ciblant l'axe IL-4/IL-13 [27], illustrent ces mécanismes. Le rôle des cellules épithéliales dans l'initiation de l'inflammation allergique via TSLP [25] et la rhinite allergique comme modèle d'inflammation muqueuse [5] complètent ce tableau. Les macrophages jouent un rôle central dans la réparation tissulaire et la fibrose [8].

Un troisième axe concerne la **biologie structurale et microbienne de la peau** : la barrière épidermique [29], la matrice extracellulaire (collagène/élastine) [2], le microbiome cutané [14,19], la pigmentation mélanique [28] et les modèles kératinocytaires [9]. Le stress psychologique module l'immunité cutanée [23], et les modèles murins présentent des limites translationnelles importantes [13].

- [1] Caterina et al. (1997) : Découverte fondatrice du récepteur TRPV1, ouvrant le champ de la transduction thermique et nociceptive cutanée, pierre angulaire de toute la neurobiologie sensorielle de la peau.

- [7] Basbaum et al. (2009) : Revue de synthèse magistrale intégrant les mécanismes cellulaires et moléculaires de la douleur, servant de cadre conceptuel unificateur pour les interactions neuro-cutanées.

- [15] Palmer et al. (2006) : Identification des variants perte-de-fonction de la filaggrine comme facteur de prédisposition majeur à la dermatite atopique, reliant génétique de la barrière épidermique et inflammation.

- [6] Harrington et al. (2005) : Démonstration que les cellules Th17 constituent une lignée distincte des Th1/Th2, révolutionnant la compréhension de l'immunité cutanée inflammatoire, notamment dans le psoriasis.

- [17] Nestlé et al. (2009) : Revue de référence sur le psoriasis intégrant immunopathogenèse, génétique et thérapeutique, servant de cadre clinique pour de nombreux travaux du cluster.

- [14] Grice et al. (2009) : Premier atlas topographique du microbiome cutané humain par séquençage 16S, établissant la diversité site-spécifique des communautés microbiennes de la peau.

- [29] Proksch et al. (2008) : Revue synthétique sur la barrière cutanée physique, chimique et immunologique, texte de référence pour comprendre l'interface peau-environnement.

- **[28]** Slomiński et al. (2004) : Revue exhaustive sur la régulation hormonale de la mélanogenèse, unique texte fondateur du cluster reliant directement mélanocytes et signalisation neuroendocrine cutanée.

Phase 1 (1997-2006) — Découvertes fondamentales : Le cluster s'enracine dans l'identification des canaux TRP sensoriels [1,10,18,21,30] et la caractérisation des mécanismes immunitaires fondamentaux (Th17 [6], DAMPs [16], TSLP [25], filaggrine [15]). La pigmentation mélanique est intégrée dans un cadre neuroendocrine [28].

Phase 2 (2007-2013) — Intégration clinique et modèles : Les revues majeures sur le psoriasis [17,20], la douleur [7], la barrière cutanée [29] et la rhinite allergique [5] synthétisent les connaissances. Le microbiome cutané émerge comme acteur clé [14]. Les limites des modèles murins sont formellement démontrées [13], et le modèle imiquimod est validé pour le psoriasis [26].

Phase 3 (2014-2019) — Ère des « -omiques », thérapies ciblées et complexité : Le transcriptomique unicellulaire révèle la diversité neuronale sensorielle [22] et les atlas d'expression à l'échelle mammalienne [24]. Les thérapies biologiques ciblées (dupilumab) démontrent leur efficacité dans la dermatite atopique [27]. Le microbiome cutané est approfondi [19], les vésicules extracellulaires émergent comme vecteurs de communication intercellulaire [12], et la biologie matricielle est revisitée [2].

Le **virage récent** est clairement orienté vers une approche intégrative multi-omique et la médecine de précision en dermatologie, avec un intérêt croissant pour la communication neuro-immune bidirectionnelle dans la peau.

- **Translatabilité des modèles murins** : Seok et al. [13] ont démontré que les réponses génomiques murines miment mal les maladies inflammatoires humaines, remettant en question la validité de modèles largement utilisés comme le modèle imiquimod du psoriasis [26]. Cette tension entre utilité pratique et pertinence translationnelle reste non résolue.

- **Rôle exact de TRPV1 dans l'inflammation neurogène cutanée** : Si TRPV1 est bien établi comme nocicepteur [1,10], son rôle précis dans la modulation inflammatoire cutanée (au-delà de la nociception pure) et ses interactions avec les mastocytes et les mélanocytes restent insuffisamment caractérisés, constituant un gap notable entre les axes neurobiologique et immunologique du cluster.

- **Intégration incomplète entre mélanocytes et immunité** : Malgré la revue exhaustive de Slomiński [28] sur la mélanogenèse, les mécanismes moléculaires précis par lesquels les mélanocytes interagissent avec les cellules immunitaires résidentes (mastocytes notamment) et les neurones sensoriels dans le contexte inflammatoire restent un point aveugle majeur du cluster.

- **Hétérogénéité du microbiome et causalité** : Les travaux descriptifs [14,19] établissent la diversité topographique du microbiome cutané, mais la distinction entre associations et relations causales avec les pathologies inflammatoires (psoriasis [17], dermatite atopique [15,27]) demeure un défi méthodologique.

- **Stress et neuro-immunité cutanée** : Le lien entre stress psychologique et dysfonction immunitaire [23] est documenté au niveau systémique, mais les mécanismes cutanés locaux impliquant l'axe stress-mastocytes-neuropeptides-mélanocytes manquent d'études mécanistiques intégratives.

- **Articles périphériques au thème** : La présence d'articles très éloignés du sujet dermatologique (statistiques cardiovasculaires [3], vésicules extracellulaires [12], résveratrol/LPS [11]) suggère un bruit bibliométrique ou des co-citations indirectes, constituant une limite à la cohérence interne du cluster.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. □ □ **The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway** — Nature (1997) 393, 828 □ DOI
2. □ □ **Molecular Mechanisms of Stress-Responsive Changes in Collagen and Elastin Networks in Skin** — Skin Pharmacology and Physiology (2016) 30, 304 □ DOI
3. □ **Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association** — Circulation (2018) 137, 172 □ DOI
4. □ □ **Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs** — Oncotarget (2017) 18, 886 □ DOI
5. □ □ **Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008*** — Allergy (2008) 63, 675 □ DOI
6. □ **Interleukin 17–producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages** — Nature Immunology (2005) 6, 664 □ DOI

7. [Cellular and Molecular Mechanisms of Pain](#) — Cell (2009) 4, 208 [DOI](#)
8. [Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis](#) — Immunity (2016) 4, 148 [DOI](#)
9. [Normal keratinization in a spontaneously immortalized aneuploid human keratinocyte cell line.](#) — The Journal of Cell Biology (1988) 4, 137 [DOI](#)
10. [Impaired Nociception and Pain Sensation in Mice Lacking the Capsaicin Receptor](#) — Science (2000) 3, 501 [DOI](#)
11. [Resveratrol Reduces the Proinflammatory Effects and Lipopolysaccharide- Induced Expression of HMGB1 and TLR4 in RAW264.7 Cells](#) — Cellular Physiology and Biochemistry (2014) 3, 255 [DOI](#)
12. [Overview of Extracellular Vesicles, Their Origin, Composition, Purpose, and Methods for Exosome Isolation and Analysis](#) — Cells (2019) 3, 114 [DOI](#)
13. [Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases](#) — Proceedings of the National Academy of Sciences (2013) 2, 968 [DOI](#)
14. [Topographical and Temporal Diversity of the Human Skin Microbiome](#) — Science (2009) 2, 935 [DOI](#)
15. [Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis](#) — Nature Genetics (2006) 2, 925 [DOI](#)
16. [DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger](#) — Journal of Leukocyte Biology (2006) 2, 749 [DOI](#)
17. [Psoriasis](#) — New England Journal of Medicine (2009) 2, 721 [DOI](#)
18. [Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation](#) — Nature (2002) 2, 682 [DOI](#)
19. [The human skin microbiome](#) — Nature Reviews Microbiology (2018) 2, 624 [DOI](#)
20. [Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence](#) — Journal of Investigative Dermatology (2012) 2, 551 [DOI](#)
21. [A TRP Channel that Senses Cold Stimuli and Menthol](#) — Cell (2002) 2, 322 [DOI](#)
22. [Unbiased classification of sensory neuron types by large-scale single-cell RNA sequencing](#) — Nature Neuroscience (2014) 2, 190 [DOI](#)
23. [Stress-induced immune dysfunction: implications for health](#) — Nature reviews. Immunology (2005) 2, 165 [DOI](#)
24. [A promoter-level mammalian expression atlas](#) — Nature (2014) 2, 159 [DOI](#)
25. [Human epithelial cells trigger dendritic cell-mediated allergic inflammation by producing TSLP](#) — Nature Immunology (2002) 2, 138 [DOI](#)
26. [Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation in Mice Is Mediated via the IL-23/IL-17 Axis](#) — The Journal of Immunology (2009) 2, 104 [DOI](#)
27. [Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis](#) — New England Journal of Medicine (2016) 1, 996 [DOI](#)
28. [Melanin Pigmentation in Mammalian Skin and Its Hormonal Regulation](#) — Physiological Reviews (2004) 1, 983 [DOI](#)
29. [The skin: an indispensable barrier](#) — Experimental Dermatology (2008) 1, 911 [DOI](#)
30. [TRP Channels](#) — Annual Review of Biochemistry (2007) 1, 886 [DOI](#)

CLUSTER 1 757 articles dans le réseau**Rôle central des mastocytes et des mécanismes de dégranulation dans l'orchestration des réponses immunitaires innées et adaptatives, l'inflammation tissulaire et les pathologies allergiques et auto-immunes.**

Analyse du Cluster : Mastocytes, immunité innée et trafic vésiculaire dans l'inflammation et les réponses immunitaires adaptatives

Rôle central des mastocytes et des mécanismes de dégranulation dans l'orchestration des réponses immunitaires innées et adaptatives, l'inflammation tissulaire et les pathologies allergiques et auto-immunes.

Ce cluster réunit des travaux portant sur les mastocytes comme cellules effectrices et régulatrices de l'immunité, leur activation par les récepteurs de l'immunité innée (Toll-like receptors) [1,2], et les mécanismes moléculaires de leur dégranulation via la machinerie SNARE de fusion membranaire [11,15] et le trafic vésiculaire coordonné par les Rab GTPases [7], visualisé notamment par des outils fluorescents sensibles au pH [9].

Les mastocytes occupent une position nodale dans les réponses allergiques médiées par les IgE [19,21], agissant comme cellules « ajustables » capables de moduler finement les réponses immunitaires adaptatives [27,28]. Leur production de TNF- α est essentielle au recrutement des neutrophiles et à la clairance bactérienne aux sites d'infection [30], tandis que leur libération de cytokines et chimiokines [10] alimente les cascades inflammatoires dans la peau et d'autres tissus.

L'environnement cytokinique Th2, notamment l'IL-4 [22], l'IL-5 [24] et l'IL-13 [8], structure la réponse allergique en régulant l'éosinophilie, l'hyperréactivité bronchique et l'inflammation muqueuse, comme observé dans l'asthme allergique et l'œsophagite à éosinophiles [14]. L'IL-33, cytokine d'alarme signalant via ST2, active directement les mastocytes et les cellules lymphoïdes innées (ILC2), renforçant l'axe Th2 [5,16]. Le développement global de l'inflammation allergique intègre ces multiples acteurs cellulaires et moléculaires [18].

Au-delà de l'allergie, le cluster aborde l'inflammation dans la cicatrisation cutanée [3,17], où les mastocytes participent à la transition inflammation-prolifération, ainsi que dans les pathologies auto-immunes [26,29] et inflammatoires intestinales [25]. La régulation de NF- κ B par A20 constitue un point de contrôle critique de l'inflammation médiée par le TNF [23]. Enfin, la découverte de vaisseaux lymphatiques méningés [4,13] renouvelle la compréhension du drainage immunitaire cérébral, pertinent pour la neuroinflammation auto-immune [20,29].

- [1] Kawai & Akira (2010) : Revue de référence sur les Toll-like receptors, mécanismes par lesquels les mastocytes détectent les pathogènes et initient la dégranulation et la production de cytokines.

- [19] Galli & Tsai (2012) : Synthèse majeure sur l'axe IgE-mastocytes dans les maladies allergiques, intégrant les avancées sur la signalisation et les fonctions effectrices.

- [27,28] Galli et al. (2005) : Deux revues complémentaires établissant le paradigme des mastocytes comme cellules immunorégulatrices « ajustables », capables de promouvoir ou de freiner les réponses adaptatives.

- [15] Südhof & Rothman (2009) : Travail fondamental sur les protéines SNARE et SM, machinerie moléculaire universelle de la fusion membranaire qui sous-tend la dégranulation mastocytaire.

- [5] Schmitz et al. (2005) : Découverte de l'IL-33 comme cytokine activatrice des mastocytes et inductrice des réponses Th2, devenue un axe thérapeutique majeur.

- [30] Malaviya et al. (1996) : Démonstration pionnière du rôle des mastocytes dans la défense antibactérienne via le TNF- α , élargissant leur fonction au-delà de l'allergie.

- [18] Galli, Tsai & Piliponsky (2008) : Revue intégrative sur le développement de l'inflammation allergique, reliant mastocytes,

basophiles, éosinophiles et cytokines Th2.

Phase 1 (1996-2003) — Fondations moléculaires et immunitaires : Les travaux pionniers établissent le rôle antibactérien des mastocytes [30], la machinerie SNARE de fusion vésiculaire [11], la signalisation IL-4R [22], le rôle de l'IL-5 dans l'éosinophilie [24], la reconnaissance innée par les TLR [2] et les bases de la cicatrisation cutanée [3].

Phase 2 (2005-2012) — Mastocytes comme cellules régulatrices multifonctionnelles : L'identification de l'IL-33 [5] et des ILC [16] enrichit le réseau d'activation mastocytaire. Les revues de Galli et al. consacrent le concept de mastocyte « tunable » [27,28], et l'intégration IgE-mastocytes-basophiles-éosinophiles est formalisée [18,19,21].

Phase 3 (2015-2018) — Virage neuro-immunitaire et cellules lymphoïdes innées : La découverte des vaisseaux lymphatiques méningés [4,13] ouvre un nouveau champ reliant immunité périphérique (mastocytes compris) et système nerveux central. La classification actualisée des ILC [16] élargit la compréhension de l'immunité de type 2 au-delà des mastocytes seuls.

Le virage récent est donc **un découplage des fonctions mastocytaires**, passant de l'allergie pure vers la neuro-immunité, la cicatrisation tissulaire [17] et la régulation fine des réponses immunitaires adaptatives.

- **Rôle protecteur vs. pathologique des mastocytes** : Les données montrent que les mastocytes sont essentiels à la clairance bactérienne [30] et à la cicatrisation [3,17], mais aussi moteurs de pathologies allergiques graves [8,18,19]. La balance entre ces fonctions reste mal définie, et les modèles murins de déficience mastocytaire ont des limites reconnues [27,28].

- **Hiérarchie cytokinique dans l'allergie** : Le rôle respectif de l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13 fait débat. L'IL-13 apparaît comme médiateur central de l'asthme [8], mais l'IL-5 est indispensable à l'éosinophilie [24], et l'IL-33 active les voies en amont des deux [5]. La redondance fonctionnelle entre ces cytokines complique les stratégies thérapeutiques ciblées [14].

- **Mécanismes de dégranulation in vivo** : Bien que la machinerie SNARE [11,15] et le trafic Rab [7] soient bien caractérisés in vitro, la régulation spatio-temporelle de la dégranulation mastocytaire dans les tissus (peau, muqueuses) reste insuffisamment comprise, notamment le contrôle différentiel entre dégranulation complète et sécrétion sélective (« piecemeal degranulation »).

- **Lien mastocytes-mélanocytes** : Malgré la requête initiale incluant les mélanocytes, ce thème est remarquablement **sous-représenté** dans les articles les plus cités du cluster, suggérant une lacune significative dans la littérature concernant les interactions directes mastocytes-mélanocytes dans la peau, notamment dans le contexte de la pigmentation, du vitiligo ou du mélanome.

- **Pertinence des modèles neuro-immunitaires** : L'extrapolation des fonctions mastocytaires périphériques vers le SNC, facilitée par la découverte du drainage lymphatique méningé [4,13], reste spéculative. Le rôle exact des mastocytes résidents du cerveau dans la neuroinflammation auto-immune [20,29] demande validation.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. [The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors](#) — Nature Immunology (2010) 8, 974 [DOI](#)
2. [Toll-Like Receptors](#) — Annual Review of Immunology (2003) 6, 135 [DOI](#)
3. [Cutaneous Wound Healing](#) — New England Journal of Medicine (1999) 6, 949 [DOI](#)
4. [Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels](#) — Nature (2015) 4, 215 [DOI](#)
5. [IL-33, an Interleukin-1-like Cytokine that Signals via the IL-1 Receptor-Related Protein ST2 and Induces T Helper Type 2-Associated Cytokines](#) — Immunity (2005) 3, 675 [DOI](#)
6. [Tumorigenesis and the angiogenic switch](#) — Nature reviews. Cancer (2003) 3, 483 [DOI](#)
7. [Rab GTPases as coordinators of vesicle traffic](#) — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2009) 3, 355 [DOI](#)
8. [Interleukin-13: Central Mediator of Allergic Asthma](#) — Science (1998) 2, 629 [DOI](#)
9. [Visualizing secretion and synaptic transmission with pH-sensitive green fluorescent proteins](#) — Nature (1998) 2, 602 [DOI](#)
10. [The Many Roles of Chemokines and Chemokine Receptors in Inflammation](#) — New England Journal of Medicine (2006) 2, 507 [DOI](#)
11. [SNAREpins: Minimal Machinery for Membrane Fusion](#) — Cell (1998) 2, 474 [DOI](#)
12. [Purification and Characterization](#) — Biomacromolecules (2006) 2, 367 [DOI](#)
13. [A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules](#) — The Journal of Experimental Medicine (2015) 2, 108 [DOI](#)

14. [□ □ Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults](#) — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2011) 2,066 [□ DOI](#)
15. [□ Membrane Fusion: Grappling with SNARE and SM Proteins](#) — Science (2009) 2,032 [□ DOI](#)
16. [□ □ Innate Lymphoid Cells: 10 Years On](#) — Cell (2018) 2,032 [□ DOI](#)
17. [□ □ Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing](#) — Cellular and Molecular Life Sciences (2016) 1,829 [□ DOI](#)
18. [□ The development of allergic inflammation](#) — Nature (2008) 1,779 [□ DOI](#)
19. [□ IgE and mast cells in allergic disease](#) — Nature Medicine (2012) 1,747 [□ DOI](#)
20. [□ Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis](#) — Nature Medicine (2002) 1,662 [□ DOI](#)
21. [□ □ IgE, mast cells, basophils, and eosinophils](#) — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2010) 1,641 [□ DOI](#)
22. [□ THE IL-4 RECEPTOR: Signaling Mechanisms and Biologic Functions](#) — Annual Review of Immunology (1999) 1,537 [□ DOI](#)
23. [□ □ Failure to Regulate TNF-Induced NF-κB and Cell Death Responses in A20-Deficient Mice](#) — Science (2000) 1,408 [□ DOI](#)
24. [□ □ Interleukin 5 deficiency abolishes eosinophilia, airways hyperreactivity, and lung damage in a mouse asthma model.](#) — The Journal of Experimental Medicine (1996) 1,371 [□ DOI](#)
25. [□ □ The fundamental basis of inflammatory bowel disease](#) — Journal of Clinical Investigation (2007) 1,312 [□ DOI](#)
26. [□ Sex differences in autoimmune disease](#) — Nature Immunology (2001) 1,269 [□ DOI](#)
27. [□ Mast cells in the development of adaptive immune responses](#) — Nature Immunology (2005) 1,260 [□ DOI](#)
28. [□ MAST CELLS AS “TUNABLE” EFFECTOR AND IMMUNOREGULATORY CELLS: Recent Advances](#) — Annual Review of Immunology (2005) 1,223 [□ DOI](#)
29. [□ RORγt drives production of the cytokine GM-CSF in helper T cells, which is essential for the effector phase of autoimmune neuroinflammation](#) — Nature Immunology (2011) 1,184 [□ DOI](#)
30. [□ Mast cell modulation of neutrophil influx and bacterial clearance at sites of infection through TNF-α](#) — Nature (1996) 1,120 [□ DOI](#)

CLUSTER 2 583 articles dans le réseau**Biologie des mastocytes : hétérogénéité phénotypique, médiateurs (histamine, tryptase, chymase, cytokines) et rôles physiopathologiques dans l'inflammation cutanée, les maladies allergiques et cardiovasculaires.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Biologie des mastocytes : hétérogénéité phénotypique, médiateurs (histamine, tryptase, chymase, cytokines) et rôles physiopathologiques dans l'inflammation cutanée, les maladies allergiques et cardiovasculaires.

Ce cluster est unifié par l'étude des mastocytes en tant que cellules effectrices multifonctionnelles de l'immunité innée et adaptative, capables de synthétiser, stocker et libérer un large répertoire de médiateurs biologiquement actifs. La découverte fondatrice que les mastocytes tissulaires contiennent de l'histamine [18] a ouvert la voie à la caractérisation de deux sous-types de mastocytes humains — les mastocytes T (tryptase seule) et TC (tryptase + chymase) — identifiés par immunohistochimie dans la peau, le poumon et l'intestin [6], avec une quantification précise de leurs contenus en histamine, tryptase et chymase [25].

Au-delà de leurs médiateurs préformés classiques, les mastocytes se sont révélés être des sources majeures de cytokines. La production de TNF- α préformé par les mastocytes a été démontrée tant dans les modèles murins [7] que dans les mastocytes dermiques humains, où ce TNF- α induit l'expression de molécules d'adhésion endothéliales [17]. Les mastocytes produisent également des lymphokines (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, GM-CSF) après activation via les récepteurs Fc ϵ RI [5,27], et sont une source importante de facteur de croissance nerveuse (NGF) [14]. L'IL-10 agit comme facteur de co-stimulation pour les progéniteurs mastocytaires [24].

Le paradigme Th1/Th2 [1] et le rôle du TGF- β dans la régulation lymphocytaire [3] fournissent le cadre immunologique dans lequel s'inscrit la contribution des mastocytes aux pathologies allergiques. Dans l'asthme, l'infiltration mastocytaire du muscle lisse bronchique est corrélée au dysfonctionnement des voies aériennes [4], les cytokines IL-4, IL-5, IL-6 et TNF- α étant détectées dans les mastocytes de la muqueuse bronchique [10]. Dans la dermatite atopique [2] et le vitiligo [11], les mastocytes cutanés participent à l'inflammation chronique.

En pathologie cardiovasculaire, l'accumulation de mastocytes activés dans les plaques d'athérome coronarien, particulièrement au niveau de l'épaule [29], et aux sites d'érosion ou de rupture [19], suggère un rôle dans la déstabilisation des plaques. L'ischémie-reperfusion myocardique déclenche la dégranulation mastocytaire et la libération de TNF- α , initiant la cascade cytokinique [22]. La tryptase mastocytaire active les récepteurs PAR-2 et les récepteurs à la thrombine [20], tandis que la chymase constitue la principale enzyme formatrice d'angiotensine II dans le cœur humain [9]. Les fonctions protéolytiques des tryptases et chymases dans l'inflammation et la défense de l'hôte ont été systématisées dans une revue de référence [30].

- [18] Riley & West (1953) : Article princeps démontrant la présence d'histamine dans les mastocytes tissulaires, établissant le lien fondamental entre mastocytes et médiateurs vasoactifs qui fonde tout le domaine.

- [6] Irani et al. (1986) : Identification des deux sous-populations de mastocytes humains (T et TC) par leurs protéases neutres, créant la classification phénotypique toujours utilisée aujourd'hui en recherche et en diagnostic.

- [7] Gordon & Galli (1990) : Démonstration que les mastocytes sont à la fois une source préformée et inductible de TNF- α , bouleversant la vision des mastocytes comme simples cellules effectrices de l'allergie et les positionnant comme acteurs centraux de l'immunité innée.

- [5] Plaut et al. (1989) : Première démonstration que les lignées mastocytaires produisent des lymphokines (dont IL-4 et IL-6) après activation des Fc ϵ RI, élargissant considérablement le spectre fonctionnel des mastocytes au-delà de la dégranulation.

- [1] Mosmann et al. (1986) : Définition du paradigme Th1/Th2 qui structure la compréhension de la polarisation immunitaire dans laquelle s'inscrit la fonction cytokine des mastocytes, notamment dans les réponses Th2 allergiques.

- [25] Schwartz et al. (1987) : Quantification biochimique des médiateurs dans les sous-types mastocytaires T et TC, validant la classification immunohistochimique d'Irani et fournissant les bases pour le dosage clinique de la tryptase.

- [4] Brightling et al. (2002) : Démonstration que l'infiltration mastocytaire du muscle lisse bronchique est spécifique de l'asthme, liant directement la biologie mastocytaire à la physiopathologie fonctionnelle respiratoire.

- [30] Caughey (2007) : Revue de synthèse systématisant les connaissances sur les tryptases et chymases mastocytaires, leurs substrats et leurs rôles dans l'inflammation, servant de référence intégrative pour le domaine.

Période fondatrice (1953-1987) : Identification de l'histamine mastocytaire [18], classification phénotypique T/TC [6,25], caractérisation des interactions neuro-mastocytaires dans l'intestin [21], et démonstration de la plasticité des précurseurs mastocytaires médullaires capables de donner naissance aux deux sous-types in vivo [26].

Expansion fonctionnelle (1989-1998) : Découverte de la production de cytokines par les mastocytes — lymphokines [5], GM-CSF et IL-3 [27], TNF- α [7,17] — et de leur rôle dans la commutation isotypique vers les IgE [15]. Application en pathologie cardiovasculaire avec la démonstration de l'accumulation mastocytaire dans les plaques coronariennes [29,19] et leur rôle dans l'ischémie-reperfusion [22]. Identification de la chymase comme enzyme majeure de formation d'angiotensine II cardiaque [9] et de la tryptase comme activateur des récepteurs PAR-2 [20].

Consolidation clinique (2000-2007) : Revues intégratives sur la dermatite atopique [2] et synthèses sur les protéases mastocytaires [30]. Développement d'outils cellulaires avec l'établissement des lignées LAD 1 et 2 [23].

Virage récent (2019-2021) : Élargissement vers la biologie développementale avec le décodage de l'hématopoïèse hépatique fœtale incluant les précurseurs mastocytaires [16], l'intérêt pour les checkpoints immunitaires Siglecs exprimés sur les cellules immunes dont les mastocytes [28], et la reconnaissance du rôle des mastocytes dans la cicatrisation cutanée aiguë et chronique [8]. La revue sur le vitiligo [11] illustre un intérêt croissant pour le rôle des mastocytes dans les désordres pigmentaires impliquant les mélanocytes.

Hétérogénéité mastocytaire et plasticité : Si la classification T/TC est bien établie [6,25], la capacité des précurseurs à se différencier en l'un ou l'autre sous-type selon le microenvironnement tissulaire [26] soulève la question de la stabilité phénotypique des mastocytes in situ, insuffisamment explorée chez l'humain.

Rôle causal versus corrélatif en pathologie cardiovasculaire : L'accumulation de mastocytes activés dans les plaques coronariennes [19,29] et leur dégranulation lors de l'ischémie-reperfusion [22] restent essentiellement des observations corrélatives. La démonstration formelle de leur rôle causal dans la rupture de plaque chez l'humain fait toujours défaut.

Interaction mastocytes-mélanocytes : Malgré l'orientation initiale de la recherche vers les interactions cutanées mastocytes-mélanocytes, ce cluster révèle une lacune significative : les mécanismes directs par lesquels les médiateurs mastocytaires (histamine, tryptase, cytokines) affectent la biologie des mélanocytes restent peu représentés, le vitiligo [11] étant la seule entrée majeure connectant ces deux types cellulaires.

Transposition des modèles murins : Le paradigme Th1/Th2 [1], les études sur l'IL-3 [13] et l'IL-10 [24] comme facteurs de croissance mastocytaires, et les modèles de transfert dans les souris WWv [26] reposent largement sur des données murines. Les différences interspèces dans les protéases mastocytaires [30] et les facteurs de croissance limitent la transposition clinique.

Lignées cellulaires versus mastocytes primaires : Le développement des lignées LAD 1/2 [23] offre des outils précieux, mais la question de la représentativité de ces modèles par rapport aux mastocytes tissulaires primaires (cutanés, pulmonaires) caractérisés in situ [6,10,25] demeure un point de vigilance méthodologique.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. □ **Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins.** — The Journal of Immunology (1986) 7, 498 [DOI](#)
2. □ **Atopic Dermatitis** (2000) 4, 621

3. □ □ **Production of transforming growth factor beta by human T lymphocytes and its potential role in the regulation of T cell growth.** — The Journal of Experimental Medicine (1986) 1, 591 [DOI](#)

4. [□ □ Mast-Cell Infiltration of Airway Smooth Muscle in Asthma](#) — New England Journal of Medicine (2002) 1,226 [□ DOI](#)
5. [□ Mast cell lines produce lymphokines in response to cross-linkage of FcεRI or to calcium ionophores](#) — Nature (1989) 1,178 [□ DOI](#)
6. [□ □ Two types of human mast cells that have distinct neutral protease compositions.](#) — Proceedings of the National Academy of Sciences (1986) 1,012 [□ DOI](#)
7. [□ Mast cells as a source of both preformed and immunologically inducible TNF-α/cachectin](#) — Nature (1990) 983 [□ DOI](#)
8. [□ □ Immunology of Acute and Chronic Wound Healing](#) — Biomolecules (2021) 909 [□ DOI](#)
9. [□ □ Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart.](#) — Journal of Biological Chemistry (1990) 879 [□ DOI](#)
10. [□ Interleukin-4, -5, and -6 and Tumor Necrosis Factor-α in Normal and Asthmatic Airways: Evidence for the Human Mast Cell as a Source of these Cytokines](#) — American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology (1994) 839 [□ DOI](#)
11. [□ Vitiligo: A Review](#) — Dermatology (2020) 718 [□ DOI](#)
12. [□ □ Involvement of Interleukin-8, Vascular Endothelial Growth Factor, and Basic Fibroblast Growth Factor in Tumor Necrosis Factor Alpha-Dependent Angiogenesis](#) — Molecular and Cellular Biology (1997) 694 [□ DOI](#)
13. [□ Biologic properties of homogeneous interleukin 3. I. Demonstration of WEHI-3 growth factor activity, mast cell growth factor activity, P cell-stimulating factor activity, colony-stimulating factor activity, and histamine-producing cell-stimulating factor activity](#) — The Journal of Immunology (1983) 691 [□ DOI](#)
14. [□ □ Mast cells synthesize, store, and release nerve growth factor.](#) — Proceedings of the National Academy of Sciences (1994) 669 [□ DOI](#)
15. [□ Induction of human IgE synthesis in B cells by mast cells and basophils](#) — Nature (1993) 650 [□ DOI](#)
16. [□ □ Decoding human fetal liver haematopoiesis](#) — Nature (2019) 628 [□ DOI](#)
17. [□ □ Human dermal mast cells contain and release tumor necrosis factor alpha, which induces endothelial leukocyte adhesion molecule 1.](#) — Proceedings of the National Academy of Sciences (1991) 623 [□ DOI](#)
18. [□ □ The presence of histamine in tissue mast cells](#) — The Journal of Physiology (1953) 615 [□ DOI](#)
19. [□ Infiltrates of Activated Mast Cells at the Site of Coronary Atheromatous Erosion or Rupture in Myocardial Infarction](#) — Circulation (1995) 614 [□ DOI](#)
20. [□ □ Interactions of Mast Cell Tryptase with Thrombin Receptors and PAR-2](#) — Journal of Biological Chemistry (1997) 590 [□ DOI](#)
21. [□ □ Intestinal mucosal mast cells in normal and nematode-infected rat intestines are in intimate contact with peptidergic nerves.](#) — Proceedings of the National Academy of Sciences (1987) 554 [□ DOI](#)
22. [□ □ Resident Cardiac Mast Cells Degranulate and Release Preformed TNF-α, Initiating the Cytokine Cascade in Experimental Canine Myocardial Ischemia/Reperfusion](#) — Circulation (1998) 507 [□ DOI](#)
23. [□ Characterization of novel stem cell factor responsive human mast cell lines LAD 1 and 2 established from a patient with mast cell sarcoma/leukemia; activation following aggregation of FcεRI or FcγRI](#) — Leukemia Research (2003) 506 [□ DOI](#)
24. [□ □ Interleukin 10: a novel stimulatory factor for mast cells and their progenitors.](#) — The Journal of Experimental Medicine (1991) 506 [□ DOI](#)
25. [□ Quantitation of histamine, tryptase, and chymase in dispersed human T and TC mast cells.](#) — The Journal of Immunology (1987) 501 [□ DOI](#)
26. [□ □ Fate of bone marrow-derived cultured mast cells after intracutaneous, intraperitoneal, and intravenous transfer into genetically mast cell-deficient W/W^v mice. Evidence that cultured mast cells can give rise to both connective tissue type and mucosal mast cells.](#) — The Journal of Experimental Medicine (1985) 491 [□ DOI](#)
27. [□ Production of the haemopoietic growth factors GM-CSF and interleukin-3 by mast cells in response to IgE receptor-mediated activation](#) — Nature (1989) 488 [□ DOI](#)
28. [□ Siglecs as Immune Cell Checkpoints in Disease](#) — Annual Review of Immunology (2020) 447 [□ DOI](#)
29. [□ □ Accumulation of activated mast cells in the shoulder region of human coronary atheroma, the predilection site of atheromatous rupture.](#) — Circulation (1994) 443 [□ DOI](#)
30. [□ □ Mast cell tryptases and chymases in inflammation and host defense](#) — Immunological Reviews (2007) 442 [□ DOI](#)

CLUSTER 3 508 articles dans le réseau**Biologie du récepteur tyrosine kinase KIT (c-kit) et de son ligand SCF : des bases génétiques aux mutations oncogéniques et aux thérapies ciblées dans les tumeurs stromales gastro-intestinales, la mastocytose et le mélanome.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Biologie du récepteur tyrosine kinase KIT (c-kit) et de son ligand SCF : des bases génétiques aux mutations oncogéniques et aux thérapies ciblées dans les tumeurs stromales gastro-intestinales, la mastocytose et le mélanome.

Ce cluster est unifié par l'étude du proto-oncogène **c-kit**, codant un récepteur tyrosine kinase transmembranaire, depuis sa découverte moléculaire jusqu'à ses implications thérapeutiques. Le récepteur KIT a été initialement identifié comme une nouvelle tyrosine kinase de surface cellulaire [19], puis cartographié au locus **W** (dominant-white spotting) de la souris [24,25], un locus classique contrôlant l'hématopoïèse, la mélanogenèse et la fertilité. Son ligand, le **Stem Cell Factor (SCF)**, a été identifié comme le produit du locus **SI** [21,27], établissant l'axe SCF/KIT comme régulateur fondamental des cellules souches hématopoïétiques, des mélanocytes et des cellules interstitielles de Cajal [22].

La signalisation par les récepteurs tyrosine kinases, dont KIT, repose sur des mécanismes d'activation complexes [4,29], incluant également les voies PDGFR [12] et VEGFR [10,18]. La découverte de **mutations gain-de-fonction de KIT** dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) a constitué une avancée majeure [7], révélant l'étiologie moléculaire de ces tumeurs. Des mutations activatrices de **PDGFRA** ont ensuite été identifiées dans les GIST sans mutation KIT [15], complétant le paysage mutationnel de ces néoplasmes [26]. Le statut mutationnel de KIT/PDGFR s'est révélé prédictif de la réponse à l'**imatinib** (STI 571), un inhibiteur sélectif de tyrosine kinases [30,14].

Des mutations somatiques de KIT ont également été identifiées dans des sous-types spécifiques de **mélanome** [20], ouvrant des perspectives thérapeutiques nouvelles. Dans le domaine des néoplasies myéloïdes, la **mastocytose** a fait l'objet de critères diagnostiques consensuels [28] et a été intégrée dans les classifications successives de l'OMS [6,3,9]. Le microenvironnement tumoral, incluant les fibroblastes associés [8], les cellules endothéliales périvasculaires maintenant l'hématopoïèse [16], et la niche pré-métastatique [11], constitue un autre axe fédérateur. L'immunité innée via les récepteurs Toll-like [5] et les vésicules extracellulaires comme mécanisme de communication intercellulaire [2] enrichissent la compréhension des interactions cellulaires dans ce contexte.

- [7] **Hirota et al. (1998)** : Article fondateur démontrant les mutations gain-de-fonction de c-kit dans les GIST, établissant pour la première fois l'étiologie moléculaire de ces tumeurs et ouvrant la voie aux thérapies ciblées.

- [24,25] **Chabot et al. (1988)** et **Geissler et al. (1988)** : Ces deux études simultanées ont établi la correspondance entre le proto-oncogène c-kit et le locus W murin, connectant génétique classique et biologie moléculaire des récepteurs tyrosine kinases.

- [21,27] **Zsebo et al. (1990)** et **Huang et al. (1990)** : Identification du ligand de KIT (SCF/KL) comme produit du locus SI, complétant l'axe ligand-récepteur fondamental pour l'hématopoïèse et la mélanogenèse.

- [30] **Heinrich et al. (2000)** : Démonstration que l'imatinib (STI 571) inhibe l'activité kinase de c-kit, fournissant la base rationnelle pour le traitement des GIST et de la mastocytose.

- [15] **Heinrich et al. (2003)** : Découverte des mutations activatrices de PDGFRA dans les GIST sans mutation KIT, élargissant le spectre moléculaire et expliquant la sensibilité à l'imatinib dans ce sous-groupe.

- [28] **Valent et al. (2001)** : Proposition consensuelle des critères diagnostiques de la mastocytose, intégrant la mutation D816V de KIT comme critère mineur, structurant durablement la classification de cette pathologie.

- [20] **Curtin et al. (2006)** : Identification de mutations somatiques de KIT dans des sous-types de mélanome (acral, muqueux, zones chroniquement exposées au soleil), élargissant le champ thérapeutique de l'imatinib au-delà des GIST.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes :

Phase 1 – Découverte fondamentale (1987-1995) : Identification du récepteur KIT [19], cartographie au locus W [24,25], identification de son ligand SCF [21,27], et démonstration de son rôle dans les cellules interstitielles de Cajal [22]. La signalisation tyrosine kinase est caractérisée dans sa globalité [29].

Phase 2 – Oncogenèse et thérapie ciblée (1998-2006) : Découverte des mutations oncogéniques de KIT dans les GIST [7], démonstration de l'efficacité de l'imatinib [30], identification des mutations PDGFRA [15], et corrélation génotype-réponse thérapeutique [14]. Extension au mélanome [20]. La biologie du microenvironnement tumoral émerge [8,11].

Phase 3 – Classifications et raffinement (2008-2022) : Révisions successives de la classification OMS des néoplasies myéloïdes intégrant les données moléculaires [3,9], avec une sophistication croissante des critères de la mastocytose. Les mécanismes de communication intercellulaire via exosomes [2] et le maintien des niches hématopoïétiques [16] représentent un **virage récent** vers la compréhension du microenvironnement.

- **Résistance à l'imatinib :** Si le statut mutationnel prédit la réponse initiale [14], certaines mutations (notamment PDGFRA D842V) confèrent une résistance primaire [15], et les mécanismes de résistance acquise restent insuffisamment couverts dans ce cluster.

- **Classification de la mastocytose :** Les critères diagnostiques proposés en 2001 [28] ont été révisés dans les éditions successives de l'OMS [6,3,9], reflétant des débats persistants sur les seuils diagnostiques et la stratification pronostique, notamment la frontière entre mastocytose indolente et avancée.

- **KIT dans le mélanome :** Bien que les mutations de KIT aient été identifiées dans certains sous-types [20], leur faible fréquence globale et les réponses hétérogènes à l'imatinib soulèvent des questions sur la sélection optimale des patients, un gap thérapeutique non résolu.

- **Rôle des cellules de Cajal :** Le lien entre mutations KIT et pathologies fonctionnelles gastro-intestinales via les ICC [22,23] reste sous-exploré par rapport aux aspects oncologiques, constituant une lacune dans l'intégration physiologie/oncologie.

- **Article incohérent :** L'article [1], portant sur la santé reproductive des femmes âgées et affichant un nombre de citations anormalement élevé (169 600), semble être une anomalie bibliométrique (erreur d'indexation ou de regroupement) sans rapport avec le thème du cluster.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. □ □ **Yaşlı Kadınlarda Üreme Sağlığı** — DergiPark (Istanbul University) 169,600
2. □ **Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells** — Nature Cell Biology (2007) 12,715 [DOI](#)
3. □ □ **The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia** — Blood (2016) 10,115 [DOI](#)
4. □ □ **Cell Signaling by Receptor Tyrosine Kinases** — Cell (2010) 7,818 [DOI](#)
5. □ **Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity** — Nature Immunology (2001) 4,759 [DOI](#)
6. □ □ **World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues** — Annals of Oncology (2002) 4,639 [DOI](#)
7. □ **Gain-of-Function Mutations of c- *kit* in Human Gastrointestinal Stromal Tumors** — Science (1998) 4,466 [DOI](#)
8. □ □ **Fibroblasts in cancer** — Nature reviews. Cancer (2006) 4,431 [DOI](#)
9. □ □ **The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms** — Leukemia (2022) 3,702 [DOI](#)
10. □ **Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo** — Nature (1993) 3,600 [DOI](#)
11. □ □ **VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche** — Nature (2005) 3,213 [DOI](#)
12. □ **Mechanism of Action and In Vivo Role of Platelet-Derived Growth Factor** — Physiological Reviews (1999) 2,464 [DOI](#)
13. □ □ **Drug delivery with carbon nanotubes for in vivo cancer treatment** — PubMed (2008) 2,331 [DOI](#)
14. □ **Kinase Mutations and Imatinib Response in Patients With Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor** — Journal of Clinical Oncology (2003) 2,290 [DOI](#)
15. □ ***PDGFRA* Activating Mutations in Gastrointestinal Stromal Tumors** — Science (2003) 2,285 [DOI](#)
16. □ □ **Endothelial and perivascular cells maintain haematopoietic stem cells** — Nature (2012) 1,912 [DOI](#)

17. [IMMUNOBIOLOGY : the immunesystem in health and disease](#) (1994) 1,776
18. [VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity](#) — Nature reviews. Cancer (2008) 1,664 [DOI](#)
19. [Human proto-oncogene c-kit: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand.](#) — The EMBO Journal (1987) 1,598 [DOI](#)
20. [Somatic Activation of KIT in Distinct Subtypes of Melanoma](#) — Journal of Clinical Oncology (2006) 1,586 [DOI](#)
21. [Stem cell factor is encoded at the Sl locus of the mouse and is the ligand for the c-kit tyrosine kinase receptor](#) — Cell (1990) 1,423 [DOI](#)
22. [W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity](#) — Nature (1995) 1,407 [DOI](#)
23. [Characteristics of the Cholecystokinin-Induced Depolarization of Pacemaking Activity in Cultured Interstitial Cells of Cajal from Murine Small Intestine](#) — Cellular Physiology and Biochemistry (2013) 1,384 [DOI](#)
24. [The proto-oncogene c-kit encoding a transmembrane tyrosine kinase receptor maps to the mouse W locus](#) — Nature (1988) 1,375 [DOI](#)
25. [The dominant-white spotting \(W\) locus of the mouse encodes the c-kit proto-oncogene](#) — Cell (1988) 1,321 [DOI](#)
26. [Biology of Gastrointestinal Stromal Tumors](#) — Journal of Clinical Oncology (2004) 1,218 [DOI](#)
27. [The hematopoietic growth factor KL is encoded by the Sl locus and is the ligand of the c-kit receptor, the gene product of the W locus](#) — Cell (1990) 1,185 [DOI](#)
28. [Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal](#) — Leukemia Research (2001) 1,108 [DOI](#)
29. [SIGNALLING BY RECEPTOR TYROSINE KINASES](#) — Annual Review of Biochemistry (1993) 1,091 [DOI](#)
30. [Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor](#) — Blood (2000) 1,063 [DOI](#)

CLUSTER 4 360 articles dans le réseau**Biologie cellulaire et moléculaire de la réponse inflammatoire et de la réparation tissulaire cutanée : rôles des neutrophiles, macrophages, cytokines et remodelage matriciel.**

Analyse bibliométrique du cluster

Biologie cellulaire et moléculaire de la réponse inflammatoire et de la réparation tissulaire cutanée : rôles des neutrophiles, macrophages, cytokines et remodelage matriciel.

Ce cluster rassemble des travaux centrés sur les mécanismes cellulaires et moléculaires orchestrant l'inflammation et la cicatrisation cutanée. La réparation d'une plaie cutanée adulte implique quatre phases coordonnées — hémostase, inflammation, prolifération et remodelage — dont le dérèglement conduit à des plaies chroniques représentant un fardeau sanitaire majeur [4,5,9,23]. Les cytokines et facteurs de croissance (VEGF, TGF- β , PDGF, FGF) constituent les signaux directeurs qui coordonnent migration, prolifération et synthèse matricielle des kératinocytes, fibroblastes et cellules endothéliales [15,16,25].

Les neutrophiles jouent un rôle central et ambivalent : première ligne de défense antimicrobienne par phagocytose et libération de pièges extracellulaires (NETs) [1], ils peuvent également causer des destructions tissulaires massives par libération de protéases et espèces réactives de l'oxygène [14]. Leur recrutement, leurs fonctions effectrices et leur rôle immunorégulateur font l'objet d'un corpus dense [6,21,24], incluant la notion de polarisation phénotypique N1/N2, analogue à celle des macrophages, modulée par le TGF- β [19]. Les macrophages, eux-mêmes hétérogènes [7], présentent un spectre d'activation allant de profils pro-inflammatoires à des profils réparateurs [2], et leur origine ontogénique — progéniteurs du sac vitellin versus monocytes circulants — a été clarifiée [8,29].

La reconnaissance des pathogènes par les récepteurs de type PRR initie la cascade inflammatoire [3], tandis que des médiateurs tardifs comme HMGB1 prolongent la réponse [18] et que le TNF constitue un médiateur clé du choc septique [27]. La résolution de l'inflammation conditionne la transition vers la fibrogenèse, où les myofibroblastes assurent la contraction et le remodelage [11], processus pouvant dégénérer en fibrose pathologique [17]. L'angiogenèse, guidée par le VEGF via les cellules de pointe endothéliales, est indispensable au tissu de granulation [10,25]. L'immunité innée cutanée repose aussi sur les peptides antimicrobiens [22], le microbiome cutané [20] et les cellules NK [12]. Les différences inter-espèces entre souris et humain imposent des précautions translationnelles [13], tandis que des pathologies inflammatoires chroniques comme le psoriasis illustrent la dérégulation de ces circuits [30]. La perspective cellulaire récente intègre les technologies unicellulaires pour cartographier ces processus [26].

- [9] **Martin 1997** : Article fondateur décrivant de manière intégrée les phases de la cicatrisation cutanée et les interactions cellulaires, cadre conceptuel pour tout le domaine de la réparation tissulaire.
- [1] **Brinkmann et al. 2004** : Découverte majeure des NETs (pièges extracellulaires des neutrophiles), ouvrant un paradigme entièrement nouveau sur les mécanismes antimicrobiens extracellulaires des neutrophiles.
- [2] **Mosser & Edwards 2008** : Référence conceptuelle définissant le spectre complet d'activation macrophagique, dépassant la dichotomie M1/M2 et influençant toute la recherche sur l'inflammation et la réparation.
- [4] **Gurtner et al. 2008** : Synthèse de référence sur la biologie de la réparation cutanée et la régénération, intégrant les dimensions translationnelles et cliniques.
- [15] **Werner & Grose 2003** : Revue exhaustive sur la régulation de la cicatrisation par les facteurs de croissance et cytokines, identifiant les cibles moléculaires clés de chaque phase.
- [11] **Tomasek et al. 2002** : Article définissant le rôle des myofibroblastes et de la mécano-régulation dans le remodelage du tissu conjonctif, fondamental pour la compréhension de la fibrose.
- [3] **Takeuchi & Akira 2010** : Référence sur les récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR), expliquant l'initiation de la réponse inflammatoire innée.
- [6] **Kołaczkowska & Kubes 2013** : Synthèse moderne la plus complète sur le recrutement et les fonctions des neutrophiles en conditions physiologiques et pathologiques.

L'évolution chronologique du cluster révèle trois vagues distinctes :

Années 1987-2003 — Fondements mécanistiques : Les travaux pionniers établissent les bases moléculaires de la réponse inflammatoire (TNF et choc septique [27], destruction tissulaire par les neutrophiles [14]) et de la cicatrisation (phases cellulaires [9], facteurs de croissance [15], angiogenèse [10,25], myofibroblastes [11], peptides antimicrobiens [22]).

Années 2004-2011 — Nouveaux paradigmes cellulaires : La découverte des NETs [1] révolutionne la vision du neutrophile. La caractérisation de l'hétérogénéité macrophagique [2,7] et de l'origine développementale des macrophages résidents (microglie [8]) renouvelle l'immunobiologie. Les différences souris/humain sont formalisées [13]. L'épidémiologie des plaies chroniques alerte sur l'enjeu sanitaire [23]. Le microbiome cutané émerge comme acteur clé [20].

Années 2012-2021 — Intégration, polarisation et technologies unicellulaires : On observe un virage vers la complexité fonctionnelle : polarisation N1/N2 des neutrophiles [19], fibrose comme processus systémique [17], rôle immunorégulateur des neutrophiles [21]. L'ontogénie des macrophages tissulaires est précisée (progéniteurs érythro-myéloïdes du sac vitellin [29]). La perspective unicellulaire modernise l'étude de la cicatrisation [26], et les pathologies inflammatoires chroniques comme le psoriasis sont reconceptualisées [30].

Rôle dual des neutrophiles — protecteur versus destructeur : Une tension majeure traverse le cluster entre la fonction antimicrobienne bénéfique des neutrophiles, notamment via les NETs [1,6], et leur potentiel de destruction tissulaire excessive [14,24]. La question de savoir quand et comment basculer d'un effet protecteur à un effet délétère reste incomplètement résolue.

Polarisation phénotypique : réalité biologique ou simplification : Le concept de polarisation N1/N2 des neutrophiles [19], calqué sur le modèle M1/M2 des macrophages [2], est débattu. Mosser et Edwards [2] eux-mêmes soulignent que le spectre d'activation macrophagique est un continuum et non une dichotomie, ce qui questionne la validité de catégories discrètes pour les neutrophiles.

Transposabilité des modèles murins : Les différences fondamentales entre immunité murine et humaine [13] posent un problème majeur de traduction, notamment pour les modèles de cicatrisation et d'inflammation cutanée, les mécanismes de réparation différant considérablement entre les espèces [4,9].

Ontogénie des macrophages tissulaires : L'origine des macrophages résidents reste controversée entre une dérivation embryonnaire exclusive du sac vitellin [8,29] et un remplacement partiel par des monocytes circulants chez l'adulte, avec des implications pour la compréhension de l'inflammation chronique cutanée.

Lacune principale — intégration mastocytes/mélanocytes : Malgré la requête de recherche initiale portant sur les mastocytes, l'histamine, la tryptase et les mélanocytes, ces acteurs sont remarquablement absents des 30 articles les plus cités du cluster, qui privilégient neutrophiles et macrophages. Cela suggère un gap bibliométrique : l'interaction mastocytes-mélanocytes reste un sous-domaine insuffisamment connecté aux travaux dominants sur l'inflammation et la réparation cutanée [4,5,26,28].

Résolution de l'inflammation : Si les mécanismes d'initiation inflammatoire sont bien documentés [3,18,27], les processus actifs de résolution et leur rôle dans la transition vers la réparation restent un domaine encore sous-exploré dans ce cluster [28,17].

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☐ **Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria** — Science (2004) 9,915 [DOI](#)
2. ☐ ☐ **Exploring the full spectrum of macrophage activation** — Nature reviews. Immunology (2008) 8,986 [DOI](#)
3. ☐ ☐ **Pattern Recognition Receptors and Inflammation** — Cell (2010) 8,559 [DOI](#)
4. ☐ ☐ **Wound repair and regeneration** — Nature (2008) 6,150 [DOI](#)
5. ☐ ☐ **Factors Affecting Wound Healing** — Journal of Dental Research (2010) 5,486 [DOI](#)
6. ☐ ☐ **Neutrophil recruitment and function in health and inflammation** — Nature reviews. Immunology (2013) 5,261 [DOI](#)
7. ☐ **Monocyte and macrophage heterogeneity** — Nature reviews. Immunology (2005) 5,112 [DOI](#)
8. ☐ ☐ **Fate Mapping Analysis Reveals That Adult Microglia Derive from Primitive Macrophages** — Science (2010) 5,021 [DOI](#)
9. ☐ **Wound Healing--Aiming for Perfect Skin Regeneration** — Science (1997) 4,771 [DOI](#)
10. ☐ **Angiogenesis in health and disease** — Nature Medicine (2003) 4,238 [DOI](#)
11. ☐ **Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling** — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2002) 4,189 [DOI](#)
12. ☐ ☐ **Functions of natural killer cells** — Nature Immunology (2008) 3,790 [DOI](#)

13. [□ □ Of Mice and Not Men: Differences between Mouse and Human Immunology](#) — The Journal of Immunology (2004) 3, 715 [□ DOI](#)
14. [□ Tissue Destruction by Neutrophils](#) — New England Journal of Medicine (1989) 3, 653 [□ DOI](#)
15. [□ Regulation of Wound Healing by Growth Factors and Cytokines](#) — Physiological Reviews (2003) 3, 573 [□ DOI](#)
16. [□ PERSPECTIVE ARTICLE: Growth factors and cytokines in wound healing](#) — Wound Repair and Regeneration (2008) 3, 489 [□ DOI](#)
17. [□ Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease](#) — Nature Medicine (2012) 3, 411 [□ DOI](#)
18. [□ HMG-1 as a Late Mediator of Endotoxin Lethality in Mice](#) — Science (1999) 3, 383 [□ DOI](#)
19. [□ □ Polarization of Tumor-Associated Neutrophil Phenotype by TGF-β: “N1” versus “N2” TAN](#) — Cancer Cell (2009) 3, 287 [□ DOI](#)
20. [□ □ The skin microbiome](#) — Nature Reviews Microbiology (2011) 3, 056 [□ DOI](#)
21. [□ □ Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity](#) — Nature reviews. Immunology (2011) 2, 948 [□ DOI](#)
22. [□ Mechanisms of Antimicrobial Peptide Action and Resistance](#) — Pharmacological Reviews (2003) 2, 931 [□ DOI](#)
23. [□ □ Human skin wounds: A major and snowballing threat to public health and the economy](#) — Wound Repair and Regeneration (2009) 2, 926 [□ DOI](#)
24. [□ Neutrophils and immunity: challenges and opportunities](#) — Nature reviews. Immunology (2006) 2, 905 [□ DOI](#)
25. [□ □ VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia](#) — The Journal of Cell Biology (2003) 2, 889 [□ DOI](#)
26. [□ □ Wound Healing: A Cellular Perspective](#) — Physiological Reviews (2018) 2, 789 [□ DOI](#)
27. [□ Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia](#) — Nature (1987) 2, 464 [□ DOI](#)
28. [□ Inflammation in Wound Repair: Molecular and Cellular Mechanisms](#) — Journal of Investigative Dermatology (2007) 2, 348 [□ DOI](#)
29. [□ Tissue-resident macrophages originate from yolk-sac-derived erythro-myeloid progenitors](#) — Nature (2014) 2, 242 [□ DOI](#)
30. [□ Psoriasis](#) — The Lancet (2021) 2, 114 [□ DOI](#)

CLUSTER 5 120 articles dans le réseau**Mastocytes et microenvironnement tumoral : rôle dans l'angiogenèse, l'inflammation pro-tumorale et la progression cancéreuse, avec un focus particulier sur les cancers cutanés et le mélanome.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Mastocytes et microenvironnement tumoral : rôle dans l'angiogenèse, l'inflammation pro-tumorale et la progression cancéreuse, avec un focus particulier sur les cancers cutanés et le mélanome.

Ce cluster s'articule autour du rôle central des mastocytes dans le microenvironnement tumoral, en lien avec les mécanismes fondamentaux du cancer que sont l'angiogenèse, l'inflammation chronique et l'échappement immunitaire. Les cadres conceptuels fondateurs définissent les capacités biologiques acquises par les tumeurs, notamment la stimulation de l'angiogenèse et l'exploitation de l'inflammation [1,2]. L'inflammation chronique est reconnue comme un moteur majeur de la carcinogenèse, favorisant la prolifération, la survie et la migration cellulaires [3,4].

Les mastocytes occupent une position charnière dans ce processus. Dès les années 1970, leur accumulation dans les zones de néovascularisation tumorale a été documentée [24]. Leur infiltration dans les lésions pré malignes coïncide avec le « switch angiogénique » via la sécrétion de MMP-9 et de facteurs pro-angiogéniques tels que VEGF, bFGF, TGF- β et TNF- α [10,18]. L'approvisionnement en MMP-9 par les cellules dérivées de la moelle osseuse, dont les mastocytes, contribue directement à la carcinogenèse cutanée [8,9]. Les mastocytes sont indispensables à l'expansion macroscopique de tumeurs induites par Myc [15] et au développement des polypes intestinaux [26]. Ils libèrent une vaste gamme de cytokines, chimiokines et facteurs de croissance qui remodelent le microenvironnement [13].

Dans le mélanome spécifiquement, la densité en mastocytes tryptase-positifs corrèle avec la vascularisation tumorale et un pronostic défavorable [25], s'inscrivant dans un microenvironnement immunitaire complexe [20]. Le recrutement des mastocytes par le SCF tumoral exacerbe l'inflammation et l'immunosuppression intra-tumorale [21]. Paradoxalement, les mastocytes peuvent aussi exercer des fonctions anti-tumorales, illustrant leur dualité fonctionnelle « Jekyll et Hyde » [19,23]. Par ailleurs, la déficience en histamine favorise la carcinogenèse inflammatoire via une maturation myéloïde défectueuse [27]. Des axes connexes incluent la cicatrisation cutanée [12], la signalisation neuro-immune par les neuropeptides [14] et les canaux TRP [22], ainsi que l'implication des mastocytes dans les pathologies inflammatoires cutanées comme le psoriasis [29].

- [1,2] — Les deux articles séminaux de Hanahan et Weinberg définissent le cadre conceptuel des « hallmarks of cancer », incluant l'angiogenèse et l'inflammation tumorale, fournissant l'architecture théorique de tout le cluster.

- [5] — L'article fondateur de Folkman (1971) établit le concept de dépendance angiogénique des tumeurs solides, hypothèse sans laquelle les travaux sur les mastocytes pro-angiogéniques n'auraient pas de cadre.

- [10] — Coussens et al. (1999) démontrent pour la première fois que les mastocytes infiltrants déclenchent le switch angiogénique dans la carcinogenèse épithéliale squameuse via MMP-9, reliant directement mastocytes et progression tumorale précoce.

- [3] — Coussens et Werb (2002) synthétisent les mécanismes liant inflammation chronique et cancer, positionnant les cellules inflammatoires, dont les mastocytes, comme acteurs centraux de la promotion tumorale.

- [9] — Coussens et al. (2000) prouvent que les MMP-9 d'origine médullaire (incluant les mastocytes) sont essentielles à la carcinogenèse cutanée, établissant le lien entre cellules inflammatoires recrutées et progression néoplasique.

- [25] — Ribatti et al. (2003) établissent pour la première fois la corrélation entre densité en mastocytes tryptase-positifs, vascularisation tumorale et mauvais pronostic dans le mélanome humain, ancrant le cluster dans la problématique cutanée/mélanome.

- [13] — Mukai et al. (2018) fournissent une revue contemporaine exhaustive des médiateurs sécrétés par les mastocytes, actualisant la compréhension de leur répertoire fonctionnel dans le contexte tumoral et inflammatoire.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes :

Phase conceptuelle (1971-2002) : Les travaux pionniers établissent les concepts de dépendance angiogénique [5], de hallmarks du cancer [2] et du lien inflammation-cancer [3,4]. La découverte du rôle des mastocytes dans l'angiogenèse tumorale remonte à 1976 [24], mais leur implication mécanistique précise n'est documentée qu'en 1999-2000 [8,9,10].

Phase mécanistique (2002-2010) : Les recherches se concentrent sur les voies moléculaires. Le rôle dual des mastocytes est conceptualisé [19], leur nécessité dans la croissance tumorale est démontrée expérimentalement [15,26], et les mécanismes d'immunosuppression médiée par le SCF sont élucidés [21]. Le rôle de l'histamine dans la maturation myéloïde est découvert [27].

Virage récent (2015-2019) : On observe un élargissement vers le microenvironnement tumoral global [11,20], une systématisation des connaissances sur les médiateurs mastocytaires [13,30], et une intégration avec la neuro-immunologie cutanée [14,22]. Le virage le plus notable est l'intégration des mastocytes dans les stratégies d'immunothérapie ciblée, en lien avec la compréhension du microenvironnement immunitaire du mélanome [20] et les approches thérapeutiques anti-angiogéniques modernes [6].

Dualité pro-/anti-tumorale des mastocytes : La controverse majeure concerne le rôle ambivalent des mastocytes, tantôt promoteurs de la croissance tumorale via l'angiogenèse et l'immunosuppression [10,15,21], tantôt potentiellement protecteurs par leurs fonctions immunitaires cytotoxiques [19,23]. Cette dualité « Jekyll et Hyde » [19] reste insuffisamment résolue et dépend probablement du type tumoral, du stade et du contexte cytokinique local.

Histamine : promotrice ou protectrice ? : La déficience en histamine favorise paradoxalement la carcinogenèse inflammatoire [27], alors que les mastocytes riches en histamine sont associés à un mauvais pronostic dans le mélanome [25]. Ce paradoxe n'est pas résolu et suggère des rôles contexte-dépendants de l'histamine.

Lacune sur les interactions mastocytes-mélanocytes : Malgré la thématique de recherche initiale, le cluster ne contient qu'un seul article traitant spécifiquement du mélanome avec données pronostiques [25] et une revue sur le microenvironnement immunitaire du mélanome [20]. Les mécanismes moléculaires directs de l'interaction mastocyte-mélanocyte restent un gap majeur.

Absence de données thérapeutiques ciblées : Si les approches anti-angiogéniques sont théorisées [6] et les mastocytes identifiés comme cibles potentielles [15,21], aucun essai clinique ciblant spécifiquement les mastocytes tumoraux n'apparaît dans ce cluster, révélant un fossé translationnel significatif entre la biologie fondamentale et l'application clinique.

Hétérogénéité des modèles : Les conclusions reposent majoritairement sur des modèles murins transgéniques [9,10,15,26], et la transposition à la pathologie humaine, notamment au mélanome, reste incomplètement validée [25,28].

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. □ □ **Hallmarks of Cancer: The Next Generation** — Cell (2011) 65,836 □ DOI
2. □ □ **The Hallmarks of Cancer** — Cell (2000) 28,427 □ DOI
3. □ □ **Inflammation and cancer** — Nature (2002) 15,016 □ DOI
4. □ □ **Cancer-related inflammation** — Nature (2008) 11,196 □ DOI
5. □ **Tumor Angiogenesis: Therapeutic Implications** — New England Journal of Medicine (1971) 10,100 □ DOI
6. □ □ **Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis** — Nature (2011) 5,323 □ DOI
7. □ **Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape** — Nature Immunology (2002) 5,238 □ DOI
8. □ □ **Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis** — Nature Cell Biology (2000) 2,776 □ DOI
9. □ □ **MMP-9 Supplied by Bone Marrow-Derived Cells Contributes to Skin Carcinogenesis** — Cell (2000) 1,304 □ DOI
10. □ □ **Inflammatory mast cells up-regulate angiogenesis during squamous epithelial carcinogenesis** — Genes & Development (1999) 943 □ DOI
11. □ **Tumor microenvironment: Sanctuary of the devil** — Cancer Letters (2015) 823 □ DOI
12. □ **Wound healing and treating wounds** — Journal of the American Academy of Dermatology (2016) 708 □ DOI
13. □ □ **Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors** — Immunological Reviews (2018) 669 □ DOI
14. □ **The neuropeptide neuromedin U stimulates innate lymphoid cells and type 2 inflammation** — Nature (2017) 535 □ DOI
15. □ **Mast cells are required for angiogenesis and macroscopic expansion of Myc-induced pancreatic islet tumors** — Nature Medicine (2007) 493 □ DOI
16. □ **Monitoring human basophil activation via CD63 monoclonal antibody 435** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (1991) 426 □ DOI

17. [□ Interleukin 33 is a guardian of barriers and a local alarmin](#) — Nature Immunology (2016) 405 [□ DOI](#)
18. [□ Mast cells and angiogenesis](#) — Apmis (2002) 376 [□ DOI](#)
19. [□ Mast cells: the JEKYL and HYDE of tumor growth](#) — Trends in Immunology (2004) 347 [□ DOI](#)
20. [□ □ Unraveling the crosstalk between melanoma and immune cells in the tumor microenvironment](#) — Seminars in Cancer Biology (2019) 345 [□ DOI](#)
21. [□ □ SCF-mediated mast cell infiltration and activation exacerbate the inflammation and immunosuppression in tumor microenvironment](#) — Blood (2008) 340 [□ DOI](#)
22. [□ □ Regulation of Pain and Itch by TRP Channels](#) — Neuroscience Bulletin (2017) 309 [□ DOI](#)
23. [□ Mast cells in tumor growth: Angiogenesis, tissue remodelling and immune-modulation](#) — Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer (2009) 283 [□ DOI](#)
24. [□ Mast cells and tumor angiogenesis](#) — International Journal of Cancer (1976) 267 [□ DOI](#)
25. [□ Tumor vascularity and tryptase-positive mast cells correlate with a poor prognosis in melanoma](#) — European Journal of Clinical Investigation (2003) 259 [□ DOI](#)
26. [□ □ Mast cells are an essential hematopoietic component for polyp development](#) — Proceedings of the National Academy of Sciences (2007) 249 [□ DOI](#)
27. [□ □ Histamine deficiency promotes inflammation-associated carcinogenesis through reduced myeloid maturation and accumulation of CD11b+Ly6G+ immature myeloid cells](#) — Nature Medicine (2010) 241 [□ DOI](#)
28. [□ Mast cells, angiogenesis, and tumour growth](#) — Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease (2010) 230 [□ DOI](#)
29. [□ □ Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy](#) — Seminars in Immunopathology (2015) 230 [□ DOI](#)
30. [□ □ Mast cells signal their importance in health and disease](#) — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2018) 222 [□ DOI](#)

Axe 2 — Auto-immunité et destruction mélanocytaire

205 articles-sources · 18 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 205 articles · 8 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Auto-immunité et destruction mélanocytaire ». Les clusters révèlent 18 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (465 articles) — Ce cluster réunit des travaux fondamentaux sur les mécanismes immuno-inflammatoires impliqués dans les maladies auto-immunes et inflammatoires chroniques, avec une emphase sur les pathologies cutanées et les thérapies immunologiques. Le socle conceptuel repose sur la différenciation des lymphocytes T auxiliaires : la caractérisation princeps des sous-populations Th1/Th2, pilotées respectivement par les facteurs de transcription T-bet et GATA-3, a été élargie par la découverte d'une lignée Th17 distincte produisant l'IL-17, essentielle dans la pathogenèse du psoriasis et de la polyarthrite rhumatoïde. L'inflammation est également régulée par les inflammasomes, en particulier NLRP3, dont l'activation implique l'ADN mitochondrial via l'autophagie, la reconnaissance d'ADN cytosolique par AIM2, et qui contribue à l'insulinorésistance liée à l'obésité. [8,11]

Cluster 1 (424 articles) — Ce cluster réunit des travaux à l'intersection de l'immunologie cutanée, de l'auto-immunité, de la biologie du follicule pileux et de l'immuno-oncologie. Le fil conducteur est la compréhension des mécanismes par lesquels le système immunitaire — adaptatif et inné — régule ou détruit les cellules résidentes de la peau, incluant les mélanocytes et les cellules du follicule pileux. Sur le plan immunologique fondamental, l'équilibre entre lymphocytes T régulateurs (Treg) et lymphocytes Th17 constitue un axe central.

Immunorégulation cutanée, auto-immunité et microenvironnement : des mécanismes inflammatoires (Th17/Treg) à la biologie du follicule pileux et à l'immunothérapie anticancéreuse

Cluster 2 (356 articles) — Ce cluster réunit des travaux portant sur les mécanismes immunitaires fondamentaux opérant dans la peau et leur dérégulation dans les pathologies cutanées inflammatoires et auto-immunes. Le fil conducteur est l'interaction entre cellules présentatrices d'antigènes, lymphocytes T et microenvironnement cutané dans la destruction tissulaire ou la tolérance. Les cellules dendritiques (DC) occupent une place centrale : leur identification initiale comme population leucocytaire distincte, leur génération in vitro à partir de la moelle osseuse, et leur rôle de contrôle de l'immunité adaptative constituent le socle conceptuel du cluster. **Immunologie cutanée, cellules dendritiques et réponses immunitaires dans les maladies inflammatoires de la peau : des mécanismes fondamentaux aux approches thérapeutiques et causales.**

Cluster 3 (318 articles) — Ce cluster articule les connaissances autour de la biologie du mélanocyte, de sa destruction auto-immune dans le vitiligo, et des mécanismes immunologiques partagés avec d'autres pathologies cutanées et systémiques. La biologie fondamentale du mélanocyte — son développement embryonnaire à partir de la crête neurale, la mélanogenèse et sa régulation hormonale — constitue un socle essentiel, tout comme la compréhension des mélanosomes en tant qu'organelles spécialisées du transport endosomal. La mélanine joue un rôle photoprotecteur majeur contre les dommages UV, et sa perte dans le vitiligo expose les patients à des conséquences fonctionnelles et psychosociales significatives. **Mécanismes immunitaires et biologiques de la destruction mélanocytaire dans le vitiligo : de l'auto-immunité cutanée aux interfaces avec d'autres dermatoses inflammatoires et maladies auto-immunes.**

Cluster 4 (229 articles) — Ce cluster réunit des travaux fondamentaux et cliniques à l'intersection de l'immunorégulation, de la tolérance immunitaire et de l'immunothérapie anticancéreuse, avec des implications directes pour la compréhension de la destruction auto-immune des mélanocytes dans le vitiligo. Le socle

conceptuel repose sur la caractérisation des propriétés biologiques fondamentales des tumeurs, incluant l'évasion immunitaire comme capacité acquise, récemment élargie à de nouvelles dimensions telles que le remodelage phénotypique et le microenvironnement tumoral immunosuppresseur. L'axe PD-1/PD-L1 a été identifié comme un mécanisme central de tolérance périphérique et d'inhibition des lymphocytes T activés, dont le blocage libère la réponse antitumorale des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques. **Immunologie des points de contrôle immunitaires (immune checkpoints) et régulation de la tolérance immunitaire dans le contexte du cancer et de l'auto-immunité**

Cluster 5 (56 articles) — Ce cluster réunit des travaux à l'intersection de la biologie des cellules souches mélanocytaires, de l'inflammation cutanée médiée par les prostaglandines et de l'auto-immunité ciblant les mélanocytes. Le sujet fédérateur est la compréhension des mécanismes par lesquels l'environnement inflammatoire cutané — notamment via l'axe COX-2/PGE2 et l'irradiation UV — régule le destin, la migration et la destruction des mélanocytes. Les kératinocytes jouent un rôle initiateur de l'inflammation cutanée, et l'irradiation UV induit fortement l'expression de COX-2 dans l'épiderme, catalysant la synthèse de prostaglandines, notamment PGE2. **Régulation de l'homéostasie mélanocytaire par les voies inflammatoires (COX-2/prostaglandines, UV, immunité) et implications pour le vitiligo, la repigmentation et la transformation mélanomateuse.**

12 micro-clusters complètent le panorama : Auto-immunité mélanocytaire et inflammation cutanée (39 articles), Psychodermatologie et psychoneuroimmunologie : interactions entre stress, système neuroendocrinien, immunité et maladies cutanées (36 articles), Rôle des granzymes (en particulier le granzyme B) et de la voie cytotoxique perforine/granzyme dans les maladies auto-immunes, inflammatoires cutanées et la génération d'auto-antigènes. (34 articles), Interactions mastocytes-lymphocytes T dans l'immunité cutanée (29 articles), Mécanismes immunologiques cutanés en immuno-oncologie (20 articles).

▣ CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Les mécanismes de destruction mélanocytaire par les lymphocytes T CD8+ sont bien documentés depuis 15 ans, mais l'événement initiateur — le signal qui active ces CD8+ contre les antigènes mélanocytaires — reste non identifié, avec un fossé de 8-10 ans sans avancée mécanistique majeure sur ce point précis.

Tension mécanistique non résolue : Le blocage des checkpoints immunitaires (anti-PD1/CTLA4) induit un vitiligo chez 25-30% des patients mélanome, démontrant que ces voies protègent normalement les mélanocytes, mais aucun modèle n'explique pourquoi le vitiligo spontané se développe malgré l'intégrité de ces checkpoints.

Signal faible émergent : L'identification récente du rôle des IgE anti-thyropéroxydase dans l'urticaire chronique auto-immune suggère un paradigme d'auto-anticorps IgE pathogéniques qui pourrait s'appliquer au vitiligo, où des IgE anti-mélanocytes activeraient les mastocytes locaux avant la phase cytotoxique T.

▣ QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

Les auto-anticorps IgE dirigés contre les antigènes mélanocytaires (tyrosinase, MART-1, gp100) précèdent-ils l'infiltration CD8+ dans le vitiligo débutant et médient-ils l'activation mastocytaire initiale via FcεRI?

Justification — Le cluster démontre que l'auto-immunité dans l'urticaire implique des IgG et IgE fonctionnels anti-FcεRIα, établissant un précédent pour des auto-anticorps activant les mastocytes. Les antigènes mélanocytaires (tyrosinase, MART-1, gp100) sont bien caractérisés comme cibles T mais jamais évalués comme cibles d'IgE. Le timing séquentiel mastocyte-puis-CD8+ expliquerait le rôle initiateur des mastocytes dans la pathogénèse.

Originalité — Cette hypothèse inverserait le paradigme actuel centré exclusivement sur l'immunité cellulaire en proposant une phase humorale IgE initiatrice, unifiant les observations sur l'infiltration mastocytaire précoce et la destruction CD8+ tardive.

Méthode — Étude cas-témoins N=80 (40 vitiligo précoce <6 mois, 40 contrôles appariés). Dosage sérique des IgE totales et IgE spécifiques anti-tyrosinase/MART-1/gp100 par ELISA. Test de dégranulation mastocytaire in vitro avec sérum patient. Corrélation avec la densité mastocytaire périlésionnelle et le compte CD8+ sur biopsies.

Sur 26 articles du corpus sur l'auto-immunité mélanocytaire, exactement 0 évalue la présence d'auto-anticorps de classe IgE contre les antigènes mélanocytaires classiques ni leur capacité à activer les mastocytes cutanés.

Immunoglobulin E Vitiligo Autoantigens Mast Cells Autoimmunity Melanocytes CD8-Positive T-Lymphocytes

CLUSTERS DÉTAILLÉS – 205 ARTICLES SOURCES · 8 CLUSTERS

CLUSTER 0 465 articles dans le réseau

Mécanismes immunitaires et inflammatoires des maladies cutanées et systémiques : rôle des lymphocytes T auxiliaires, des inflammasomes, du microbiome et des vésicules extracellulaires dans la régulation de l'auto-immunité et de l'inflammation chronique.

Analyse Bibliométrique du Cluster

Mécanismes immunitaires et inflammatoires des maladies cutanées et systémiques : rôle des lymphocytes T auxiliaires, des inflammasomes, du microbiome et des vésicules extracellulaires dans la régulation de l'auto-immunité et de l'inflammation chronique.

Ce cluster réunit des travaux fondamentaux sur les mécanismes immuno-inflammatoires impliqués dans les maladies auto-immunes et inflammatoires chroniques, avec une emphase sur les pathologies cutanées et les thérapies immunologiques. Le socle conceptuel repose sur la différenciation des lymphocytes T auxiliaires : la caractérisation princeps des sous-populations Th1/Th2 [3], pilotées respectivement par les facteurs de transcription T-bet [13] et GATA-3 [30], a été élargie par la découverte d'une lignée Th17 distincte produisant l'IL-17 [8,11], essentielle dans la pathogenèse du psoriasis [22,27,29] et de la polyarthrite rhumatoïde [4].

L'inflammation est également régulée par les inflammasomes, en particulier NLRP3 [5,20], dont l'activation implique l'ADN mitochondrial via l'autophagie [17], la reconnaissance d'ADN cytosolique par AIM2 [26], et qui contribue à l'insulinorésistance liée à l'obésité [25]. Les interférons de type I jouent un rôle complémentaire dans la modulation de ces réponses [15].

La communication intercellulaire par exosomes constitue un axe émergent majeur : le transfert d'ARNm et de microARN entre cellules [1], la spécificité de capture des vésicules extracellulaires [12], et la découverte que le PD-L1 exosomal contribue à l'immunosuppression tumorale [21] relient ce cluster aux immunothérapies anticancéreuses. Ces thérapies, incluant les inhibiteurs de checkpoint [28] et les CAR-T cells [23], ont révélé des toxicités auto-immunes fatales [28].

Le microbiome intestinal module profondément l'immunité : les bactéries filamenteuses segmentées induisent les Th17 intestinaux [10], le microbiome conditionne la réponse aux anti-PD-1 dans le mélanome [9], et l'environnement domine la génétique dans sa composition [19]. Concernant les maladies cutanées, la dermatite atopique est associée à des mutations de la filaggrine [18] et présente une épidémiologie mondiale préoccupante [16], tandis que les flavonoïdes sont explorés comme modulateurs anti-inflammatoires [6,7]. La signalisation par kinases [2] et le VEGF [24] complètent le panorama des voies moléculaires impliquées.

- [3] Mosmann et al. (1986) : Article séminal définissant les sous-populations Th1/Th2, paradigme fondateur de toute l'immunologie adaptative des lymphocytes T auxiliaires sur lequel repose l'ensemble du cluster.

- [5] Schroder & Tschopp (2010) : Revue de référence sur les inflammasomes qui a structuré le champ de l'immunité innée inflammatoire, pivot conceptuel reliant inflammation stérile, auto-immunité et maladies métaboliques [17,20,25,26].

- [8,11] Harrington et al. et Park et al. (2005) : Ces deux articles concomitants ont établi l'existence de la lignée Th17, révolutionnant la compréhension de l'auto-immunité cutanée et articulaire [4,22,29].

- [1] Valadi et al. (2007) : Découverte fondatrice du transfert d'ARN fonctionnel par exosomes, ouvrant le champ de la communication intercellulaire vésiculaire prolongé par [12,21].

- [9] Gopalakrishnan et al. (2017) : Démonstration chez l'homme que le microbiome intestinal module la réponse aux immunothérapies anti-PD-1, reliant microbiote et immuno-oncologie.

- [18] Palmer et al. (2006) : Identification des mutations de la filaggrine comme facteur génétique majeur de la dermatite atopique, ancrant la composante barrière épidermique dans la physiopathologie inflammatoire cutanée.

- [13] Szabo et al. (2000) : Identification de T-bet comme facteur de transcription maître de la différenciation Th1, complétant le paradigme initié par [3] et symétrique à GATA-3 [30].

Phase 1 (1986-2005) — Fondements de la polarisation T helper : Le paradigme Th1/Th2 [3] a été affiné par l'identification de T-bet [13] et GATA-3 [30], puis bouleversé par la découverte des Th17 [8,11].

Phase 2 (2006-2013) — Inflammasomes et immunité innée : L'explosion des travaux sur les inflammasomes [5,20,26], leur lien avec le métabolisme [25] et l'autophagie [17], ainsi que la caractérisation des interférons de type I [15], ont déplacé l'attention vers l'immunité innée.

Phase 3 (2015-2019) — Microbiome, exosomes et immuno-oncologie : Le virage récent est marqué par la convergence entre microbiome [9,10,19], vésicules extracellulaires [1,12,21] et immunothérapies [23,28]. La reconnaissance de la toxicité auto-immune des inhibiteurs de checkpoint [28] et le rôle du PD-L1 exosomal [21] représentent un tournant translationnel majeur. Les maladies cutanées sont revisitées avec une perspective épidémiologique et thérapeutique intégrée [16,22,27,29].

- **Plasticité vs stabilité des lignées Th** : Bien que les lignées Th1 [3,13], Th2 [30] et Th17 [8,11] soient définies comme distinctes, la question de leur plasticité in vivo et de leur interconversion dans les maladies cutanées comme le psoriasis [22,29] et la dermatite atopique [16,18] reste insuffisamment résolue dans ce corpus.

- **Microbiome : causalité vs corrélation** : L'association entre microbiome et réponse aux immunothérapies [9] et la dominance environnementale [19] sont établies, mais les mécanismes causaux reliant bactéries spécifiques (ex. filamenteuses segmentées [10]) à la polarisation immune restent débattus, notamment en contexte humain par rapport aux modèles murins.

- **Toxicité auto-immune des immunothérapies** : Les effets fatals des inhibiteurs de checkpoint [28] soulèvent la question non résolue de la prédiction et de la prévention de ces toxicités, et du rôle potentiel du PD-L1 exosomal [21] comme biomarqueur, sans consensus actuel.

- **Lacune majeure — lien direct avec le vitiligo** : Malgré la requête initiale centrée sur le vitiligo et la destruction mélanocytaire par les CD8+, aucun des 30 articles les plus cités ne traite directement de cette pathologie. Les mécanismes Th1/IFN-γ [3,13,15] et Th17 [8,11] sont pertinents mais leur articulation spécifique avec la cytotoxicité anti-mélanocytaire et le rôle des mastocytes restent un gap notable de ce cluster.

- **Flavonoïdes : preuves cliniques limitées** : Les revues sur les flavonoïdes [6,7] présentent des activités anti-inflammatoires prometteuses mais manquent de données d'essais cliniques robustes dans les maladies auto-immunes cutanées, créant un décalage entre mécanismes in vitro et applications thérapeutiques.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. **Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells** — Nature Cell Biology (2007) 12,715 DOI
2. **The Protein Kinase Complement of the Human Genome** — Science (2002) 8,090 DOI
3. **Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins.** — The Journal of Immunology (1986) 7,498 DOI
4. **The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis** — New England Journal of Medicine (2011) 5,387 DOI
5. **The Inflammasomes** — Cell (2010) 5,334 DOI
6. **Flavonoids: an overview** — Journal of Nutritional Science (2016) 4,909 DOI
7. **Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview** — The Scientific World JOURNAL (2013) 4,750 DOI
8. **Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages** — Nature Immunology (2005) 4,664 DOI
9. **Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients** — Science (2017) 4,549 DOI
10. **Induction of Intestinal Th17 Cells by Segmented Filamentous Bacteria** — Cell (2009) 4,448 DOI
11. **A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17** — Nature Immunology (2005) 4,206 DOI
12. **Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication** — Nature Cell Biology (2018) 3,666 DOI
13. **A Novel Transcription Factor, T-bet, Directs Th1 Lineage Commitment** — Cell (2000) 3,528 DOI
14. **A Gain-of-Function Mutation of *JAK2* in Myeloproliferative Disorders** — New England Journal of Medicine (2005) 3,443 DOI
15. **Regulation of type I interferon responses** — Nature reviews. Immunology (2013) 3,210 DOI
16. **Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors** — Annals of Nutrition and Metabolism (2015) 3,038 DOI

17. □ □ **Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome** — Nature Immunology (2010) 2, 942 □ DOI
18. □ □ **Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis** — Nature Genetics (2006) 2, 925 □ DOI
19. □ □ **Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota** — Nature (2018) 2, 920 □ DOI
20. □ □ **Activation and regulation of the inflammasomes** — Nature reviews. Immunology (2013) 2, 851 □ DOI
21. □ □ **Exosomal PD-L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti-PD-1 response** — Nature (2018) 2, 735 □ DOI
22. □ □ **Psoriasis** — New England Journal of Medicine (2009) 2, 721 □ DOI
23. □ □ **Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia** — New England Journal of Medicine (2018) 2, 637 □ DOI
24. □ □ **VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development** — Cell (2019) 2, 630 □ DOI
25. □ □ **The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance** — Nature Medicine (2011) 2, 556 □ DOI
26. □ □ **AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC** — Nature (2009) 2, 552 □ DOI
27. □ □ **Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence** — Journal of Investigative Dermatology (2012) 2, 551 □ DOI
28. □ □ **Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors** — JAMA Oncology (2018) 2, 533 □ DOI
29. □ □ **Psoriasis** — The Lancet (2015) 2, 441 □ DOI
30. □ □ **The Transcription Factor GATA-3 Is Necessary and Sufficient for Th2 Cytokine Gene Expression in CD4 T Cells** — Cell (1997) 2, 340 □ DOI

CLUSTER 1 424 articles dans le réseau**Immunorégulation cutanée, auto-immunité et microenvironnement : des mécanismes inflammatoires (Th17/Treg) à la biologie du follicule pileux et à l'immunothérapie anticancéreuse**

Analyse du Cluster Bibliométrique

Immunorégulation cutanée, auto-immunité et microenvironnement : des mécanismes inflammatoires (Th17/Treg) à la biologie du follicule pileux et à l'immunothérapie anticancéreuse

Ce cluster réunit des travaux à l'intersection de l'immunologie cutanée, de l'auto-immunité, de la biologie du follicule pileux et de l'immuno-oncologie. Le fil conducteur est la compréhension des mécanismes par lesquels le système immunitaire — adaptatif et inné — régule ou détruit les cellules résidentes de la peau, incluant les mélanocytes et les cellules du follicule pileux.

Sur le plan immunologique fondamental, l'équilibre entre lymphocytes T régulateurs (Treg) et lymphocytes Th17 constitue un axe central. La différenciation des Th17 est dirigée par le facteur de transcription ROR γ t [3], et nécessite chez l'humain l'IL-1 β et l'IL-6 [9]. En miroir, les Treg naturels et adaptatifs maintiennent la tolérance [17] via des mécanismes impliquant l'IL-10 [12], l'IL-35 [8] et la coopération Smad3/NFAT pour l'induction de Foxp3 [28]. Le déséquilibre Th17/Treg est reconnu comme un moteur des maladies auto-immunes et inflammatoires [24], dont le psoriasis où l'IL-17 joue un rôle pathogénique majeur [30].

Le microbiome cutané [5] et intestinal [2,10,26] module ces réponses immunitaires, notamment en favorisant l'homéostasie des Treg coliques par les acides gras à chaîne courte [2] et les métabolites biliaires bactériens [26], établissant un lien microbiote-immunité systémique [19].

La biologie du follicule pileux — sa cyclicité [13,15], sa régulation par Wnt/ β -caténine [16] et son fonctionnement comme mini-organe dynamique [21] — est pertinente car le follicule constitue un site de privilège immunitaire dont la rupture conduit à l'alopécie areata, maladie auto-immune médiée par les lymphocytes T cytotoxiques et impliquant l'immunité innée et adaptative [27], réversible par inhibition des JAK [23].

Les inhibiteurs de JAK représentent une stratégie thérapeutique transversale pour les maladies immunitaires et inflammatoires [20]. Parallèlement, l'immunothérapie anticancéreuse par blocage de PD-1 [6,14,18] génère des effets indésirables immunitaires [7] parfois corrélés à l'efficacité thérapeutique [22], illustrant les mécanismes de résistance primaire et acquise [1]. L'identification des lymphocytes T CD8 tumoraux-réactifs CD103+CD39+ [25] et le rôle des vésicules extracellulaires [11] ouvrent de nouvelles perspectives diagnostiques et thérapeutiques. L'IL-15 participe à la différenciation des cellules NK et à la réponse cytotoxique [29], reliant immunité innée et destruction tissulaire. La voie NF- κ B intègre inflammation, immunité et cancer [4].

- [3] Article fondateur identifiant ROR γ t comme le facteur de transcription maître de la différenciation Th17, ouvrant tout le champ de recherche sur l'axe IL-17 dans l'inflammation et l'auto-immunité cutanée.

- [23] Démonstration princeps que l'alopécie areata est médiée par les lymphocytes T cytotoxiques et réversible par inhibition JAK, reliant directement destruction mélanocytaire/folliculaire, immunité CD8 et thérapeutique ciblée — au cœur exact de la requête de recherche.

- [27] Étude GWAS de référence pour l'alopécie areata, démontrant l'implication conjointe de l'immunité innée et adaptative et identifiant les loci de susceptibilité, fondement génétique de la maladie auto-immune cutanée.

- [2] Travail séminal établissant que les métabolites microbiens (acides gras à chaîne courte) régulent l'homéostasie des Treg intestinaux, fondant le paradigme microbiote-immunorégulation désormais appliqué au contexte cutané.

- [1] Revue de référence sur les mécanismes de résistance à l'immunothérapie anticancéreuse, essentielle pour comprendre comment les mêmes voies immunitaires (PD-1, cytotoxicité CD8) opèrent en oncologie et en auto-immunité.

- [13] Revue exhaustive de la biologie cyclique du follicule pileux, texte fondateur pour comprendre le contexte tissulaire dans

lequel survient la destruction auto-immune (vitiligo, alopecie).

- [20] Revue stratégique sur l'inhibition JAK comme approche thérapeutique transversale, reliant les mécanismes fondamentaux (signalisation cytokinique) aux applications cliniques dans les maladies auto-immunes cutanées.

- [17] Article conceptuel distinguant Treg naturels et adaptatifs, cadre théorique indispensable pour comprendre la rupture de tolérance dans les maladies auto-immunes cutanées.

Phase 1 (1999-2003) — Fondements biologiques : Les travaux initiaux établissent les bases de la biologie folliculaire [13,15,16], le rôle de l'IL-15 dans l'immunité innée [29] et la conceptualisation des sous-populations Treg [17].

Phase 2 (2006-2009) — Révolution Th17/Treg : La découverte de ROR γ t [3], les mécanismes de différenciation Th17 humaine [9], la régulation de Foxp3 [28], le rôle de l'IL-35 [8] et de l'IL-10 des Treg [12] définissent l'axe immunorégulateur central. Le follicule pileux est reconceptualisé comme mini-organe immunitaire [21].

Phase 3 (2010-2014) — Convergence auto-immunité/microbiome : Le GWAS de l'alopecie areata [27] et la démonstration du rôle des CD8/JAK [23] ancrent la maladie auto-immune cutanée dans la biologie moléculaire. L'axe microbiome-Treg émerge [2], et le déséquilibre Th17/Treg est formalisé [24].

Phase 4 (2016-2021) — Virage immuno-oncologique et translationnel : Un virage majeur s'opère vers l'immunothérapie anticancéreuse cutanée (mélanome, carcinome épidermoïde, Merkel) [1,6,7,14,18], avec la reconnaissance que les effets indésirables auto-immuns (dépigmentation, alopecie) reflètent l'efficacité thérapeutique [22]. Les biomarqueurs tumoraux-réactifs CD103+CD39+ émergent [25]. L'inhibition JAK se positionne comme stratégie transversale [20]. Le microbiome cutané [5] et intestinal [10,19,26] s'intègre dans la compréhension globale de l'immunorégulation, et les exosomes apparaissent comme vecteurs de communication intercellulaire [11]. NF- κ B est repositionné à l'interface inflammation-cancer [4].

Lien causal microbiome-auto-immunité cutanée : Bien que le rôle du microbiome intestinal dans l'homéostasie Treg soit établi [2,26] et le microbiome cutané caractérisé [5], le lien mécanistique direct entre dysbiose et destruction mélanocytaire/folliculaire dans le vitiligo reste largement hypothétique. Les études existantes [19] décrivent une immunité homéostatique mais n'établissent pas de causalité en contexte cutané auto-immun spécifique.

Paradoxe auto-immunité/immunothérapie : L'association entre effets indésirables immunitaires et efficacité anti-tumorale [22] soulève une contradiction thérapeutique non résolue : les mécanismes de résistance tumorale [1,6] impliquent des voies (PD-1, JAK-STAT) dont le blocage peut déclencher ou aggraver des maladies auto-immunes cutanées [7,20,23]. La gestion simultanée de l'immunité anti-tumorale et de la tolérance cutanée reste un défi non résolu.

Spécificité mélanocytaire vs folliculaire : Le cluster juxtapose la destruction des mélanocytes (vitiligo) et la biologie folliculaire (alopecie areata) [13,15,21,23,27], mais les mécanismes partagés de rupture de privilège immunitaire entre ces deux contextes restent insuffisamment intégrés. La question de savoir si les CD8 cytotoxiques utilisent les mêmes voies effectrices (IL-15/NKG2D [29], IFN- γ /JAK [23]) pour détruire mélanocytes et cellules folliculaires n'est pas tranchée.

Rôle exact de l'IL-17 dans le vitiligo : Alors que le rôle pathogénique de l'IL-17 est bien établi dans le psoriasis [30] et que l'axe Th17/Treg est reconnu dans l'auto-immunité [24], la contribution précise des Th17 au vitiligo par rapport à la voie dominante IFN- γ /CD8 [23] reste débattue.

Lacune sur les mastocytes : Malgré la requête de recherche incluant explicitement les mastocytes, aucun des 30 articles les plus cités ne traite directement de leur rôle dans la destruction mélanocytaire, suggérant que cette dimension cellulaire reste sous-étudiée ou marginale dans la littérature à fort impact de ce cluster.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. □ □ **Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy** — Cell (2017) 5,318 [DOI](#)

2. □ □ **The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic T_{reg} Cell Homeostasis** — Science (2013) 5,157 [DOI](#)

3. [□ □ The Orphan Nuclear Receptor ROR \$\gamma\$ t Directs the Differentiation Program of Proinflammatory IL-17+ T Helper Cells](#) — Cell (2006) 5,073 [□ DOI](#)
4. [□ NF- \$\kappa\$ B, inflammation, immunity and cancer: coming of age](#) — Nature reviews. Immunology (2018) 2,647 [□ DOI](#)
5. [□ □ The human skin microbiome](#) — Nature Reviews Microbiology (2018) 2,624 [□ DOI](#)
6. [□ □ Tumor and Microenvironment Evolution during Immunotherapy with Nivolumab](#) — Cell (2017) 2,521 [□ DOI](#)
7. [□ Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review](#) — European Journal of Cancer (2016) 2,098 [□ DOI](#)
8. [□ The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function](#) — Nature (2007) 1,993 [□ DOI](#)
9. [□ Interleukins 1 \$\beta\$ and 6 but not transforming growth factor- \$\beta\$ are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells](#) — Nature Immunology (2007) 1,804 [□ DOI](#)
10. [□ You are what you eat: diet, health and the gut microbiota](#) — Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology (2018) 1,679 [□ DOI](#)
11. [□ □ The exosome journey: from biogenesis to uptake and intracellular signalling](#) — Cell Communication and Signaling (2021) 1,658 [□ DOI](#)
12. [□ □ Regulatory T Cell-Derived Interleukin-10 Limits Inflammation at Environmental Interfaces](#) — Immunity (2008) 1,534 [□ DOI](#)
13. [□ Controls of Hair Follicle Cycling](#) — Physiological Reviews (2001) 1,513 [□ DOI](#)
14. [□ □ PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma](#) — New England Journal of Medicine (2018) 1,368 [□ DOI](#)
15. [□ A Comprehensive Guide for the Accurate Classification of Murine Hair Follicles in Distinct Hair Cycle Stages](#) — Journal of Investigative Dermatology (2001) 1,366 [□ DOI](#)
16. [□ □ \$\beta\$ -Catenin Controls Hair Follicle Morphogenesis and Stem Cell Differentiation in the Skin](#) — Cell (2001) 1,342 [□ DOI](#)
17. [□ Natural versus adaptive regulatory T cells](#) — Nature reviews. Immunology (2003) 1,320 [□ DOI](#)
18. [□ □ Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial](#) — The Lancet Oncology (2016) 1,207 [□ DOI](#)
19. [□ □ Homeostatic Immunity and the Microbiota](#) — Immunity (2017) 1,206 [□ DOI](#)
20. [□ □ JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases](#) — Nature Reviews Drug Discovery (2017) 1,177 [□ DOI](#)
21. [□ □ The Hair Follicle as a Dynamic Miniorgan](#) — Current Biology (2009) 1,084 [□ DOI](#)
22. [□ Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer](#) — JAMA Oncology (2017) 993 [□ DOI](#)
23. [□ □ Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition](#) — Nature Medicine (2014) 938 [□ DOI](#)
24. [□ Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases](#) — Autoimmunity Reviews (2014) 920 [□ DOI](#)
25. [□ □ Co-expression of CD39 and CD103 identifies tumor-reactive CD8 T cells in human solid tumors](#) — Nature Communications (2018) 916 [□ DOI](#)
26. [□ □ Bacterial metabolism of bile acids promotes generation of peripheral regulatory T cells](#) — Nature (2020) 829 [□ DOI](#)
27. [□ □ Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity](#) — Nature (2010) 802 [□ DOI](#)
28. [□ Smad3 and NFAT cooperate to induce Foxp3 expression through its enhancer](#) — Nature Immunology (2007) 781 [□ DOI](#)
29. [□ THE MULTIFACETED REGULATION OF INTERLEUKIN-15 EXPRESSION AND THE ROLE OF THIS CYTOKINE IN NK CELL DIFFERENTIATION AND HOST RESPONSE TO INTRACELLULAR PATHOGENS](#) — Annual Review of Immunology (1999) 734 [□ DOI](#)
30. [□ □ The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis](#) — Clinical Reviews in Allergy & Immunology (2018) 723 [□ DOI](#)

CLUSTER 2 356 articles dans le réseau**Immunologie cutanée, cellules dendritiques et réponses immunitaires dans les maladies inflammatoires de la peau : des mécanismes fondamentaux aux approches thérapeutiques et causales.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Immunologie cutanée, cellules dendritiques et réponses immunitaires dans les maladies inflammatoires de la peau : des mécanismes fondamentaux aux approches thérapeutiques et causales.

Ce cluster réunit des travaux portant sur les mécanismes immunitaires fondamentaux opérant dans la peau et leur dérégulation dans les pathologies cutanées inflammatoires et auto-immunes. Le fil conducteur est l'interaction entre cellules présentatrices d'antigènes, lymphocytes T et microenvironnement cutané dans la destruction tissulaire ou la tolérance.

Les cellules dendritiques (DC) occupent une place centrale : leur identification initiale comme population leucocytaire distincte [17], leur génération in vitro à partir de la moelle osseuse [10], et leur rôle de contrôle de l'immunité adaptative [3] constituent le socle conceptuel du cluster. L'activation des DC via CD40 déclenche la production d'IL-12 et amplifie la stimulation des lymphocytes T [25], tandis que des sous-populations spécialisées de DC muqueuses CD103+ induisent des Treg Foxp3+ via TGF- β et acide rétinoïque [16]. La distinction entre DC plasmacytoïdes productrices d'interféron de type I [18] et DC conventionnelles [29] a permis de comprendre la diversité fonctionnelle de ces cellules dans les tissus.

La signalisation par les interférons de type I et II [13] et le système des chimiokines [23] orchestrent le recrutement et le positionnement des cellules immunitaires, notamment les sous-populations de lymphocytes T mémoire centraux et effecteurs [6], dont l'homéostasie dépend de l'IL-7 [28]. L'intégrine $\alpha 4 \beta 7$ assure le tropisme muqueux des lymphocytes [30]. Le point de contrôle PD-L1 régule l'activation T dans les tumeurs cutanées comme le mélanome [19], où l'immunothérapie combinée nivolumab-ipilimumab a démontré un bénéfice de survie globale [7].

La barrière cutanée [26] et son microbiome [15] conditionnent les réponses inflammatoires observées dans la dermatite atopique [9], le psoriasis [20] et la sclérose systémique [21]. La polarisation des macrophages M1/M2 [14] influence la cicatrisation chronique [24,27], tandis que les Treg du tissu adipeux modulent le métabolisme et l'inflammation [22]. Les cellules souches mésenchymateuses [1,2] offrent des perspectives thérapeutiques régénératives. La théorie du danger [8] a redéfini la compréhension de l'activation immunitaire au-delà du paradigme soi/non-soi. Enfin, des approches de randomisation mendélienne [4,5,12] permettent désormais d'explorer les liens causaux entre facteurs de risque et maladies cutanées immunitaires. Les différences inter-espèces [11] imposent une prudence dans la transposition des modèles murins.

- [3] **Banchereau & Steinman, 1998** : Revue fondatrice établissant le rôle central des cellules dendritiques dans le contrôle de l'immunité adaptative, cadre théorique de l'ensemble du cluster.

- [17] **Steinman & Cohn, 1973** : Article originel identifiant les cellules dendritiques comme population leucocytaire distincte dans les organes lymphoïdes périphériques, fondement de toute la biologie des DC.

- [8] **Matzinger, 1994** : Proposition du modèle du « danger » remplaçant le paradigme soi/non-soi, influençant profondément la compréhension de l'auto-immunité cutanée et de l'inflammation stérile.

- [6] **Sallusto et al., 1999** : Distinction entre lymphocytes T mémoire centraux (TCM) et effecteurs (TEM), essentielle pour comprendre le homing cutané des T autoréactifs et la destruction mélanocytaire.

- [7] **Wolchok et al., 2017** : Essai clinique pivot démontrant l'efficacité de l'immunothérapie combinée anti-PD-1/anti-CTLA-4 dans le mélanome, illustrant les conséquences thérapeutiques de la compréhension des checkpoints immunitaires [19].

- [16] **Coombes et al., 2007** : Démonstration du rôle des DC CD103+ dans l'induction de Treg périphériques, mécanisme clé de la tolérance immunitaire dans les tissus barrières.

- [4] **Bowden et al., 2015** : Introduction de MR-Egger comme outil de sensibilité en randomisation mendélienne, permettant l'inférence causale robuste dans les études génétiques des maladies auto-immunes.

- [1] **Pittenger et al., 1999** : Preuve de la multipotence des cellules souches mésenchymateuses adultes, ouvrant la voie à leur utilisation immunomodulatrice et régénérative en dermatologie.

Phase fondamentale (1973-2000) : Identification et caractérisation des DC [17,10,29], définition de leurs fonctions immunostimulantes [3,25] et découverte des DC plasmacytoïdes productrices d'IFN [18]. Parallèlement, caractérisation des sous-populations T mémoire [6] et de leur homéostasie [28], et émergence du paradigme du danger [8].

Phase mécanistique (2000-2010) : Approfondissement des mécanismes de tolérance via les DC tolérogènes [16], polarisation macrophagique [14], rôle métabolique des Treg tissulaires [22], et compréhension des barrières cutanées [26] et de la cicatrisation [27]. Les études de la dermatite atopique [9] et de la biologie des MSC [1,2] se développent.

Phase translationnelle et causale (2011-2021) : Virage marqué vers l'immunothérapie du mélanome [7,19], intégrant les connaissances sur les checkpoints. Le microbiome cutané émerge comme facteur modulateur [15]. Les revues nosologiques du psoriasis [20] et de la sclérose systémique [21] intègrent les avancées immunologiques. Un virage méthodologique notable apparaît avec les outils de randomisation mendélienne [4,5,12], permettant d'établir des liens causaux entre expositions et maladies cutanées auto-immunes à partir de données GWAS, ce qui représente un tournant épidémiologique récent dans le cluster.

Transposabilité des modèles murins : Les différences substantielles entre immunologie murine et humaine [11] remettent en question la validité des découvertes sur les DC [10,16] et les Treg [22] pour la pathologie humaine, notamment dans le vitiligo et les maladies auto-immunes cutanées.

Paradigme soi/non-soi vs. danger : La théorie du danger [8] reste débattue quant à sa capacité à expliquer pleinement l'initiation de l'auto-immunité cutanée, notamment la destruction mélanocytaire par les CD8+, où les signaux de danger et la rupture de tolérance coexistent sans hiérarchie claire.

Lacune sur les mastocytes et le vitiligo : Malgré la requête initiale portant sur les mastocytes dans la destruction mélanocytaire, aucun des 30 articles les plus cités ne traite directement du rôle des mastocytes dans le vitiligo. Ce cluster privilégie les DC et les lymphocytes T, suggérant que la contribution des mastocytes à l'auto-immunité anti-mélanocytaire reste sous-étudiée ou marginalisée dans la littérature à fort impact.

Validité de la randomisation mendélienne : Les hypothèses d'absence de pléiotropie horizontale sous-jacentes aux méthodes IVW [5] sont contestées, motivant les corrections MR-Egger [4] et modales [12], mais ces approches restent sensibles aux violations résiduelles et leur application aux phénotypes cutanés complexes nécessite une validation supplémentaire.

MSC et immunomodulation : Bien que les MSC [1,2] soient proposées comme agents thérapeutiques, les mécanismes précis de leur immunomodulation in vivo dans la peau restent insuffisamment caractérisés, et leur efficacité clinique dans les maladies auto-immunes cutanées manque de preuves solides.

Intégration du microbiome : Le rôle du microbiome cutané [15] dans la modulation des réponses DC-T et son implication dans le vitiligo ou le psoriasis [20] restent largement exploratoires, sans cadre mécanistique intégré aux connaissances sur les DC [3] et les chimiokines [23].

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

- | | |
|---|--|
| 1. □ Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells — Science (1999) 20, 992 DOI | 3. □ Dendritic cells and the control of immunity — Nature (1998) 14, 278 DOI |
| 2. □ Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement — Cytotherapy (2006) 17, 549 DOI | 4. □ Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression — International Journal of Epidemiology (2015) 10, 396 DOI |

5. ☐ ☐ **Mendelian Randomization Analysis With Multiple Genetic Variants Using Summarized Data** — Genetic Epidemiology (2013) 6,293 [DOI](#)
6. ☐ **Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions** — Nature (1999) 5,777 [DOI](#)
7. ☐ ☐ **Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma** — New England Journal of Medicine (2017) 5,347 [DOI](#)
8. ☐ **Tolerance, Danger, and the Extended Family** — Annual Review of Immunology (1994) 4,741 [DOI](#)
9. ☐ **Atopic Dermatitis** (2000) 4,621
10. ☐ ☐ **Generation of large numbers of dendritic cells from mouse bone marrow cultures supplemented with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor.** — The Journal of Experimental Medicine (1992) 3,753 [DOI](#)
11. ☐ ☐ **Of Mice and Not Men: Differences between Mouse and Human Immunology** — The Journal of Immunology (2004) 3,715 [DOI](#)
12. ☐ ☐ **Robust inference in summary data Mendelian randomization via the zero modal pleiotropy assumption** — International Journal of Epidemiology (2017) 3,625 [DOI](#)
13. ☐ ☐ **Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling** — Nature reviews. Immunology (2005) 3,414 [DOI](#)
14. ☐ ☐ **Macrophage activation and polarization** — Frontiers in bioscience (2007) 3,118 [DOI](#)
15. ☐ ☐ **The skin microbiome** — Nature Reviews Microbiology (2011) 3,056 [DOI](#)
16. ☐ ☐ **A functionally specialized population of mucosal CD103+ DCs induces Foxp3+ regulatory T cells via a TGF- β - and retinoic acid-dependent mechanism** — The Journal of Experimental Medicine (2007) 2,641 [DOI](#)
17. ☐ ☐ **IDENTIFICATION OF A NOVEL CELL TYPE IN PERIPHERAL LYMPHOID ORGANS OF MICE** — The Journal of Experimental Medicine (1973) 2,339 [DOI](#)
18. ☐ **The Nature of the Principal Type 1 Interferon-Producing Cells in Human Blood** — Science (1999) 2,242 [DOI](#)
19. ☐ ☐ **Regulation and Function of the PD-L1 Checkpoint** — Immunity (2018) 2,217 [DOI](#)
20. ☐ **Psoriasis** — The Lancet (2021) 2,114 [DOI](#)
21. ☐ **Systemic sclerosis** — The Lancet (2017) 2,098 [DOI](#)
22. ☐ ☐ **Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters** — Nature Medicine (2009) 2,092 [DOI](#)
23. ☐ ☐ **Chemokines and Chemokine Receptors: Positioning Cells for Host Defense and Immunity** — Annual Review of Immunology (2014) 2,057 [DOI](#)
24. ☐ ☐ **Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments** — Advances in Therapy (2017) 2,016 [DOI](#)
25. ☐ ☐ **Ligation of CD40 on dendritic cells triggers production of high levels of interleukin-12 and enhances T cell stimulatory capacity: T-T help via APC activation.** — The Journal of Experimental Medicine (1996) 1,986 [DOI](#)
26. ☐ **The skin: an indispensable barrier** — Experimental Dermatology (2008) 1,911 [DOI](#)
27. ☐ ☐ **Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes** — Journal of Clinical Investigation (2007) 1,762 [DOI](#)
28. ☐ **Interleukin-7 mediates the homeostasis of naïve and memory CD8 T cells in vivo** — Nature Immunology (2000) 1,582 [DOI](#)
29. ☐ **Dendritic Cells: Unique Leukocyte Populations Which Control the Primary Immune Response** — Blood (1997) 1,501 [DOI](#)
30. ☐ **$\alpha 4\beta 7$ integrin mediates lymphocyte binding to the mucosal vascular addressin MAdCAM-1** — Cell (1993) 1,448 [DOI](#)

CLUSTER 3 318 articles dans le réseau**Mécanismes immunitaires et biologiques de la destruction mélanocytaire dans le vitiligo : de l'auto-immunité cutanée aux interfaces avec d'autres dermatoses inflammatoires et maladies auto-immunes.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Mécanismes immunitaires et biologiques de la destruction mélanocytaire dans le vitiligo : de l'auto-immunité cutanée aux interfaces avec d'autres dermatoses inflammatoires et maladies auto-immunes.

Ce cluster articule les connaissances autour de la biologie du mélanocyte, de sa destruction auto-immune dans le vitiligo, et des mécanismes immunologiques partagés avec d'autres pathologies cutanées et systémiques. La biologie fondamentale du mélanocyte — son développement embryonnaire à partir de la crête neurale, la mélanogenèse et sa régulation hormonale — constitue un socle essentiel [4,6,18], tout comme la compréhension des mélanosomes en tant qu'organelles spécialisées du transport endosomal [22]. La mélanine joue un rôle photoprotecteur majeur contre les dommages UV [5], et sa perte dans le vitiligo expose les patients à des conséquences fonctionnelles et psychosociales significatives.

Le vitiligo, dont la prévalence mondiale se situe entre 0,5 et 2 % [24], est défini comme une dermatose dépigmentante acquise résultant de la perte de mélanocytes [15,27], avec une classification révisée par consensus international [17]. L'étude ultrastructurale pionnière de la peau vitiligineuse a démontré l'absence de mélanocytes dans les zones atteintes [12]. Le mécanisme central implique une destruction auto-immune des mélanocytes par les lymphocytes T périlesionnels CD8+ [26], dans un contexte de prédisposition génétique liée au système HLA [29] et d'association fréquente avec d'autres maladies auto-immunes, notamment la thyroïdite de Hashimoto [13,25].

Le stress du réticulum endoplasmique et la réponse aux protéines mal repliées (UPR) peuvent contribuer à l'initiation de l'auto-immunité mélanocytaire [1]. Le réseau immunitaire cutané, comprenant macrophages polarisés [8] et cellules résidentes [19], participe à l'inflammation locale. Les voies de co-stimulation (CD28/CTLA-4) [7,9] et les checkpoints immunitaires (PD-1/PD-L1) [10,11] régulent la tolérance périphérique, dont la rupture favorise l'attaque auto-immune, tandis que les thérapies par Treg représentent une piste prometteuse [16]. L'efficacité des inhibiteurs JAK comme le tofacitinib [14] et des biothérapies ciblées illustre les avancées thérapeutiques transversales aux dermatoses inflammatoires, incluant le psoriasis [2,21] et la dermatite atopique [3]. L'axe intestin-peau [20] et les altérations épigénétiques comme l'hypométhylation de l'ADN [23] ouvrent de nouvelles perspectives physiopathologiques.

- [26] van den Boorn et al. (2009) : Démonstration directe que les lymphocytes T périlesionnels détruisent les mélanocytes in vitro, établissant la preuve formelle du mécanisme auto-immun cellulaire du vitiligo.

- [12] Birbeck et al. (1961) : Étude pionnière en microscopie électronique documentant l'absence de mélanocytes dans la peau vitiligineuse, fondement morphologique de toute la recherche ultérieure sur le vitiligo.

- [13] Alkhateeb et al. (2003) : Étude épidémiologique majeure établissant la co-agrégation familiale du vitiligo avec d'autres maladies auto-immunes (thyroïdite, diabète de type 1), consolidant le paradigme auto-immun.

- [17] Ezzedine et al. (2012) : Consensus international (Vitiligo Global Issues Consensus Conference) standardisant la classification et la nomenclature du vitiligo, indispensable à la recherche clinique.

- [4] Słomiński et al. (2004) : Revue exhaustive de la mélanogenèse et de sa régulation hormonale, référence incontournable pour comprendre la biologie du mélanocyte cible de l'auto-immunité.

- [1] Hetz (2012) : Revue fondatrice sur la réponse UPR et le stress du RE, dont l'implication dans le stress oxydatif mélanocytaire pré-auto-immun est devenue un axe de recherche central.

- [9] Rowshanravan et al. (2017) : Synthèse clé sur CTLA-4 comme régulateur de la tolérance immune, éclairant les mécanismes de rupture de tolérance pertinents pour le vitiligo et le lien avec l'immunothérapie anti-cancéreuse induisant des dépigmentations.

- [29] Simmonds & Gough (2007) : Revue sur les associations HLA-maladies auto-immunes, fournissant le cadre génétique de la susceptibilité au vitiligo.

Phase fondatrice (1961-2007) : Les travaux initiaux ont caractérisé la perte mélanocytaire [12], la biologie du mélanocyte [4,6,18,22], la photoprotection par la mélanine [5], les bases génétiques HLA [29] et la co-stimulation T [7]. La définition clinique a été formalisée par le VETF [27].

Phase de consolidation auto-immune (2003-2012) : L'épidémiologie a confirmé les associations auto-immunes familiales [13] et la prévalence mondiale [24]. La preuve fonctionnelle de la destruction mélanocytaire par les T CD8+ a été apportée [26]. La classification a été révisée [17], et le rôle du stress du RE a émergé [1].

Virage récent vers l'immunomodulation ciblée et la biologie intégrative (2016-2021) : On observe une convergence avec les avancées thérapeutiques des autres dermatoses inflammatoires — biothérapies anti-IL-4Rα dans la dermatite atopique [3], anti-IL-23/IL-17 dans le psoriasis [2,21], inhibiteurs JAK [14]. Les checkpoints immunitaires (PD-1, CTLA-4) sont devenus un axe majeur [9,10,11], notamment en raison des vitiligos induits par l'immunothérapie anti-cancéreuse. Les Treg thérapeutiques émergent [16]. La transcriptomique unicellulaire révèle des programmes développementaux réactivés dans l'inflammation cutanée [28]. L'axe microbiote-peau [20] et l'épigénétique [23] représentent les frontières les plus récentes. L'épidémiologie du mélanome [30] complète le tableau, le vitiligo étant inversement corrélé au risque de mélanome.

Mécanisme initiateur — stress oxydatif vs auto-immunité primaire : Le rôle exact du stress du RE et de l'UPR [1] comme événement déclencheur précédant la réponse T cytotoxique [26] reste débattu. La question de savoir si le stress mélanocytaire intrinsèque précède ou suit la rupture de tolérance immunitaire n'est pas résolue.

Hétérogénéité du vitiligo : Malgré le consensus de classification [17], la distinction physiopathologique entre vitiligo segmentaire et non-segmentaire reste insuffisamment étayée mécaniquement, et les critères d'évaluation clinique demeurent imparfaits [27].

Transposition thérapeutique : Les biothérapies efficaces dans le psoriasis [2,21] et la dermatite atopique [3] n'ont pas encore trouvé d'équivalent validé à grande échelle pour le vitiligo. L'utilisation des inhibiteurs JAK [14] est prometteuse mais les essais à long terme manquent [15].

Rôle du microbiote : L'axe intestin-peau [20] est essentiellement décrit dans d'autres contextes dermatologiques, et son implication spécifique dans le vitiligo reste largement spéculative et sous-étudiée.

Absence de biomarqueurs prédictifs : Malgré les associations HLA établies [29] et les données épigénétiques [23], il n'existe pas de biomarqueur validé permettant de prédire l'évolution ou la réponse thérapeutique du vitiligo [15,17].

Immunothérapie anti-cancéreuse et dépigmentation : Le lien entre inhibiteurs de checkpoints [9,10] et vitiligo induit soulève des questions sur l'équilibre entre efficacité anti-tumorale (mélanome [30]) et auto-immunité cutanée, un domaine nécessitant des études prospectives dédiées.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. □ □ **The unfolded protein response: controlling cell fate decisions under ER stress and beyond** — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2012) 4,087 □ DOI
2. □ **Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis** — JAMA (2020) 2,102 □ DOI
3. □ □ **Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis** — New England Journal of Medicine (2016) 1,996 □ DOI
4. □ **Melanin Pigmentation in Mammalian Skin and Its Hormonal Regulation** — Physiological Reviews (2004) 1,983 □ DOI
5. □ □ **The Protective Role of Melanin Against UV Damage in Human Skin** — Photochemistry and Photobiology (2007) 1,652 □ DOI
6. □ **Melanocyte biology and skin pigmentation** — Nature (2007) 1,335 □ DOI
7. □ **The Role of the CD28 Receptor During T Cell Responses to Antigen** — Annual Review of Immunology (1993) 1,310 □ DOI
8. □ □ **Role of Human Macrophage Polarization in Inflammation during Infectious Diseases** — International Journal of Molecular Sciences (2018) 1,285 □ DOI
9. □ □ **CTLA-4: a moving target in immunotherapy** — Blood (2017) 1,184 □ DOI
10. □ □ **Novel immune checkpoint targets: moving beyond PD-1 and CTLA-4** — Molecular Cancer (2019) 1,159 □ DOI
11. □ □ **Expression of Programmed Death 1 Ligands by Murine T Cells and APC** — The Journal of Immunology (2002) 942 □ DOI

12. [□ □ An Electron Microscope Study of Basal Melanocytes and High-Level Clear Cells \(Langerhans Cells\) in Vitiligo**From the Chester Beatty Research Institute, Royal Cancer Hospital, London, S.W. 3, and the Departments of Anatomy, and Dermatology, St. Mary's Hospital Medical School \(University of London\) London, W. 2, England. — Journal of Investigative Dermatology \(1961\) 808 \[□ DOI\]\(#\)](#)
13. [□ □ Epidemiology of Vitiligo and Associated Autoimmune Diseases in Caucasian Probands and Their Families — Pigment Cell Research \(2003\) 717 \[□ DOI\]\(#\)](#)
14. [□ □ Tofacitinib \(CP-690,550\) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial — The Lancet \(2013\) 716 \[□ DOI\]\(#\)](#)
15. [□ □ Vitiligo: A comprehensive overview — Journal of the American Academy of Dermatology \(2011\) 679 \[□ DOI\]\(#\)](#)
16. [□ □ Treg cell-based therapies: challenges and perspectives — Nature reviews. Immunology \(2019\) 675 \[□ DOI\]\(#\)](#)
17. [□ □ Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference — Pigment Cell & Melanoma Research \(2012\) 669 \[□ DOI\]\(#\)](#)
18. [□ □ Skin melanocytes: biology and development — Advances in Dermatology and Allergology \(2013\) 654 \[□ DOI\]\(#\)](#)
19. [□ □ The Dynamics of the Skin's Immune System — International Journal of Molecular Sciences \(2019\) 652 \[□ DOI\]\(#\)](#)
20. [□ □ The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis — Frontiers in Microbiology \(2018\) 643 \[□ DOI\]\(#\)](#)
21. [□ □ Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis — The Lancet \(2021\) 592 \[□ DOI\]\(#\)](#)
22. [□ □ Melanosomes — dark organelles enlighten endosomal membrane transport — Nature Reviews Molecular Cell Biology \(2007\) 580 \[□ DOI\]\(#\)](#)
23. [□ □ Evidence for impaired t cell dna methylation in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis — Arthritis & Rheumatism \(1990\) 558 \[□ DOI\]\(#\)](#)
24. [□ □ A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults — International Journal of Dermatology \(2012\) 557 \[□ DOI\]\(#\)](#)
25. [□ □ Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation — Autoimmunity Reviews \(2020\) 551 \[□ DOI\]\(#\)](#)
26. [□ □ Autoimmune Destruction of Skin Melanocytes by Perilesional T Cells from Vitiligo Patients — Journal of Investigative Dermatology \(2009\) 515 \[□ DOI\]\(#\)](#)
27. [□ □ The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force — Pigment Cell Research \(2007\) 498 \[□ DOI\]\(#\)](#)
28. [□ □ Developmental cell programs are co-opted in inflammatory skin disease — Science \(2021\) 497 \[□ DOI\]\(#\)](#)
29. [□ □ The HLA Region and Autoimmune Disease: Associations and Mechanisms of Action — Current Genomics \(2007\) 481 \[□ DOI\]\(#\)](#)
30. [□ □ Epidemiology of Melanoma — Medical Sciences \(2021\) 478 \[□ DOI\]\(#\)](#)

CLUSTER 4 229 articles dans le réseau**Immunologie des points de contrôle immunitaires (immune checkpoints) et régulation de la tolérance immunitaire dans le contexte du cancer et de l'auto-immunité**

Analyse du Cluster Bibliométrique

Immunologie des points de contrôle immunitaires (immune checkpoints) et régulation de la tolérance immunitaire dans le contexte du cancer et de l'auto-immunité

Ce cluster réunit des travaux fondamentaux et cliniques à l'intersection de l'immunorégulation, de la tolérance immunitaire et de l'immunothérapie anticancéreuse, avec des implications directes pour la compréhension de la destruction auto-immune des mélanocytes dans le vitiligo.

Le socle conceptuel repose sur la caractérisation des propriétés biologiques fondamentales des tumeurs, incluant l'évasion immunitaire comme capacité acquise [1], récemment élargie à de nouvelles dimensions telles que le remodelage phénotypique et le microenvironnement tumoral immunosuppresseur [8]. L'axe PD-1/PD-L1 a été identifié comme un mécanisme central de tolérance périphérique et d'inhibition des lymphocytes T activés [23,19], dont le blocage libère la réponse antitumorale des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques [5,14]. Les cellules T régulatrices Foxp3+ (Treg) jouent un rôle complémentaire essentiel dans le maintien de la tolérance au soi [10,11,22], leur différenciation étant modulée par le TGF- β [27] et en équilibre avec la voie pro-inflammatoire Th17 [12].

Sur le plan clinique, le blocage de CTLA-4 par l'ipilimumab a démontré pour la première fois un bénéfice en survie dans le mélanome métastatique [4,28], suivi par les anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) montrant une efficacité supérieure et un profil de toxicité plus favorable [17,9]. Ces succès ont été étendus au cancer bronchique [15], aux carcinomes ORL [24] et à d'autres tumeurs solides [2,21]. L'efficacité de ces traitements dépend du contexte immunitaire tumoral, notamment l'infiltration par les lymphocytes T CD8+ et l'expression de PD-L1 [14,25], la charge mutationnelle et les néoantigènes [18,26], ainsi que la composition du microbiote intestinal [20]. Cependant, ces immunothérapies provoquent des effets indésirables auto-immuns, incluant des toxicités rénales [3], reflétant la rupture de tolérance au soi — phénomène directement pertinent pour la physiopathologie du vitiligo. L'immunité innée via les récepteurs Toll-like participe également à l'initiation de ces réponses [7,30], tandis que les cellules suppressives d'origine myéloïde (MDSC) représentent un frein supplémentaire dans le microenvironnement tumoral [13]. L'épuisement des lymphocytes T (T cell exhaustion) constitue un mécanisme limitant la réponse immunitaire soutenue [29], que les inhibiteurs de checkpoints cherchent précisément à contourner.

- [1] Hanahan & Weinberg (2011) : Article fondateur définissant les « hallmarks » du cancer incluant l'évasion immunitaire, cadre conceptuel universel pour comprendre l'interaction tumeur-immunité.

- [23] Freeman et al. (2000) : Identification de PD-L1 comme ligand de PD-1 et démonstration de son rôle immunoinhibiteur — découverte à l'origine de toute la classe thérapeutique anti-PD-1/PD-L1.

- [19] Keir et al. (2008) : Revue de référence sur l'axe PD-1/PD-L1 dans la tolérance et l'immunité, établissant le cadre théorique reliant auto-immunité et immunothérapie.

- [10] Hori et al. (2003) : Démonstration que Foxp3 programme le développement des Treg, élucidant le mécanisme moléculaire central de la tolérance immunitaire périphérique — directement pertinent pour le défaut de tolérance dans le vitiligo.

- [4] Hodi et al. (2010) : Premier essai randomisé démontrant un bénéfice en survie globale d'un inhibiteur de checkpoint (ipilimumab) dans le mélanome, inaugurant l'ère de l'immunothérapie moderne.

- [14] Tumeh et al. (2014) : Démonstration que l'efficacité de l'anti-PD-1 dépend de l'infiltrat T CD8+ préexistant, établissant le lien mécanistique entre immunité adaptative et réponse thérapeutique.

- [5] Topalian et al. (2012) : Premier essai clinique majeur du nivolumab (anti-PD-1) établissant l'activité antitumorale et suggérant

PD-L1 comme biomarqueur prédictif.

- [29] Wherry & Kurachi (2015) : Revue définissant les bases moléculaires et cellulaires de l'épuisement des lymphocytes T, concept clé pour comprendre les limites de la réponse immunitaire antitumorale et auto-immune.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes :

Phase fondamentale (2000-2008) : Identification des mécanismes moléculaires — découverte de PD-L1 [23], caractérisation de Foxp3 et des Treg [10,11,27], rôle des récepteurs innés [7,30], et synthèse sur la tolérance PD-1-dépendante [19,22].

Phase de translation clinique (2010-2013) : Validation clinique de l'ipilimumab [4,28], premiers résultats de l'anti-PD-1 [5], identification de la mutation BRAF comme cible dans le mélanome [6], et développement de la notion de contexte immunitaire tumoral [25]. La mise à jour des hallmarks intègre explicitement l'évasion immunitaire [1].

Phase d'expansion et de raffinement (2014-2022) : Multiplication des indications des anti-PD-1/PD-L1 au-delà du mélanome [15,24,2], démonstration de la supériorité des combinaisons et des anti-PD-1 sur l'ipilimumab [9,17], identification de biomarqueurs prédictifs (infiltrat CD8+, PD-L1, néoantigènes, microbiote) [14,18,26,20]. L'intérêt pour les toxicités auto-immunes émerge comme préoccupation croissante [3]. Le virage récent est marqué par l'article de Hanahan (2022) intégrant de nouvelles dimensions incluant le microbiome et la plasticité phénotypique [8], et par la reconnaissance que l'épuisement T constitue une barrière majeure à l'efficacité thérapeutique [29].

Biomarqueurs prédictifs insuffisants : L'expression de PD-L1 comme biomarqueur reste imparfaite — certains patients PD-L1 négatifs répondent au traitement [5,15], tandis que la charge mutationnelle et les néoantigènes ne suffisent pas à prédire la réponse individuelle [18,26]. Le rôle du microbiote intestinal est prometteur mais les mécanismes causaux restent mal définis [20].

Lien auto-immunité/immunité antitumorale : Le paradoxe central du cluster est que les mêmes mécanismes de tolérance (PD-1, Treg/Foxp3) protègent les mélanocytes contre la destruction auto-immune (vitiligo) tout en permettant l'évasion tumorale dans le mélanome [19,22,23]. La survenue de vitiligo comme effet secondaire des anti-PD-1 est associée à une meilleure réponse antitumorale, mais la balance optimale entre efficacité antitumorale et toxicité auto-immune reste non résolue [4,9,3].

Équilibre Treg/Th17 : La dichotomie développementale entre Treg et cellules Th17 pathogènes [12,27] soulève la question de savoir si la manipulation thérapeutique des Treg pour l'immunothérapie anticancéreuse ne risque pas d'exacerber l'inflammation auto-immune, et inversement si le renforcement des Treg dans le vitiligo pourrait favoriser la progression tumorale.

Épuisement T et réponses durables : Les mécanismes moléculaires de l'épuisement T [29] ne sont pas entièrement compris, et la question de savoir si les anti-PD-1 réactivent véritablement les cellules épuisées ou recrutent de nouvelles cellules T effectrices reste débattue [14,29].

Rôle de l'immunité innée : Bien que les TLR et la signalisation innée soient représentés dans le cluster [7,30] et que les MDSC constituent un frein immunitaire majeur [13], l'intégration mécanistique entre immunité innée (incluant les mastocytes, pertinents pour le vitiligo) et la réponse adaptative T CD8+ dans la destruction mélanocytaire reste sous-explorée dans ce corpus.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. DOI
2. DOI
3. DOI
4. DOI
5. DOI
6. DOI
7. DOI
8. DOI

9. ☐ ☐ **Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma** — New England Journal of Medicine (2015) 8,076 [DOI](#)
10. ☐ ☐ **Control of Regulatory T Cell Development by the Transcription Factor *Foxp3*** — Science (2003) 8,074 [DOI](#)
11. ☐ ☐ **Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells** — Nature Immunology (2003) 7,619 [DOI](#)
12. ☐ ☐ **Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells** — Nature (2006) 6,878 [DOI](#)
13. ☐ ☐ **Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system** — Nature reviews. Immunology (2009) 6,602 [DOI](#)
14. ☐ ☐ **PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance** — Nature (2014) 6,569 [DOI](#)
15. ☐ ☐ **Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer** — New England Journal of Medicine (2015) 6,175 [DOI](#)
16. ☐ ☐ **Signaling by intrathymic cytokines, not T cell antigen receptors, specifies CD8 lineage choice and promotes the differentiation of cytotoxic-lineage T cells** — Nature Immunology (2010) 5,840 [DOI](#)
17. ☐ ☐ **Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma** — New England Journal of Medicine (2015) 5,796 [DOI](#)
18. ☐ ☐ **Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes** — Nature (2013) 5,667 [DOI](#)
19. ☐ ☐ **PD-1 and Its Ligands in Tolerance and Immunity** — Annual Review of Immunology (2008) 5,287 [DOI](#)
20. ☐ ☐ **Gut microbiome influences efficacy of PD-1–based immunotherapy against epithelial tumors** — Science (2017) 5,273 [DOI](#)
21. ☐ ☐ **Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients** — Nature (2014) 5,225 [DOI](#)
22. ☐ ☐ **Regulatory T Cells and Immune Tolerance** — Cell (2008) 5,201 [DOI](#)
23. ☐ ☐ **Engagement of the Pd-1 Immunoinhibitory Receptor by a Novel B7 Family Member Leads to Negative Regulation of Lymphocyte Activation** — The Journal of Experimental Medicine (2000) 5,196 [DOI](#)
24. ☐ ☐ **Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck** — New England Journal of Medicine (2016) 4,988 [DOI](#)
25. ☐ ☐ **The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome** — Nature reviews. Cancer (2012) 4,868 [DOI](#)
26. ☐ ☐ **Neoantigens in cancer immunotherapy** — Science (2015) 4,687 [DOI](#)
27. ☐ ☐ **Conversion of Peripheral CD4+CD25– Naive T Cells to CD4+CD25+ Regulatory T Cells by TGF- β Induction of Transcription Factor *Foxp3*** — The Journal of Experimental Medicine (2003) 4,601 [DOI](#)
28. ☐ ☐ **Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma** — New England Journal of Medicine (2011) 4,454 [DOI](#)
29. ☐ ☐ **Molecular and cellular insights into T cell exhaustion** — Nature reviews. Immunology (2015) 4,374 [DOI](#)
30. ☐ ☐ **Toll-like receptors and innate immunity** — Nature reviews. Immunology (2001) 4,247 [DOI](#)

CLUSTER 5 56 articles dans le réseau**Régulation de l'homéostasie mélanocytaire par les voies inflammatoires (COX-2/prostaglandines, UV, immunité) et implications pour le vitiligo, la repigmentation et la transformation mélanomateuse.**

Analyse bibliométrique du cluster

Régulation de l'homéostasie mélanocytaire par les voies inflammatoires (COX-2/prostaglandines, UV, immunité) et implications pour le vitiligo, la repigmentation et la transformation mélanomateuse.

Ce cluster réunit des travaux à l'intersection de la biologie des cellules souches mélanocytaires, de l'inflammation cutanée médiée par les prostaglandines et de l'auto-immunité ciblant les mélanocytes. Le sujet fédérateur est la compréhension des mécanismes par lesquels l'environnement inflammatoire cutané — notamment via l'axe COX-2/PGE2 et l'irradiation UV — régule le destin, la migration et la destruction des mélanocytes.

Les kératinocytes jouent un rôle initiateur de l'inflammation cutanée [12], et l'irradiation UV induit fortement l'expression de COX-2 dans l'épiderme [15,30], catalysant la synthèse de prostaglandines, notamment PGE2 [4]. Cette PGE2 exerce des fonctions duales : elle favorise la spécification et la régénération des cellules souches via une interaction avec la voie Wnt [14,22], mais elle permet aussi l'évasion immunitaire tumorale dans le mélanome [9,19]. L'UV agit également comme immunosuppresseur en inhibant la présentation antigénique et en induisant l'apoptose leucocytaire [26], tout en favorisant la mélanogenèse via l'IFN- γ [21] et en provoquant des dommages mutagènes cumulatifs [6].

La biologie des cellules souches mélanocytaires du follicule pileux, identifiées par des marqueurs comme Lgr6 [13], est centrale pour la repigmentation. Ces cellules souches folliculaires migrent vers l'épiderme après blessure ou irradiation UV de manière dépendante du signalment Mc1r [28], et leur niche est définie dans le follicule pileux [5]. Le facteur de transcription MITF, régulateur maître du développement mélanocytaire et oncogène du mélanome [8], est modulé par un réseau transcriptionnel ZEB2-MITF-ZEB1 contrôlant la mélanogenèse [25].

Concernant le vitiligo, la maladie résulte d'une destruction auto-immune des mélanocytes impliquant des mécanismes inflammatoires complexes [10,17,24]. L'inhibition de la voie JAK-STAT par le ruxolitinib constitue une avancée thérapeutique majeure, démontrant une repigmentation significative dans des essais cliniques de phase 3 [23] et des cas cliniques pionniers [27]. L'hyperpigmentation post-inflammatoire illustre par ailleurs le lien étroit entre inflammation et dérégulation pigmentaire [18]. Les outils transgéniques conditionnels, notamment les systèmes Cre inducibles spécifiques des mélanocytes [29,2,20], ont été déterminants pour modéliser ces processus in vivo [7].

- [4] — Article de référence sur la biologie structurale et moléculaire des COX-1 et COX-2, fondement conceptuel de tout le volet prostaglandinique du cluster et cible des AINS.

- [9] — Démonstration princeps que la production de PGE2 par les cellules de mélanome BRAF-muté permet l'évasion immunitaire tumorale, reliant directement COX-2, immunosuppression et progression mélanomateuse.

- [10] — Revue de référence du *Lancet* sur le vitiligo, synthétisant la physiopathologie auto-immune, la classification et les options thérapeutiques, pivot clinique du cluster.

- [28] — Découverte que la migration des cellules souches mélanocytaires folliculaires vers l'épiderme après UV ou blessure dépend de Mc1r, mécanisme clé pour comprendre la repigmentation.

- [14] — Mise en évidence de l'interaction génétique entre PGE2 et voie Wnt dans la spécification des cellules souches et la régénération, lien moléculaire fondamental entre inflammation et renouvellement mélanocytaire.

- [23] — Essais de phase 3 du ruxolitinib topique dans le vitiligo, validation clinique de l'inhibition JAK comme stratégie de repigmentation, tournant thérapeutique majeur.

- [8] — Revue faisant de MITF le régulateur maître du développement mélanocytaire et oncogène du mélanome, nœud transcriptionnel central reliant biologie normale et pathologique du mélanocyte.

- [5] — Définition de la niche des cellules souches épithéliales cutanées, cadre conceptuel indispensable pour comprendre la biologie des cellules souches folliculaires incluant les mélanocytes.

Phase 1 — Fondations moléculaires (1991–2005) : Les travaux initiaux établissent le rôle des kératinocytes dans l'initiation inflammatoire cutanée [12], la biochimie des cyclooxygénases [4], l'induction de COX-2 par les UV [15,30] et l'immunosuppression UV-médiée [26]. La niche des cellules souches cutanées est définie [5], et les outils transgéniques conditionnels sont développés [20,29].

Phase 2 — Intégration cellules souches/inflammation (2006–2013) : L'interaction PGE2-Wnt dans la régénération des cellules souches est découverte [14,22]. MITF est reconnu comme régulateur maître [8]. La migration Mc1r-dépendante des mélanocytes souches folliculaires est démontrée [28], et le rôle de l'IFN-γ dans la mélanogenèse UV-induite est établi [21]. Les marqueurs de cellules souches comme Lgr6 sont identifiés [13].

Phase 3 — Virage translationnel vers le vitiligo et l'immunothérapie (2015–2022) : Un tournant majeur s'opère avec la démonstration de l'évasion immunitaire COX-2-dépendante dans le mélanome [9,19], la caractérisation approfondie du vitiligo comme maladie auto-immune [10,17,24], et surtout l'émergence du ruxolitinib comme thérapie de repigmentation [27,23]. Ce virage illustre une convergence entre la recherche fondamentale sur l'inflammation/cellules souches et les applications cliniques dermatologiques.

Dualité fonctionnelle de PGE2 : PGE2 favorise la régénération des cellules souches [14,22] mais simultanément l'évasion immunitaire tumorale [9,19]. Cette ambivalence pose un dilemme thérapeutique non résolu : l'inhibition de COX-2 pourrait compromettre la régénération mélanocytaire tout en favorisant l'immunosurveillance anti-tumorale. Aucune étude du cluster ne traite directement ce compromis dans le contexte du vitiligo.

Lien mécanistique COX-2/vitiligo insuffisamment exploré : Alors que l'induction de COX-2 par les UV est bien documentée [15,30] et que la photothérapie UV est utilisée dans le vitiligo [10], le rôle précis des prostaglandines dans la repigmentation du vitiligo reste une lacune majeure. L'articulation entre l'effet immunosuppresseur des UV [26] et la mobilisation des cellules souches mélanocytaires [28] via COX-2 n'est pas formalisée.

Modèles murins vs. réalité humaine : Les systèmes transgéniques Cre-lox spécifiques des mélanocytes [29,2,20] et les modèles tumoraux [7,9] sont essentiels mais la transposition à la pathologie humaine du vitiligo reste incertaine. Les essais cliniques du ruxolitinib [23] montrent une repigmentation incomplète et des effets secondaires, suggérant que les mécanismes in vivo humains sont plus complexes que ce que les modèles murins prédisent [17].

Rôle des cellules dendritiques et macrophages : La migration des cellules dendritiques [16] et la polarisation des macrophages dans la réparation tissulaire [3] sont documentées de manière générale, mais leur rôle spécifique dans la destruction ou la régénération mélanocytaire dans le vitiligo et l'hyperpigmentation post-inflammatoire [18] reste largement inféré plutôt que démontré expérimentalement.

Réseau transcriptionnel MITF et vitiligo : Si le réseau ZEB2-MITF-ZEB1 est caractérisé dans la mélanogenèse et la progression du mélanome [25,8], son implication dans la dysfonction mélanocytaire du vitiligo n'est pas établie, constituant un gap notable entre biologie du mélanome et pathologie auto-immune pigmentaire.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. □ □ **The dynamics and regulators of cell fate decisions are revealed by pseudotemporal ordering of single cells** — Nature Biotechnology (2014) 7, 632 □ DOI
2. □ □ **A robust and high-throughput Cre reporting and characterization system for the whole mouse brain** — Nature Neuroscience (2009) 7, 273 □ DOI

3. □ □ **Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis** — Immunity (2016) 4, 148 □ DOI
4. □ **Cyclooxygenases: Structural, Cellular, and Molecular Biology** — Annual Review of Biochemistry (2000) 2, 904 □ DOI
5. □ **Defining the Epithelial Stem Cell Niche in Skin** — Science (2003) 2, 029 □ DOI

6. [□ □ UV Radiation and the Skin](#) — International Journal of Molecular Sciences (2013) 1,869 [□ DOI](#)
7. [□ Restoration of p53 function leads to tumour regression in vivo](#) — Nature (2007) 1,829 [□ DOI](#)
8. [□ MITF: master regulator of melanocyte development and melanoma oncogene](#) — Trends in Molecular Medicine (2006) 1,145 [□ DOI](#)
9. [□ □ Cyclooxygenase-Dependent Tumor Growth through Evasion of Immunity](#) — Cell (2015) 1,087 [□ DOI](#)
10. [□ Vitiligo](#) — The Lancet (2015) 893 [□ DOI](#)
11. [□ Distinct stem cells contribute to mammary gland development and maintenance](#) — Nature (2011) 854 [□ DOI](#)
12. [□ □ Keratinocytes as initiators of inflammation](#) — The Lancet (1991) 776 [□ DOI](#)
13. [□ □ *Lgr6* Marks Stem Cells in the Hair Follicle That Generate All Cell Lineages of the Skin](#) — Science (2010) 746 [□ DOI](#)
14. [□ □ Genetic Interaction of PGE2 and Wnt Signaling Regulates Developmental Specification of Stem Cells and Regeneration](#) — Cell (2009) 700 [□ DOI](#)
15. [□ COX-2 expression is induced by UVB exposure in human skin: implications for the development of skin cancer](#) — Carcinogenesis (1998) 598 [□ DOI](#)
16. [□ □ Dendritic cell migration in inflammation and immunity](#) — Cellular and Molecular Immunology (2021) 487 [□ DOI](#)
17. [□ New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo](#) — Journal of the American Academy of Dermatology (2017) 459 [□ DOI](#)
18. [□ □ Postinflammatory hyperpigmentation: a review of the epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of color.](#) — PubMed (2010) 412
19. [□ □ Cyclooxygenase-2 promotes tumor growth and suppresses tumor immunity](#) — Cancer Cell International (2015) 401 [□ DOI](#)
20. [□ □ Conditional and inducible transgene expression in mice through the combinatorial use of Cre-mediated recombination and tetracycline induction](#) — Nucleic Acids Research (2005) 387 [□ DOI](#)
21. [□ Interferon-γ links ultraviolet radiation to melanomagenesis in mice](#) — Nature (2011) 293 [□ DOI](#)
22. [□ □ Prostaglandin E2 Enhances Human Cord Blood Stem Cell Xenotransplants and Shows Long-Term Safety in Preclinical Nonhuman Primate Transplant Models](#) — Cell stem cell (2011) 267 [□ DOI](#)
23. [□ Two Phase 3, Randomized, Controlled Trials of Ruxolitinib Cream for Vitiligo](#) — New England Journal of Medicine (2022) 242 [□ DOI](#)
24. [□ Vitiligo: An Update on Pathophysiology and Treatment Options](#) — American Journal of Clinical Dermatology (2017) 204 [□ DOI](#)
25. [□ □ Identification of a ZEB2-MITF-ZEB1 transcriptional network that controls melanogenesis and melanoma progression](#) — Cell Death and Differentiation (2014) 203 [□ DOI](#)
26. [□ □ Mechanisms of UV-induced immunosuppression](#) — The Keio Journal of Medicine (2005) 195 [□ DOI](#)
27. [□ Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata \(AA\)](#) — Journal of the American Academy of Dermatology (2015) 190 [□ DOI](#)
28. [□ □ Direct migration of follicular melanocyte stem cells to the epidermis after wounding or UVB irradiation is dependent on Mc1r signaling](#) — Nature Medicine (2013) 179 [□ DOI](#)
29. [□ Characterization of melanocyte-specific inducible Cre recombinase transgenic mice](#) — genesis (2006) 162 [□ DOI](#)
30. [□ □ Epidermal COX-2 Induction Following Ultraviolet Irradiation: Suggested Mechanism for the Role of COX-2 Inhibition in Photoprotection](#) — Journal of Investigative Dermatology (2003) 152 [□ DOI](#)

CLUSTER 6 36 articles dans le réseau**Psychodermatologie et psychoneuroimmunologie : interactions entre stress, système neuroendocrinien, immunité et maladies cutanées**

Analyse du Cluster Bibliométrique

Psychodermatologie et psychoneuroimmunologie : interactions entre stress, système neuroendocrinien, immunité et maladies cutanées

Ce cluster rassemble des travaux explorant les liens bidirectionnels entre le système nerveux central, le système immunitaire et la peau, dans le cadre conceptuel de la psychoneuroimmunologie (PNI) [20]. Le stress psychologique module la réponse immunitaire par l'intermédiaire d'axes neuroendocriniens, notamment l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) dont la dysrégulation est impliquée dans la dépression et les maladies inflammatoires [5]. Les mécanismes incluent la libération de glucocorticoïdes et de catécholamines qui altèrent le trafic leucocytaire, la production de cytokines et la fonction immunitaire [2,7]. Ces cytokines pro-inflammatoires induisent en retour des comportements de type dépressif (« sickness behavior »), créant une boucle rétroactive entre inflammation et troubles de l'humeur [4,10].

La peau constitue un organe neuroendocrinien à part entière, exprimant localement le système CRH/POMC et produisant des neuropeptides tels que l' α -MSH, la β -endorphine et l'ACTH [3,6]. Les neurotrophines et leurs récepteurs jouent un rôle complémentaire dans la signalisation neuro-cutanée [11,12]. Le système nerveux sympathique module également des fonctions cutanées comme la sudation [15,24] et le flushing facial, ce dernier étant exacerbé chez les patients atteints de rosacée via une hyperactivité sympathique en réponse à des déclencheurs [26,22].

Cliniquement, le stress est un facteur aggravant reconnu dans le psoriasis [1,25], les maladies rhumatismales [16] et le prurit fonctionnel [18,28]. L'impact psychosocial des dermatoses est considérable : le vitiligo [13], l'acné [14,19] et la dysmorphophobie corporelle [23] altèrent significativement la qualité de vie et l'estime de soi. La fibromyalgie illustre un modèle de dérégulation allostasique systémique [27]. L'approche psychosomatique en dermatologie pédiatrique [30] et adulte [29] demeure sous-exploitée malgré la prévalence élevée des comorbidités psychiques. La mesure fiable du dysfonctionnement immunitaire lié au stress reste un défi méthodologique [21], et la PNI propose un modèle bio-psycho-social intégrateur pour la santé et la maladie [9,20].

- [3] Słomiński et al. (2000) : Article fondateur démontrant que la peau possède un système CRH/POMC fonctionnel complet, établissant la peau comme organe neuroendocrinien autonome capable de répondre localement au stress.

- [2] Padgett & Glaser (2003) : Revue très citée (>1000 citations) synthétisant les mécanismes par lesquels le stress aigu et chronique modulent différenciellement la réponse immunitaire, pierre angulaire de la PNI.

- [6] Słomiński (2000) : Complément de [3], cette revue dans *Endocrine Reviews* pose les bases conceptuelles de la neuroendocrinologie cutanée dans son ensemble.

- [5] Gold (2014) : Synthèse majeure sur la dysrégulation de l'axe du stress dans la dépression, reliant neurobiologie du stress et pathologie psychiatrique, essentielle pour comprendre les comorbidités psycho-dermatologiques.

- [7] Dhabhar (2002) : Contribution clé distinguant les effets immunostimulants du stress aigu des effets immunosuppresseurs du stress chronique, via le trafic leucocytaire et les cytokines.

- [4] Kelley et al. (2003) : Article fondateur sur le « sickness behavior » induit par les cytokines, démontrant la communication bidirectionnelle entre système immunitaire et cerveau.

- [1] Fredriksson & Pettersson (1978) : Bien que centré sur un traitement du psoriasis, cet article introduit le PASI (Psoriasis Area and Severity Index), outil de mesure universellement utilisé qui sous-tend toute la recherche clinique ultérieure sur le psoriasis.

- [9] Kiecolt-Glaser et al. (2002) : Revue programmatique reliant PNI et médecine psychosomatique, plaidant pour l'intégration des

mécanismes immunitaires dans la compréhension des maladies liées au stress.

Phase 1 (1978-2003) — Fondations conceptuelles : Les travaux pionniers établissent les bases de la neuroendocrinologie cutanée [3,6], les mécanismes du stress sur l'immunité [2,7], le sickness behavior [4] et le lien PNI-médecine psychosomatique [9]. L'outil de mesure PASI pour le psoriasis date de cette période [1]. Les questions méthodologiques sur la mesure du dysfonctionnement immunitaire lié au stress sont soulevées [21].

Phase 2 (2006-2009) — Expansion clinique et psychosociale : L'accent se déplace vers l'impact des dermatoses sur la qualité de vie [13,14], les neurotrophines comme médiateurs neuro-cutanés [11,12], les comorbidités cardiovasculaires de la dépression [17], et les modèles intégratifs comme l'allostasie [27]. La PNI est formalisée comme approche bio-psycho-sociale [20].

Phase 3 (2012-2015) — Mécanismes précis et nouveaux phénotypes : On observe un virage vers la démonstration de liens causaux spécifiques : la dépression comme facteur de risque indépendant du psoriasis [25], l'hyperactivité sympathique mesurée objectivement dans la rosacée [26], les mécanismes fins du prurit [28], la sudation émotionnelle [24] et la prévalence de la dysmorphophobie en dermatologie [23]. Les études deviennent plus ciblées et mécanistiques, passant de modèles conceptuels généraux à des preuves physiologiques quantifiables [26].

Causalité vs. association : La relation entre dépression et psoriasis [25] ou entre stress et maladies rhumatismales [16] reste largement corrélationnelle. Les mécanismes causaux précis par lesquels le stress déclenche ou aggrave des dermatoses spécifiques ne sont pas entièrement élucidés, malgré les modèles neuroendocriniens proposés [3,6].

Dualité de l'effet du stress sur l'immunité : La distinction entre effets immunostimulants (stress aigu) et immunosuppresseurs (stress chronique) [7] soulève la question de savoir à quel moment le stress bascule d'un rôle adaptatif à un rôle pathogène, un seuil qui reste mal défini [2,7].

Mesures et méthodologie : Vedhara et al. [21] soulignent les difficultés considérables dans la mesure fiable du dysfonctionnement immunitaire lié au stress, ce qui fragilise la reproductibilité des résultats en PNI.

Sous-représentation de la psychodermatologie clinique : Malgré la prévalence élevée des comorbidités psychiques en dermatologie [29,30], les critères diagnostiques restent flous pour des entités comme le prurit psychogène [18], et la prise en charge intégrée demeure marginale.

Lacune majeure par rapport à la requête de recherche : Ce cluster est très éloigné de la thématique initiale « vitiligo, mast cells, autoimmune CD8 T cells, melanocyte destruction ». Le vitiligo n'apparaît que sous l'angle de la qualité de vie [13], sans aucune exploration des mécanismes auto-immuns de destruction mélanocytaire, du rôle des mastocytes ou des lymphocytes T CD8+. Ce décalage suggère que le regroupement par co-citation reflète davantage la dimension psychosociale et neuroendocrinienne des dermatoses que leur immunopathologie spécifique.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☐ **Severe Psoriasis – Oral Therapy with a New Retinoid** — *Dermatology* (1978) 2,730 [DOI](#)
2. ☐ **How stress influences the immune response** — *Trends in Immunology* (2003) 1,045 [DOI](#)
3. ☐ **Corticotropin Releasing Hormone and Proopiomelanocortin Involvement in the Cutaneous Response to Stress** — *Physiological Reviews* (2000) 768 [DOI](#)
4. ☐ **Cytokine-induced sickness behavior** — *Brain Behavior and Immunity* (2003) 712 [DOI](#)
5. ☐ **The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness** — *Molecular Psychiatry* (2014) 631 [DOI](#)
6. ☐ **Neuroendocrinology of the Skin** — *Endocrine Reviews* (2000) 497 [DOI](#)
7. ☐ **Stress-induced augmentation of immune function—The role of stress hormones, leukocyte trafficking, and cytokines** — *Brain Behavior and Immunity* (2002) 465 [DOI](#)
8. ☐ ☐ **The Influence of Painful Sunburns and Lifetime Sun Exposure on the Risk of Actinic Keratoses, Seborrheic Warts, Melanocytic Nevi, Atypical Nevi, and Skin Cancer** — *Journal of Investigative Dermatology* (2003) 362 [DOI](#)
9. ☐ **Psychoneuroimmunology and Psychosomatic Medicine: Back to the Future** — *Psychosomatic Medicine* (2002) 359 [DOI](#)
10. ☐ **Depression and immunity: A role for T cells?** — *Brain Behavior and Immunity* (2009) 336 [DOI](#)
11. ☐ **Clinical relevance of the neurotrophins and their receptors** — *Clinical Science* (2006) 319 [DOI](#)
12. ☐ ☐ **Neurotrophin signaling: many exciting surprises!** — *Cellular and Molecular Life Sciences* (2006) 273 [DOI](#)
13. ☐ **The burden of vitiligo: Patient characteristics associated with quality of life** — *Journal of the American Academy of Dermatology* (2009) 209 [DOI](#)

14. [Self-esteem and body satisfaction among late adolescents with acne: Results from a population survey](#) — Journal of the American Academy of Dermatology (2008) 209 [DOI](#)
15. [Mechanisms and controllers of eccrine sweating in humans](#) — Frontiers in Bioscience-Scholar (2009) 197 [DOI](#)
16. [STRESS AND RHEUMATIC DISEASES](#) — Rheumatic Disease Clinics of North America (2000) 189 [DOI](#)
17. [Relation of Depression to Severity of Illness in Heart Failure \(from Heart Failure And a Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training \[HF-ACTION\]\)](#) — The American Journal of Cardiology (2009) 132 [DOI](#)
18. [Functional Itch Disorder or Psychogenic Pruritus: Suggested Diagnosis Criteria From the French Psychodermatology Group](#) — Acta Dermato Venereologica (2007) 117 [DOI](#)
19. [Acne vulgaris and quality of life among young adults in South India](#) — Indian Journal of Dermatology (2014) 107 [DOI](#)
20. [Psychoneuroimmunology: A bio-psycho-social approach to health and disease](#) — Scandinavian Journal of Psychology (2009) 92 [DOI](#)
21. [The measurement of stress-related immune dysfunction in psychoneuroimmunology](#) — Neuroscience & Biobehavioral Reviews (1999) 91 [DOI](#)
22. [Rosacea: Current thoughts on origin](#) — Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery (2001) 71 [DOI](#)
23. [The frequency of body dysmorphic disorder in dermatology and cosmetic dermatology clinics: a study from Turkey](#) — Clinical and Experimental Dermatology (2014) 64 [DOI](#)
24. [Sweating on the palm and sole: physiological and clinical relevance](#) — Clinical Autonomic Research (2015) 60 [DOI](#)
25. [Depression and the risk of psoriasis in US women](#) — Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology (2012) 52 [DOI](#)
26. [Augmented supraorbital skin sympathetic nerve activity responses to symptom trigger events in rosacea patients](#) — Journal of Neurophysiology (2015) 44 [DOI](#)
27. [Complex Adaptive Systems Allostasis in Fibromyalgia](#) — Rheumatic Disease Clinics of North America (2009) 37 [DOI](#)
28. [Understanding itch: An update on mediators and mechanisms of pruritus](#) — Indian Journal of Dermatology Venereology and Leprology (2014) 26 [DOI](#)
29. [Psychosomatic Factors in Dermatology: Special Perspectives for Application in Clinical Practice](#) — Dermatologic Clinics (2005) 21 [DOI](#)
30. [Common psychocutaneous disorders in children](#) — Neuropsychiatric Disease and Treatment (2015) 15 [DOI](#)

CLUSTER 7 34 articles dans le réseau**Rôle des granzymes (en particulier le granzyme B) et de la voie cytotoxique perforine/granzyme dans les maladies auto-immunes, inflammatoires cutanées et la génération d'auto-antigènes.**

Analyse du Cluster Bibliométrique

Rôle des granzymes (en particulier le granzyme B) et de la voie cytotoxique perforine/granzyme dans les maladies auto-immunes, inflammatoires cutanées et la génération d'auto-antigènes.

Ce cluster réunit des travaux centrés sur la biologie des granzymes et de la perforine, protéases contenues dans les granules cytotoxiques des lymphocytes T CD8+ et des cellules NK, et leur implication dans les pathologies auto-immunes et inflammatoires, en particulier cutanées.

Les fondements biologiques du cluster reposent sur la caractérisation des voies de mort cellulaire médiées par les granzymes et la perforine [1,2]. Le granzyme B (GrB) apparaît comme un acteur clé non seulement intracellulaire, induisant l'apoptose des cellules cibles, mais aussi extracellulaire, où il contribue à la dégradation de la matrice extracellulaire, à la libération de TGF- β 1 actif à partir de protéoglycanes [15], et au remodelage tissulaire dans le photovieillissement cutané [17] et l'athérosclérose [18]. Cette dualité fonctionnelle remet en question le dogme d'un rôle exclusivement intracellulaire [4,13].

Une contribution majeure du cluster est la démonstration que le GrB clive de manière préférentielle des auto-antigènes ciblés dans les maladies auto-immunes systémiques [3,19]. Cette protéolyse génère des fragments antigéniques uniques reconnus par des auto-anticorps dans la sclérodermie [22,30] et le syndrome de Sjögren [25], reliant directement la cytotoxicité lymphocytaire à la rupture de tolérance.

Sur le plan clinique, l'activation des lymphocytes T CD8+ exprimant perforine et GrB est corrélée à l'activité du lupus érythémateux systémique [6] et caractérise les infiltrats inflammatoires des dermatoses dites « d'interface » : lupus érythémateux cutané [11,26], lichen plan [12,24,28], dermatomyosite [26], dermatite atopique et psoriasis [14,23]. Un modèle unificateur propose que l'inflammation cytotoxique associée à l'interféron de type I constitue le mécanisme pathogénique commun de ces dermatoses d'interface [8], avec recrutement des lymphocytes cytotoxiques via l'axe IP10/CXCR3 [12].

La régulation de cette cytotoxicité implique l'inhibiteur endogène PI-9 (serpine) [5], tandis que des inhibiteurs pharmacologiques du GrB ont été développés [27]. Enfin, des données émergentes montrent que les mastocytes intratumoraux peuvent promouvoir l'immunosuppression via la voie TNF- α /PD-L1 [10], et que les kératinocytes eux-mêmes acquièrent une capacité cytotoxique sous irradiation UV-B [21].

- [1] Voskoboinik et al. (2015) : Revue de référence la plus citée (1255 citations) offrant une synthèse exhaustive des fonctions de la perforine et des granzymes en pathologie humaine, servant de cadre conceptuel à l'ensemble du cluster.

- [2] Chowdhury & Lieberman (2008) : Revue fondatrice détaillant les multiples voies de mort cellulaire programmée induites par les granzymes, établissant la diversité mécanistique au-delà de la seule apoptose classique.

- [3] Casciola-Rosen et al. (1999) : Article pivot démontrant que la susceptibilité au clivage par le GrB prédit fortement le statut d'auto-antigène, établissant le lien conceptuel entre cytotoxicité et auto-immunité.

- [4] Boivin et al. (2009) : Revue remettant en question le dogme du rôle exclusivement intracellulaire du GrB, ouvrant le champ des fonctions extracellulaires (remodelage matriciel, inflammation chronique).

- [8] Wenzel & Tüting (2008) : Article unificateur proposant que l'inflammation cytotoxique IFN-dépendante contre des antigènes viraux, du soi ou tumoraux constitue le mécanisme commun des dermatites d'interface.

- [5] Sun et al. (1996) : Identification de PI-9, premier inhibiteur cytosolique endogène du GrB, essentiel pour comprendre la régulation de la cytotoxicité et la protection des cellules effectrices elles-mêmes.

- **[19] Darrah & Rosen (2010)** : Synthèse intégrative sur le clivage des auto-antigènes par le GrB dans l'auto-immunité, consolidant le paradigme initié par [3].

Phase 1 – Fondements moléculaires (1989-2002) : Les travaux initiaux caractérisent la structure génomique [29], la structure cristalline [16] et les mécanismes de dégranulation séquentielle des CTL [7]. Parallèlement, la découverte de PI-9 [5] et la démonstration du clivage préférentiel des auto-antigènes [3] posent les bases mécanistiques.

Phase 2 – Applications cliniques et cutanées (2001-2009) : Un virage vers la pathologie humaine s'opère avec la caractérisation du GrB dans les infiltrats inflammatoires du lichen plan [24,28], du lupus cutané [11,26], de la dermatite atopique et du psoriasis [14]. Le modèle unificateur d'interface dermatitis IFN-dépendant émerge [8,12]. En parallèle, les rôles extracellulaires du GrB sont reconnus [4,9,13].

Phase 3 – Remodelage tissulaire et immunorégulation (2012-2019) : Les travaux récents élargissent les fonctions du GrB au remodelage de la matrice extracellulaire et à la libération de facteurs de croissance [15,17]. Un virage vers l'immunorégulation apparaît avec l'implication des mastocytes dans la suppression immunitaire tumorale via PD-L1 [10] et l'intérêt pour les déséquilibres Th17/Treg [23]. L'article sur l'alopécie areata [20] témoigne de l'extension du paradigme cytotoxique auto-immun à d'autres organes cibles.

- **Rôle intracellulaire vs extracellulaire du GrB** : Un débat persiste sur l'importance relative de ces deux fonctions. Boivin et al. [4] et Buzza & Bird [13] challengent le dogme intracellulaire, mais les mécanismes de régulation du GrB extracellulaire restent insuffisamment compris, et les conséquences pathologiques in vivo sont encore partiellement documentées [15,17].

- **Causalité vs corrélation dans les maladies cutanées** : Si la présence de CTL GrB+ est bien établie dans les dermatoses d'interface [8,11,12,24,26,28], la démonstration formelle que le GrB est le médiateur direct de la destruction tissulaire (et non un simple marqueur d'activation) reste incomplète. Le développement d'inhibiteurs sélectifs [27] pourrait combler cette lacune, mais aucun essai clinique n'est rapporté dans ce cluster.

- **Lacune sur le vitiligo et les mélanocytes** : Malgré la requête de recherche initiale portant sur la destruction des mélanocytes dans le vitiligo, ce cluster ne contient aucun article spécifiquement centré sur le vitiligo. Le lien entre la cytotoxicité GrB-dépendante et la perte mélanocytaire reste un gap notable, alors que le modèle d'interface dermatitis [8] et le rôle des CD8+ cytotoxiques [6,7] fournissent un cadre transposable.

- **Rôle des mastocytes** : L'article [10] sur les mastocytes et PD-L1 dans le cancer gastrique apparaît relativement isolé dans ce cluster dominé par la biologie des CTL. L'interaction entre mastocytes et lymphocytes cytotoxiques dans les maladies auto-immunes cutanées constitue un domaine sous-exploré.

- **Régulation endogène insuffisamment étudiée** : Bien que PI-9 ait été identifié comme inhibiteur du GrB [5], son rôle dans la susceptibilité différentielle des tissus cibles (mélanocytes, kératinocytes, cellules vasculaires) aux dommages cytotoxiques n'a pas été systématiquement exploré, alors que la spécificité tissulaire du clivage est démontrée [30,21].

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1.  **Perforin and granzymes: function, dysfunction and human pathology** — Nature reviews. Immunology (2015) 1,255  DOI
2.  **Death by a Thousand Cuts: Granzyme Pathways of Programmed Cell Death** — Annual Review of Immunology (2008) 683  DOI
3.   **Cleavage by Granzyme B Is Strongly Predictive of Autoantigen Status** — The Journal of Experimental Medicine (1999) 486  DOI
4.   **Intracellular versus extracellular granzyme B in immunity and disease: challenging the dogma** — Laboratory Investigation (2009) 304  DOI
5.   **A Cytosolic Granzyme B Inhibitor Related to the Viral Apoptotic Regulator Cytokine Response Modifier A Is Present in Cytotoxic Lymphocytes** — Journal of Biological Chemistry (1996) 298  DOI
6.  **Increase in activated CD8+ T lymphocytes expressing perforin and granzyme B correlates with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus** — Arthritis & Rheumatism (2005) 259  DOI
7.  **Serial killing by cytotoxic T lymphocytes: T cell receptor triggers degranulation, re-filling of the lytic granules and secretion of lytic proteins via a non-granule pathway** — European Journal of Immunology (1995) 224  DOI

8. [□ An IFN-Associated Cytotoxic Cellular Immune Response against Viral, Self-, or Tumor Antigens Is a Common Pathogenetic Feature in "Interface Dermatitis" — Journal of Investigative Dermatology \(2008\) 205 \[DOI\]\(#\)](#)
9. [□ □ The levels of soluble granzyme A and B are elevated in plasma and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis \(RA\) — Clinical & Experimental Immunology \(1999\) 160 \[DOI\]\(#\)](#)
10. [□ □ Increased intratumoral mast cells foster immune suppression and gastric cancer progression through TNF-α-PD-L1 pathway — Journal for ImmunoTherapy of Cancer \(2019\) 160 \[DOI\]\(#\)](#)
11. [□ Scarring skin lesions of discoid lupus erythematosus are characterized by high numbers of skin-homing cytotoxic lymphocytes associated with strong expression of the type I interferon-induced protein MxA — British Journal of Dermatology \(2005\) 133 \[DOI\]\(#\)](#)
12. [□ Type I interferon-associated cytotoxic inflammation in lichen planus — Journal of Cutaneous Pathology \(2006\) 126 \[DOI\]\(#\)](#)
13. [□ Extracellular granzymes: current perspectives — Biological Chemistry \(2006\) 122 \[DOI\]\(#\)](#)
14. [□ Perforin and granzyme B may contribute to skin inflammation in atopic dermatitis and psoriasis — British Journal of Dermatology \(2001\) 105 \[DOI\]\(#\)](#)
15. [□ □ Granzyme B Cleaves Decorin, Biglycan and Soluble Betaglycan, Releasing Active Transforming Growth Factor-β1 — PLoS ONE \(2012\) 104 \[DOI\]\(#\)](#)
16. [□ The structure of the pro-apoptotic protease granzyme B reveals the molecular determinants of its specificity. — Nature Structural Biology \(2000\) 100 \[DOI\]\(#\)](#)
17. [□ □ Granzyme B mediates both direct and indirect cleavage of extracellular matrix in skin after chronic low-dose ultraviolet light irradiation — Aging Cell \(2014\) 96 \[DOI\]\(#\)](#)
18. [□ □ Granzyme B in Atherosclerosis and Transplant Vascular Disease: Association with Cell Death and Atherosclerotic Disease Severity — Modern Pathology \(2003\) 92 \[DOI\]\(#\)](#)
19. [□ □ Granzyme B cleavage of autoantigens in autoimmunity — Cell Death and Differentiation \(2010\) 86 \[DOI\]\(#\)](#)
20. [□ □ Italian Guidelines in diagnosis and treatment of alopecia areata — Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia \(2019\) 86 \[DOI\]\(#\)](#)
21. [□ □ Human Keratinocytes Acquire Cellular Cytotoxicity under UV-B Irradiation — Journal of Biological Chemistry \(2006\) 82 \[DOI\]\(#\)](#)
22. [□ □ Recognition of Granzyme B-generated autoantigen fragments in scleroderma patients with ischemic digital loss — Arthritis & Rheumatism \(2002\) 78 \[DOI\]\(#\)](#)
23. [□ □ Characterization of Th17 and FoxP3⁺ Treg Cells in Paediatric Psoriasis Patients — Scandinavian Journal of Immunology \(2015\) 75 \[DOI\]\(#\)](#)
24. [□ The role of granzyme B-expressing CD8-positive T cells in apoptosis of keratinocytes in lichen planus — Archives of Dermatological Research \(1997\) 73 \[DOI\]\(#\)](#)
25. [□ Novel fragments of the Sjögren's syndrome autoantigens ?-fodrin and type 3 muscarinic acetylcholine receptor generated during cytotoxic lymphocyte granule-induced cell death — Arthritis & Rheumatism \(2001\) 73 \[DOI\]\(#\)](#)
26. [□ Identification of granzyme B-expressing CD-8-positive T cells in lymphocytic inflammatory infiltrate in cutaneous lupus erythematosus and in dermatomyositis — Clinical and Experimental Dermatology \(2009\) 72 \[DOI\]\(#\)](#)
27. [□ □ Discovery of potent, selective human granzyme B inhibitors that inhibit CTL mediated apoptosis — Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters \(2002\) 60 \[DOI\]\(#\)](#)
28. [□ Involvement of granzyme B and granulysin in the cytotoxic response in lichen planus — Journal of Cutaneous Pathology \(2008\) 50 \[DOI\]\(#\)](#)
29. [□ Genomic organization and chromosomal assignment for a serine protease gene \(CSPB\) expressed by human cytotoxic lymphocytes — Genomics \(1989\) 45 \[DOI\]\(#\)](#)
30. [□ Selective cleavage of nucleolar autoantigen B23 by granzyme B in differentiated vascular smooth muscle cells: Insights into the association of specific autoantibodies with distinct disease phenotypes — Arthritis & Rheumatism \(2004\) 34 \[DOI\]\(#\)](#)

Axe 4 — Biomarqueurs et suivi clinique

56 articles-sources · 8 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 302 articles · 6 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Biomarqueurs et suivi clinique ». Les clusters révèlent 8 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (156 articles) — Ce cluster réunit des travaux centrés sur l'urticaire chronique spontanée (UCS), maladie affectant environ 0,5 à 1 % de la population à un instant donné, avec une prévalence vie entière estimée à au moins 8,8 % et des variations régionales considérables. La maladie engendre un fardeau humanistique et économique substantiel, avec une altération marquée de la qualité de vie, particulièrement chez les patients présentant un angio-œdème associé. Sur le plan physiopathologique, le rôle central des mastocytes est établi, ces cellules constituant une source majeure d'histamine, de cytokines et de facteurs de croissance. **[8] Hide et al. (1993)**

Cluster 1 (148 articles) — Ce cluster réunit des travaux portant sur les mécanismes immunologiques fondamentaux des maladies inflammatoires cutanées, principalement la dermatite atopique (DA), le psoriasis et, dans une moindre mesure, le vitiligo. Le dénominateur commun est l'exploration des voies immunitaires — innées et adaptatives — qui gouvernent l'activité de ces maladies et ouvrent la voie à des biomarqueurs et thérapies ciblées. Sur le plan de l'immunité adaptative, la découverte d'une lignée Th17 distincte des voies Th1/Th2 a fondamentalement restructuré la compréhension du psoriasis, maladie dont la pathogenèse repose sur l'axe IL-17/IL-23. **Immunopathologie des dermatoses inflammatoires chroniques : mécanismes immunitaires innés et adaptatifs, biomarqueurs et cibles thérapeutiques dans la dermatite atopique, le psoriasis et le vitiligo.**

Cluster 2 (106 articles) — Ce cluster s'articule autour de la compréhension des mécanismes immunitaires conduisant à la destruction auto-immune des follicules pileux dans l'alopécie areata (AA), avec des extensions vers le vitiligo et la dermatite atopique. Le concept central est celui du privilège immunitaire folliculaire : les follicules pileux en phase anagène constituent un site de privilège immunitaire relatif, caractérisé par une expression réduite du CMH de classe I et la présence de facteurs immunosuppresseurs. Ce privilège s'étend à la région du bulge, protégeant le réservoir de cellules souches épithéliales par l'expression d'IDO et de HLA-E. **privilège immunitaire folliculaire**

Cluster 3 (56 articles) — Ce cluster est centré sur la biologie de l'IL-33, une cytokine de la famille de l'IL-1 identifiée initialement comme facteur nucléaire des veinules endothéliales hautes (NF-HEV), puis caractérisée comme ligand du récepteur ST2 induisant des réponses de type Th2. L'IL-33 se distingue des cytokines classiques par sa localisation nucléaire constitutive, associée à la chromatine, dans les cellules endothéliales et épithéliales, confirmée par des modèles rapporteurs in vivo montrant une expression forte dans les tissus barrières, les organes lymphoïdes et le cerveau. Le traitement protéolytique de l'IL-33 constitue un axe majeur : contrairement au paradigme initial supposant une activation par la caspase-1 analogue à l'IL-1 β , il a été démontré que les caspases apoptotiques inactivent l'IL-33, tandis que les protéases neutrophiliques (élastase, cathepsine G) génèrent les formes bioactives matures. **L'interleukine-33 (IL-33) comme alarmine : biologie moléculaire, signalisation via le récepteur ST2, et rôles dans l'immunité innée et les pathologies inflammatoires.**

Cluster 1 (17 articles) — Ce front de recherche se caractérise par des approches méthodologiques intégratives combinant l'analyse des circuits immuno-neuronaux, l'identification de biomarqueurs sériques, et l'étude des interactions cellulaires complexes (mastocytes-lymphocytes T, kératinocytes-cellules immunitaires). Les

chercheurs utilisent des modèles multi-omiques pour cartographier les voies Th1/Th2/Th17 et analyser les médiateurs inflammatoires systémiques. Les résultats récents révèlent que les dermatoses inflammatoires chroniques (psoriasis, dermatite atopique, lichen plan) partagent des mécanismes immunopathologiques communs impliquant les alarmines, les interleukines spécifiques, et les interactions mastocytes-CD8.

Immunopathogenèse et biomarqueurs dans les dermatoses inflammatoires chroniques

Cluster 2 (9 articles) — Ce front de recherche se concentre sur l'urticaire chronique spontanée (UCS) plutôt que le vitiligo, révélant les mécanismes immunologiques complexes impliquant mastocytes, lymphocytes T et éosinophiles. Les approches méthodologiques dominent par l'analyse des interactions cellulaires croisées, l'identification de biomarqueurs sériques, et le développement de guidelines cliniques pédiatriques et adultes. Les résultats récents clés montrent que l'UCS présente une pathogenèse auto-immune/auto-inflammatoire avec activation mastocytaire centrale, une prévalence accrue de maladies auto-immunes associées, et des mécanismes d'hypersensibilité non-IgE dépendants. **Immunopathogenèse de l'urticaire chronique spontanée**

2 micro-clusters complètent le panorama : Immunopathogenèse T-cellulaire de l'alopecie areata (5 articles), Axe IL-33/ST2 dans l'immunité inflammatoire (3 articles).

▫ CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Malgré l'approbation des inhibiteurs JAK topiques (ruxolitinib) pour le vitiligo en 2022, aucune étude n'a comparé leur efficacité aux stabilisateurs mastocytaires classiques (cromoglycate, kétotifène) ni évalué leur effet synergique potentiel sur une période supérieure à 6 mois.

Tension mécanistique non résolue : Les JAK inhibiteurs bloquent la signalisation IFN- γ des CD8+ cytotoxiques mais aussi la signalisation IL-4/IL-13 qui pourrait être protectrice pour les mélanocytes via les mastocytes Th2-polarisés, créant une incertitude sur l'équilibre bénéfice/risque à long terme.

Signal faible émergent : Deux essais pilotes non contrôlés suggèrent que l'association antihistaminiques H1/H2 améliore la repigmentation sous photothérapie, mais ces observations n'ont pas été répliquées ni mécanistiquement explorées.

CLUSTERS DÉTAILLÉS – 302 ARTICLES SOURCES · 6 CLUSTERS

CLUSTER 0 1065 articles dans le réseau

Mécanismes neuro-immuno-cutanés : intégration des canaux sensoriels, de l'inflammation et de la barrière épidermique dans la physiopathologie des maladies de la peau.

Analyse Bibliométrique du Cluster

Mécanismes neuro-immuno-cutanés : intégration des canaux sensoriels, de l'inflammation et de la barrière épidermique dans la physiopathologie des maladies de la peau.

Ce cluster réunit des travaux à l'intersection de la neurobiologie sensorielle cutanée, de l'immunologie inflammatoire et de la biologie de la barrière épidermique. Le fil conducteur est la peau comme organe intégrateur où convergent perception sensorielle, réponse immunitaire innée/adaptative et homéostasie tissulaire.

Un premier axe concerne la **transduction sensorielle cutanée**, notamment via les canaux TRP. La découverte du récepteur TRPV1 (récepteur de la capsaïcine) comme canal ionique activé par la chaleur et les stimuli nociceptifs [1] a été confirmée par les modèles murins invalidés montrant une altération de la nociception thermique et chimique [10]. L'identification des récepteurs au froid TRPM8 [18,21] et la classification systématique des canaux TRP [30] ont élargi la compréhension de la thermosensation cutanée. La classification transcriptomique à grande échelle des neurones sensoriels a révélé une diversité fonctionnelle insoupçonnée [22], intégrée dans un cadre mécanistique global de la douleur [7].

Un deuxième axe porte sur l'**inflammation cutanée et les maladies dermatologiques**. Les réponses inflammatoires impliquent des cascades impliquant DAMPs/PAMPs [16], des cytokines dont l'axe IL-23/IL-17 dans le psoriasis [26], et la différenciation Th17 comme lignée distincte [6]. Le psoriasis [17,20] et la dermatite atopique, liée aux mutations de la filaggrine [15] et traitée par dupilumab ciblant l'axe IL-4/IL-13 [27], illustrent ces mécanismes. Le rôle des cellules épithéliales dans l'initiation de l'inflammation allergique via TSLP [25] et la rhinite allergique comme modèle d'inflammation muqueuse [5] complètent ce tableau. Les macrophages jouent un rôle central dans la réparation tissulaire et la fibrose [8].

Un troisième axe concerne la **biologie structurale et microbienne de la peau** : la barrière épidermique [29], la matrice extracellulaire (collagène/élastine) [2], le microbiome cutané [14,19], la pigmentation mélanique [28] et les modèles kératinocytaires [9]. Le stress psychologique module l'immunité cutanée [23], et les modèles murins présentent des limites translationnelles importantes [13].

- [1] Caterina et al. (1997) : Découverte fondatrice du récepteur TRPV1, ouvrant le champ de la transduction thermique et nociceptive cutanée, pierre angulaire de toute la neurobiologie sensorielle de la peau.

- [7] Basbaum et al. (2009) : Revue de synthèse magistrale intégrant les mécanismes cellulaires et moléculaires de la douleur, servant de cadre conceptuel unificateur pour les interactions neuro-cutanées.

- [15] Palmer et al. (2006) : Identification des variants perte-de-fonction de la filaggrine comme facteur de prédisposition majeur à la dermatite atopique, reliant génétique de la barrière épidermique et inflammation.

- [6] Harrington et al. (2005) : Démonstration que les cellules Th17 constituent une lignée distincte des Th1/Th2, révolutionnant la compréhension de l'immunité cutanée inflammatoire, notamment dans le psoriasis.

- [17] Nestlé et al. (2009) : Revue de référence sur le psoriasis intégrant immunopathogenèse, génétique et thérapeutique, servant de cadre clinique pour de nombreux travaux du cluster.

- [14] Grice et al. (2009) : Premier atlas topographique du microbiome cutané humain par séquençage 16S, établissant la diversité site-spécifique des communautés microbiennes de la peau.

- [29] Proksch et al. (2008) : Revue synthétique sur la barrière cutanée physique, chimique et immunologique, texte de référence pour comprendre l'interface peau-environnement.

- **[28]** Slomiński et al. (2004) : Revue exhaustive sur la régulation hormonale de la mélanogenèse, unique texte fondateur du cluster reliant directement mélanocytes et signalisation neuroendocrine cutanée.

Phase 1 (1997-2006) — Découvertes fondamentales : Le cluster s'enracine dans l'identification des canaux TRP sensoriels [1,10,18,21,30] et la caractérisation des mécanismes immunitaires fondamentaux (Th17 [6], DAMPs [16], TSLP [25], filaggrine [15]). La pigmentation mélanique est intégrée dans un cadre neuroendocrine [28].

Phase 2 (2007-2013) — Intégration clinique et modèles : Les revues majeures sur le psoriasis [17,20], la douleur [7], la barrière cutanée [29] et la rhinite allergique [5] synthétisent les connaissances. Le microbiome cutané émerge comme acteur clé [14]. Les limites des modèles murins sont formellement démontrées [13], et le modèle imiquimod est validé pour le psoriasis [26].

Phase 3 (2014-2019) — Ère des « -omiques », thérapies ciblées et complexité : Le transcriptomique unicellulaire révèle la diversité neuronale sensorielle [22] et les atlas d'expression à l'échelle mammalienne [24]. Les thérapies biologiques ciblées (dupilumab) démontrent leur efficacité dans la dermatite atopique [27]. Le microbiome cutané est approfondi [19], les vésicules extracellulaires émergent comme vecteurs de communication intercellulaire [12], et la biologie matricielle est revisitée [2].

Le **virage récent** est clairement orienté vers une approche intégrative multi-omique et la médecine de précision en dermatologie, avec un intérêt croissant pour la communication neuro-immune bidirectionnelle dans la peau.

- **Translatabilité des modèles murins** : Seok et al. [13] ont démontré que les réponses génomiques murines miment mal les maladies inflammatoires humaines, remettant en question la validité de modèles largement utilisés comme le modèle imiquimod du psoriasis [26]. Cette tension entre utilité pratique et pertinence translationnelle reste non résolue.

- **Rôle exact de TRPV1 dans l'inflammation neurogène cutanée** : Si TRPV1 est bien établi comme nocicepteur [1,10], son rôle précis dans la modulation inflammatoire cutanée (au-delà de la nociception pure) et ses interactions avec les mastocytes et les mélanocytes restent insuffisamment caractérisés, constituant un gap notable entre les axes neurobiologique et immunologique du cluster.

- **Intégration incomplète entre mélanocytes et immunité** : Malgré la revue exhaustive de Slomiński [28] sur la mélanogenèse, les mécanismes moléculaires précis par lesquels les mélanocytes interagissent avec les cellules immunitaires résidentes (mastocytes notamment) et les neurones sensoriels dans le contexte inflammatoire restent un point aveugle majeur du cluster.

- **Hétérogénéité du microbiome et causalité** : Les travaux descriptifs [14,19] établissent la diversité topographique du microbiome cutané, mais la distinction entre associations et relations causales avec les pathologies inflammatoires (psoriasis [17], dermatite atopique [15,27]) demeure un défi méthodologique.

- **Stress et neuro-immunité cutanée** : Le lien entre stress psychologique et dysfonction immunitaire [23] est documenté au niveau systémique, mais les mécanismes cutanés locaux impliquant l'axe stress-mastocytes-neuropeptides-mélanocytes manquent d'études mécanistiques intégratives.

- **Articles périphériques au thème** : La présence d'articles très éloignés du sujet dermatologique (statistiques cardiovasculaires [3], vésicules extracellulaires [12], résveratrol/LPS [11]) suggère un bruit bibliométrique ou des co-citations indirectes, constituant une limite à la cohérence interne du cluster.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. **The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway** — Nature (1997) 391, 239–247 [DOI](#)
2. **Molecular Mechanisms of Stress-Responsive Changes in Collagen and Elastin Networks in Skin** — Skin Pharmacology and Physiology (2016) 30, 304–312 [DOI](#)
3. **Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association** — Circulation (2018) 137, 125–126 [DOI](#)
4. **Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs** — Oncotarget (2017) 8, 886–898 [DOI](#)
5. **Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008*** — Allergy (2008) 63, 675–684 [DOI](#)
6. **Interleukin 17–producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages** — Nature Immunology (2005) 6, 664–670 [DOI](#)

7. [Cellular and Molecular Mechanisms of Pain](#) — Cell (2009) 4, 208 [DOI](#)
8. [Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis](#) — Immunity (2016) 4, 148 [DOI](#)
9. [Normal keratinization in a spontaneously immortalized aneuploid human keratinocyte cell line.](#) — The Journal of Cell Biology (1988) 4, 137 [DOI](#)
10. [Impaired Nociception and Pain Sensation in Mice Lacking the Capsaicin Receptor](#) — Science (2000) 3, 501 [DOI](#)
11. [Resveratrol Reduces the Proinflammatory Effects and Lipopolysaccharide- Induced Expression of HMGB1 and TLR4 in RAW264.7 Cells](#) — Cellular Physiology and Biochemistry (2014) 3, 255 [DOI](#)
12. [Overview of Extracellular Vesicles, Their Origin, Composition, Purpose, and Methods for Exosome Isolation and Analysis](#) — Cells (2019) 3, 114 [DOI](#)
13. [Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases](#) — Proceedings of the National Academy of Sciences (2013) 2, 968 [DOI](#)
14. [Topographical and Temporal Diversity of the Human Skin Microbiome](#) — Science (2009) 2, 935 [DOI](#)
15. [Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis](#) — Nature Genetics (2006) 2, 925 [DOI](#)
16. [DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger](#) — Journal of Leukocyte Biology (2006) 2, 749 [DOI](#)
17. [Psoriasis](#) — New England Journal of Medicine (2009) 2, 721 [DOI](#)
18. [Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation](#) — Nature (2002) 2, 682 [DOI](#)
19. [The human skin microbiome](#) — Nature Reviews Microbiology (2018) 2, 624 [DOI](#)
20. [Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence](#) — Journal of Investigative Dermatology (2012) 2, 551 [DOI](#)
21. [A TRP Channel that Senses Cold Stimuli and Menthol](#) — Cell (2002) 2, 322 [DOI](#)
22. [Unbiased classification of sensory neuron types by large-scale single-cell RNA sequencing](#) — Nature Neuroscience (2014) 2, 190 [DOI](#)
23. [Stress-induced immune dysfunction: implications for health](#) — Nature reviews. Immunology (2005) 2, 165 [DOI](#)
24. [A promoter-level mammalian expression atlas](#) — Nature (2014) 2, 159 [DOI](#)
25. [Human epithelial cells trigger dendritic cell-mediated allergic inflammation by producing TSLP](#) — Nature Immunology (2002) 2, 138 [DOI](#)
26. [Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation in Mice Is Mediated via the IL-23/IL-17 Axis](#) — The Journal of Immunology (2009) 2, 104 [DOI](#)
27. [Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis](#) — New England Journal of Medicine (2016) 1, 996 [DOI](#)
28. [Melanin Pigmentation in Mammalian Skin and Its Hormonal Regulation](#) — Physiological Reviews (2004) 1, 983 [DOI](#)
29. [The skin: an indispensable barrier](#) — Experimental Dermatology (2008) 1, 911 [DOI](#)
30. [TRP Channels](#) — Annual Review of Biochemistry (2007) 1, 886 [DOI](#)

CLUSTER 1 757 articles dans le réseau**Rôle central des mastocytes et des mécanismes de dégranulation dans l'orchestration des réponses immunitaires innées et adaptatives, l'inflammation tissulaire et les pathologies allergiques et auto-immunes.**

Analyse du Cluster : Mastocytes, immunité innée et trafic vésiculaire dans l'inflammation et les réponses immunitaires adaptatives

Rôle central des mastocytes et des mécanismes de dégranulation dans l'orchestration des réponses immunitaires innées et adaptatives, l'inflammation tissulaire et les pathologies allergiques et auto-immunes.

Ce cluster réunit des travaux portant sur les mastocytes comme cellules effectrices et régulatrices de l'immunité, leur activation par les récepteurs de l'immunité innée (Toll-like receptors) [1,2], et les mécanismes moléculaires de leur dégranulation via la machinerie SNARE de fusion membranaire [11,15] et le trafic vésiculaire coordonné par les Rab GTPases [7], visualisé notamment par des outils fluorescents sensibles au pH [9].

Les mastocytes occupent une position nodale dans les réponses allergiques médiées par les IgE [19,21], agissant comme cellules « ajustables » capables de moduler finement les réponses immunitaires adaptatives [27,28]. Leur production de TNF- α est essentielle au recrutement des neutrophiles et à la clairance bactérienne aux sites d'infection [30], tandis que leur libération de cytokines et chimiokines [10] alimente les cascades inflammatoires dans la peau et d'autres tissus.

L'environnement cytokinique Th2, notamment l'IL-4 [22], l'IL-5 [24] et l'IL-13 [8], structure la réponse allergique en régulant l'éosinophilie, l'hyperréactivité bronchique et l'inflammation muqueuse, comme observé dans l'asthme allergique et l'œsophagite à éosinophiles [14]. L'IL-33, cytokine d'alarme signalant via ST2, active directement les mastocytes et les cellules lymphoïdes innées (ILC2), renforçant l'axe Th2 [5,16]. Le développement global de l'inflammation allergique intègre ces multiples acteurs cellulaires et moléculaires [18].

Au-delà de l'allergie, le cluster aborde l'inflammation dans la cicatrisation cutanée [3,17], où les mastocytes participent à la transition inflammation-prolifération, ainsi que dans les pathologies auto-immunes [26,29] et inflammatoires intestinales [25]. La régulation de NF- κ B par A20 constitue un point de contrôle critique de l'inflammation médiée par le TNF [23]. Enfin, la découverte de vaisseaux lymphatiques méningés [4,13] renouvelle la compréhension du drainage immunitaire cérébral, pertinent pour la neuroinflammation auto-immune [20,29].

- [1] Kawai & Akira (2010) : Revue de référence sur les Toll-like receptors, mécanismes par lesquels les mastocytes détectent les pathogènes et initient la dégranulation et la production de cytokines.

- [19] Galli & Tsai (2012) : Synthèse majeure sur l'axe IgE-mastocytes dans les maladies allergiques, intégrant les avancées sur la signalisation et les fonctions effectrices.

- [27,28] Galli et al. (2005) : Deux revues complémentaires établissant le paradigme des mastocytes comme cellules immunorégulatrices « ajustables », capables de promouvoir ou de freiner les réponses adaptatives.

- [15] Südhof & Rothman (2009) : Travail fondamental sur les protéines SNARE et SM, machinerie moléculaire universelle de la fusion membranaire qui sous-tend la dégranulation mastocytaire.

- [5] Schmitz et al. (2005) : Découverte de l'IL-33 comme cytokine activatrice des mastocytes et inductrice des réponses Th2, devenue un axe thérapeutique majeur.

- [30] Malaviya et al. (1996) : Démonstration pionnière du rôle des mastocytes dans la défense antibactérienne via le TNF- α , élargissant leur fonction au-delà de l'allergie.

- [18] Galli, Tsai & Piliponsky (2008) : Revue intégrative sur le développement de l'inflammation allergique, reliant mastocytes,

basophiles, éosinophiles et cytokines Th2.

Phase 1 (1996-2003) — Fondations moléculaires et immunitaires : Les travaux pionniers établissent le rôle antibactérien des mastocytes [30], la machinerie SNARE de fusion vésiculaire [11], la signalisation IL-4R [22], le rôle de l'IL-5 dans l'éosinophilie [24], la reconnaissance innée par les TLR [2] et les bases de la cicatrisation cutanée [3].

Phase 2 (2005-2012) — Mastocytes comme cellules régulatrices multifonctionnelles : L'identification de l'IL-33 [5] et des ILC [16] enrichit le réseau d'activation mastocytaire. Les revues de Galli et al. consacrent le concept de mastocyte « tunable » [27,28], et l'intégration IgE-mastocytes-basophiles-éosinophiles est formalisée [18,19,21].

Phase 3 (2015-2018) — Virage neuro-immunitaire et cellules lymphoïdes innées : La découverte des vaisseaux lymphatiques méningés [4,13] ouvre un nouveau champ reliant immunité périphérique (mastocytes compris) et système nerveux central. La classification actualisée des ILC [16] élargit la compréhension de l'immunité de type 2 au-delà des mastocytes seuls.

Le virage récent est donc **un découplage des fonctions mastocytaires**, passant de l'allergie pure vers la neuro-immunité, la cicatrisation tissulaire [17] et la régulation fine des réponses immunitaires adaptatives.

- **Rôle protecteur vs. pathologique des mastocytes** : Les données montrent que les mastocytes sont essentiels à la clairance bactérienne [30] et à la cicatrisation [3,17], mais aussi moteurs de pathologies allergiques graves [8,18,19]. La balance entre ces fonctions reste mal définie, et les modèles murins de déficience mastocytaire ont des limites reconnues [27,28].

- **Hiérarchie cytokinique dans l'allergie** : Le rôle respectif de l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13 fait débat. L'IL-13 apparaît comme médiateur central de l'asthme [8], mais l'IL-5 est indispensable à l'éosinophilie [24], et l'IL-33 active les voies en amont des deux [5]. La redondance fonctionnelle entre ces cytokines complique les stratégies thérapeutiques ciblées [14].

- **Mécanismes de dégranulation in vivo** : Bien que la machinerie SNARE [11,15] et le trafic Rab [7] soient bien caractérisés in vitro, la régulation spatio-temporelle de la dégranulation mastocytaire dans les tissus (peau, muqueuses) reste insuffisamment comprise, notamment le contrôle différentiel entre dégranulation complète et sécrétion sélective (« piecemeal degranulation »).

- **Lien mastocytes-mélanocytes** : Malgré la requête initiale incluant les mélanocytes, ce thème est remarquablement **sous-représenté** dans les articles les plus cités du cluster, suggérant une lacune significative dans la littérature concernant les interactions directes mastocytes-mélanocytes dans la peau, notamment dans le contexte de la pigmentation, du vitiligo ou du mélanome.

- **Pertinence des modèles neuro-immunitaires** : L'extrapolation des fonctions mastocytaires périphériques vers le SNC, facilitée par la découverte du drainage lymphatique méningé [4,13], reste spéculative. Le rôle exact des mastocytes résidents du cerveau dans la neuroinflammation auto-immune [20,29] demande validation.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. [The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors](#) — Nature Immunology (2010) 8, 974 [DOI](#)
2. [Toll-Like Receptors](#) — Annual Review of Immunology (2003) 6, 135 [DOI](#)
3. [Cutaneous Wound Healing](#) — New England Journal of Medicine (1999) 6, 949 [DOI](#)
4. [Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels](#) — Nature (2015) 4, 215 [DOI](#)
5. [IL-33, an Interleukin-1-like Cytokine that Signals via the IL-1 Receptor-Related Protein ST2 and Induces T Helper Type 2-Associated Cytokines](#) — Immunity (2005) 3, 675 [DOI](#)
6. [Tumorigenesis and the angiogenic switch](#) — Nature reviews. Cancer (2003) 3, 483 [DOI](#)
7. [Rab GTPases as coordinators of vesicle traffic](#) — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2009) 3, 355 [DOI](#)
8. [Interleukin-13: Central Mediator of Allergic Asthma](#) — Science (1998) 2, 629 [DOI](#)
9. [Visualizing secretion and synaptic transmission with pH-sensitive green fluorescent proteins](#) — Nature (1998) 2, 602 [DOI](#)
10. [The Many Roles of Chemokines and Chemokine Receptors in Inflammation](#) — New England Journal of Medicine (2006) 2, 507 [DOI](#)
11. [SNAREpins: Minimal Machinery for Membrane Fusion](#) — Cell (1998) 2, 474 [DOI](#)
12. [Purification and Characterization](#) — Biomacromolecules (2006) 2, 367 [DOI](#)
13. [A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules](#) — The Journal of Experimental Medicine (2015) 2, 108 [DOI](#)

14. [□ □ Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults](#) — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2011) 2,066 [□ DOI](#)
15. [□ Membrane Fusion: Grappling with SNARE and SM Proteins](#) — Science (2009) 2,032 [□ DOI](#)
16. [□ □ Innate Lymphoid Cells: 10 Years On](#) — Cell (2018) 2,032 [□ DOI](#)
17. [□ □ Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing](#) — Cellular and Molecular Life Sciences (2016) 1,829 [□ DOI](#)
18. [□ The development of allergic inflammation](#) — Nature (2008) 1,779 [□ DOI](#)
19. [□ IgE and mast cells in allergic disease](#) — Nature Medicine (2012) 1,747 [□ DOI](#)
20. [□ Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis](#) — Nature Medicine (2002) 1,662 [□ DOI](#)
21. [□ □ IgE, mast cells, basophils, and eosinophils](#) — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2010) 1,641 [□ DOI](#)
22. [□ THE IL-4 RECEPTOR: Signaling Mechanisms and Biologic Functions](#) — Annual Review of Immunology (1999) 1,537 [□ DOI](#)
23. [□ □ Failure to Regulate TNF-Induced NF-κB and Cell Death Responses in A20-Deficient Mice](#) — Science (2000) 1,408 [□ DOI](#)
24. [□ □ Interleukin 5 deficiency abolishes eosinophilia, airways hyperreactivity, and lung damage in a mouse asthma model.](#) — The Journal of Experimental Medicine (1996) 1,371 [□ DOI](#)
25. [□ □ The fundamental basis of inflammatory bowel disease](#) — Journal of Clinical Investigation (2007) 1,312 [□ DOI](#)
26. [□ Sex differences in autoimmune disease](#) — Nature Immunology (2001) 1,269 [□ DOI](#)
27. [□ Mast cells in the development of adaptive immune responses](#) — Nature Immunology (2005) 1,260 [□ DOI](#)
28. [□ MAST CELLS AS “TUNABLE” EFFECTOR AND IMMUNOREGULATORY CELLS: Recent Advances](#) — Annual Review of Immunology (2005) 1,223 [□ DOI](#)
29. [□ RORγt drives production of the cytokine GM-CSF in helper T cells, which is essential for the effector phase of autoimmune neuroinflammation](#) — Nature Immunology (2011) 1,184 [□ DOI](#)
30. [□ Mast cell modulation of neutrophil influx and bacterial clearance at sites of infection through TNF-α](#) — Nature (1996) 1,120 [□ DOI](#)

CLUSTER 2 583 articles dans le réseau**Biologie des mastocytes : hétérogénéité phénotypique, médiateurs (histamine, tryptase, chymase, cytokines) et rôles physiopathologiques dans l'inflammation cutanée, les maladies allergiques et cardiovasculaires.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Biologie des mastocytes : hétérogénéité phénotypique, médiateurs (histamine, tryptase, chymase, cytokines) et rôles physiopathologiques dans l'inflammation cutanée, les maladies allergiques et cardiovasculaires.

Ce cluster est unifié par l'étude des mastocytes en tant que cellules effectrices multifonctionnelles de l'immunité innée et adaptative, capables de synthétiser, stocker et libérer un large répertoire de médiateurs biologiquement actifs. La découverte fondatrice que les mastocytes tissulaires contiennent de l'histamine [18] a ouvert la voie à la caractérisation de deux sous-types de mastocytes humains — les mastocytes T (tryptase seule) et TC (tryptase + chymase) — identifiés par immunohistochimie dans la peau, le poumon et l'intestin [6], avec une quantification précise de leurs contenus en histamine, tryptase et chymase [25].

Au-delà de leurs médiateurs préformés classiques, les mastocytes se sont révélés être des sources majeures de cytokines. La production de TNF- α préformé par les mastocytes a été démontrée tant dans les modèles murins [7] que dans les mastocytes dermiques humains, où ce TNF- α induit l'expression de molécules d'adhésion endothéliales [17]. Les mastocytes produisent également des lymphokines (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, GM-CSF) après activation via les récepteurs Fc ϵ RI [5,27], et sont une source importante de facteur de croissance nerveuse (NGF) [14]. L'IL-10 agit comme facteur de co-stimulation pour les progéniteurs mastocytaires [24].

Le paradigme Th1/Th2 [1] et le rôle du TGF- β dans la régulation lymphocytaire [3] fournissent le cadre immunologique dans lequel s'inscrit la contribution des mastocytes aux pathologies allergiques. Dans l'asthme, l'infiltration mastocytaire du muscle lisse bronchique est corrélée au dysfonctionnement des voies aériennes [4], les cytokines IL-4, IL-5, IL-6 et TNF- α étant détectées dans les mastocytes de la muqueuse bronchique [10]. Dans la dermatite atopique [2] et le vitiligo [11], les mastocytes cutanés participent à l'inflammation chronique.

En pathologie cardiovasculaire, l'accumulation de mastocytes activés dans les plaques d'athérome coronarien, particulièrement au niveau de l'épaule [29], et aux sites d'érosion ou de rupture [19], suggère un rôle dans la déstabilisation des plaques. L'ischémie-reperfusion myocardique déclenche la dégranulation mastocytaire et la libération de TNF- α , initiant la cascade cytokinique [22]. La tryptase mastocytaire active les récepteurs PAR-2 et les récepteurs à la thrombine [20], tandis que la chymase constitue la principale enzyme formatrice d'angiotensine II dans le cœur humain [9]. Les fonctions protéolytiques des tryptases et chymases dans l'inflammation et la défense de l'hôte ont été systématisées dans une revue de référence [30].

- [18] Riley & West (1953) : Article princeps démontrant la présence d'histamine dans les mastocytes tissulaires, établissant le lien fondamental entre mastocytes et médiateurs vasoactifs qui fonde tout le domaine.

- [6] Irani et al. (1986) : Identification des deux sous-populations de mastocytes humains (T et TC) par leurs protéases neutres, créant la classification phénotypique toujours utilisée aujourd'hui en recherche et en diagnostic.

- [7] Gordon & Galli (1990) : Démonstration que les mastocytes sont à la fois une source préformée et inductible de TNF- α , bouleversant la vision des mastocytes comme simples cellules effectrices de l'allergie et les positionnant comme acteurs centraux de l'immunité innée.

- [5] Plaut et al. (1989) : Première démonstration que les lignées mastocytaires produisent des lymphokines (dont IL-4 et IL-6) après activation des Fc ϵ RI, élargissant considérablement le spectre fonctionnel des mastocytes au-delà de la dégranulation.

- [1] Mosmann et al. (1986) : Définition du paradigme Th1/Th2 qui structure la compréhension de la polarisation immunitaire dans laquelle s'inscrit la fonction cytokine des mastocytes, notamment dans les réponses Th2 allergiques.

- [25] Schwartz et al. (1987) : Quantification biochimique des médiateurs dans les sous-types mastocytaires T et TC, validant la classification immunohistochimique d'Irani et fournissant les bases pour le dosage clinique de la tryptase.

- [4] Brightling et al. (2002) : Démonstration que l'infiltration mastocytaire du muscle lisse bronchique est spécifique de l'asthme, liant directement la biologie mastocytaire à la physiopathologie fonctionnelle respiratoire.

- [30] Caughey (2007) : Revue de synthèse systématisant les connaissances sur les tryptases et chymases mastocytaires, leurs substrats et leurs rôles dans l'inflammation, servant de référence intégrative pour le domaine.

Période fondatrice (1953-1987) : Identification de l'histamine mastocytaire [18], classification phénotypique T/TC [6,25], caractérisation des interactions neuro-mastocytaires dans l'intestin [21], et démonstration de la plasticité des précurseurs mastocytaires médullaires capables de donner naissance aux deux sous-types in vivo [26].

Expansion fonctionnelle (1989-1998) : Découverte de la production de cytokines par les mastocytes — lymphokines [5], GM-CSF et IL-3 [27], TNF- α [7,17] — et de leur rôle dans la commutation isotypique vers les IgE [15]. Application en pathologie cardiovasculaire avec la démonstration de l'accumulation mastocytaire dans les plaques coronariennes [29,19] et leur rôle dans l'ischémie-reperfusion [22]. Identification de la chymase comme enzyme majeure de formation d'angiotensine II cardiaque [9] et de la tryptase comme activateur des récepteurs PAR-2 [20].

Consolidation clinique (2000-2007) : Revues intégratives sur la dermatite atopique [2] et synthèses sur les protéases mastocytaires [30]. Développement d'outils cellulaires avec l'établissement des lignées LAD 1 et 2 [23].

Virage récent (2019-2021) : Élargissement vers la biologie développementale avec le décodage de l'hématopoïèse hépatique fœtale incluant les précurseurs mastocytaires [16], l'intérêt pour les checkpoints immunitaires Siglecs exprimés sur les cellules immunes dont les mastocytes [28], et la reconnaissance du rôle des mastocytes dans la cicatrisation cutanée aiguë et chronique [8]. La revue sur le vitiligo [11] illustre un intérêt croissant pour le rôle des mastocytes dans les désordres pigmentaires impliquant les mélanocytes.

Hétérogénéité mastocytaire et plasticité : Si la classification T/TC est bien établie [6,25], la capacité des précurseurs à se différencier en l'un ou l'autre sous-type selon le microenvironnement tissulaire [26] soulève la question de la stabilité phénotypique des mastocytes in situ, insuffisamment explorée chez l'humain.

Rôle causal versus corrélatif en pathologie cardiovasculaire : L'accumulation de mastocytes activés dans les plaques coronariennes [19,29] et leur dégranulation lors de l'ischémie-reperfusion [22] restent essentiellement des observations corrélatives. La démonstration formelle de leur rôle causal dans la rupture de plaque chez l'humain fait toujours défaut.

Interaction mastocytes-mélanocytes : Malgré l'orientation initiale de la recherche vers les interactions cutanées mastocytes-mélanocytes, ce cluster révèle une lacune significative : les mécanismes directs par lesquels les médiateurs mastocytaires (histamine, tryptase, cytokines) affectent la biologie des mélanocytes restent peu représentés, le vitiligo [11] étant la seule entrée majeure connectant ces deux types cellulaires.

Transposition des modèles murins : Le paradigme Th1/Th2 [1], les études sur l'IL-3 [13] et l'IL-10 [24] comme facteurs de croissance mastocytaires, et les modèles de transfert dans les souris WWv [26] reposent largement sur des données murines. Les différences interspèces dans les protéases mastocytaires [30] et les facteurs de croissance limitent la transposition clinique.

Lignées cellulaires versus mastocytes primaires : Le développement des lignées LAD 1/2 [23] offre des outils précieux, mais la question de la représentativité de ces modèles par rapport aux mastocytes tissulaires primaires (cutanés, pulmonaires) caractérisés in situ [6,10,25] demeure un point de vigilance méthodologique.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. □ Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. — The Journal of Immunology (1986) 7, 498 [DOI](#)
2. □ Atopic Dermatitis (2000) 4, 621

3. □ □ Production of transforming growth factor beta by human T lymphocytes and its potential role in the regulation of T cell growth. — The Journal of Experimental Medicine (1986) 1, 591 [DOI](#)

4. [□ □ Mast-Cell Infiltration of Airway Smooth Muscle in Asthma](#) — New England Journal of Medicine (2002) 1,226 [□ DOI](#)
5. [□ □ Mast cell lines produce lymphokines in response to cross-linkage of FcεRI or to calcium ionophores](#) — Nature (1989) 1,178 [□ DOI](#)
6. [□ □ Two types of human mast cells that have distinct neutral protease compositions.](#) — Proceedings of the National Academy of Sciences (1986) 1,012 [□ DOI](#)
7. [□ □ Mast cells as a source of both preformed and immunologically inducible TNF-α/cachectin](#) — Nature (1990) 983 [□ DOI](#)
8. [□ □ Immunology of Acute and Chronic Wound Healing](#) — Biomolecules (2021) 909 [□ DOI](#)
9. [□ □ Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart.](#) — Journal of Biological Chemistry (1990) 879 [□ DOI](#)
10. [□ □ Interleukin-4, -5, and -6 and Tumor Necrosis Factor-α in Normal and Asthmatic Airways: Evidence for the Human Mast Cell as a Source of these Cytokines](#) — American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology (1994) 839 [□ DOI](#)
11. [□ □ Vitiligo: A Review](#) — Dermatology (2020) 718 [□ DOI](#)
12. [□ □ Involvement of Interleukin-8, Vascular Endothelial Growth Factor, and Basic Fibroblast Growth Factor in Tumor Necrosis Factor Alpha-Dependent Angiogenesis](#) — Molecular and Cellular Biology (1997) 694 [□ DOI](#)
13. [□ □ Biologic properties of homogeneous interleukin 3. I. Demonstration of WEHI-3 growth factor activity, mast cell growth factor activity, P cell-stimulating factor activity, colony-stimulating factor activity, and histamine-producing cell-stimulating factor activity](#) — The Journal of Immunology (1983) 691 [□ DOI](#)
14. [□ □ Mast cells synthesize, store, and release nerve growth factor.](#) — Proceedings of the National Academy of Sciences (1994) 669 [□ DOI](#)
15. [□ □ Induction of human IgE synthesis in B cells by mast cells and basophils](#) — Nature (1993) 650 [□ DOI](#)
16. [□ □ Decoding human fetal liver haematopoiesis](#) — Nature (2019) 628 [□ DOI](#)
17. [□ □ Human dermal mast cells contain and release tumor necrosis factor alpha, which induces endothelial leukocyte adhesion molecule 1.](#) — Proceedings of the National Academy of Sciences (1991) 623 [□ DOI](#)
18. [□ □ The presence of histamine in tissue mast cells](#) — The Journal of Physiology (1953) 615 [□ DOI](#)
19. [□ □ Infiltrates of Activated Mast Cells at the Site of Coronary Atheromatous Erosion or Rupture in Myocardial Infarction](#) — Circulation (1995) 614 [□ DOI](#)
20. [□ □ Interactions of Mast Cell Tryptase with Thrombin Receptors and PAR-2](#) — Journal of Biological Chemistry (1997) 590 [□ DOI](#)
21. [□ □ Intestinal mucosal mast cells in normal and nematode-infected rat intestines are in intimate contact with peptidergic nerves.](#) — Proceedings of the National Academy of Sciences (1987) 554 [□ DOI](#)
22. [□ □ Resident Cardiac Mast Cells Degranulate and Release Preformed TNF-α, Initiating the Cytokine Cascade in Experimental Canine Myocardial Ischemia/Reperfusion](#) — Circulation (1998) 507 [□ DOI](#)
23. [□ □ Characterization of novel stem cell factor responsive human mast cell lines LAD 1 and 2 established from a patient with mast cell sarcoma/leukemia; activation following aggregation of FcεRI or FcγRI](#) — Leukemia Research (2003) 506 [□ DOI](#)
24. [□ □ Interleukin 10: a novel stimulatory factor for mast cells and their progenitors.](#) — The Journal of Experimental Medicine (1991) 506 [□ DOI](#)
25. [□ □ Quantitation of histamine, tryptase, and chymase in dispersed human T and TC mast cells.](#) — The Journal of Immunology (1987) 501 [□ DOI](#)
26. [□ □ Fate of bone marrow-derived cultured mast cells after intracutaneous, intraperitoneal, and intravenous transfer into genetically mast cell-deficient W/W^v mice. Evidence that cultured mast cells can give rise to both connective tissue type and mucosal mast cells.](#) — The Journal of Experimental Medicine (1985) 491 [□ DOI](#)
27. [□ □ Production of the haemopoietic growth factors GM-CSF and interleukin-3 by mast cells in response to IgE receptor-mediated activation](#) — Nature (1989) 488 [□ DOI](#)
28. [□ □ Siglecs as Immune Cell Checkpoints in Disease](#) — Annual Review of Immunology (2020) 447 [□ DOI](#)
29. [□ □ Accumulation of activated mast cells in the shoulder region of human coronary atheroma, the predilection site of atheromatous rupture.](#) — Circulation (1994) 443 [□ DOI](#)
30. [□ □ Mast cell tryptases and chymases in inflammation and host defense](#) — Immunological Reviews (2007) 442 [□ DOI](#)

CLUSTER 3 508 articles dans le réseau**Biologie du récepteur tyrosine kinase KIT (c-kit) et de son ligand SCF : des bases génétiques aux mutations oncogéniques et aux thérapies ciblées dans les tumeurs stromales gastro-intestinales, la mastocytose et le mélanome.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Biologie du récepteur tyrosine kinase KIT (c-kit) et de son ligand SCF : des bases génétiques aux mutations oncogéniques et aux thérapies ciblées dans les tumeurs stromales gastro-intestinales, la mastocytose et le mélanome.

Ce cluster est unifié par l'étude du proto-oncogène **c-kit**, codant un récepteur tyrosine kinase transmembranaire, depuis sa découverte moléculaire jusqu'à ses implications thérapeutiques. Le récepteur KIT a été initialement identifié comme une nouvelle tyrosine kinase de surface cellulaire [19], puis cartographié au locus **W** (dominant-white spotting) de la souris [24,25], un locus classique contrôlant l'hématopoïèse, la mélanogenèse et la fertilité. Son ligand, le **Stem Cell Factor (SCF)**, a été identifié comme le produit du locus **SI** [21,27], établissant l'axe SCF/KIT comme régulateur fondamental des cellules souches hématopoïétiques, des mélanocytes et des cellules interstitielles de Cajal [22].

La signalisation par les récepteurs tyrosine kinases, dont KIT, repose sur des mécanismes d'activation complexes [4,29], incluant également les voies PDGFR [12] et VEGFR [10,18]. La découverte de **mutations gain-de-fonction de KIT** dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) a constitué une avancée majeure [7], révélant l'étiologie moléculaire de ces tumeurs. Des mutations activatrices de **PDGFRA** ont ensuite été identifiées dans les GIST sans mutation KIT [15], complétant le paysage mutationnel de ces néoplasmes [26]. Le statut mutationnel de KIT/PDGFR s'est révélé prédictif de la réponse à l'**imatinib** (STI 571), un inhibiteur sélectif de tyrosine kinases [30,14].

Des mutations somatiques de KIT ont également été identifiées dans des sous-types spécifiques de **mélanome** [20], ouvrant des perspectives thérapeutiques nouvelles. Dans le domaine des néoplasies myéloïdes, la **mastocytose** a fait l'objet de critères diagnostiques consensuels [28] et a été intégrée dans les classifications successives de l'OMS [6,3,9]. Le microenvironnement tumoral, incluant les fibroblastes associés [8], les cellules endothéliales périvasculaires maintenant l'hématopoïèse [16], et la niche pré-métastatique [11], constitue un autre axe fédérateur. L'immunité innée via les récepteurs Toll-like [5] et les vésicules extracellulaires comme mécanisme de communication intercellulaire [2] enrichissent la compréhension des interactions cellulaires dans ce contexte.

- [7] **Hirota et al. (1998)** : Article fondateur démontrant les mutations gain-de-fonction de c-kit dans les GIST, établissant pour la première fois l'étiologie moléculaire de ces tumeurs et ouvrant la voie aux thérapies ciblées.

- [24,25] **Chabot et al. (1988)** et **Geissler et al. (1988)** : Ces deux études simultanées ont établi la correspondance entre le proto-oncogène c-kit et le locus W murin, connectant génétique classique et biologie moléculaire des récepteurs tyrosine kinases.

- [21,27] **Zsebo et al. (1990)** et **Huang et al. (1990)** : Identification du ligand de KIT (SCF/KL) comme produit du locus SI, complétant l'axe ligand-récepteur fondamental pour l'hématopoïèse et la mélanogenèse.

- [30] **Heinrich et al. (2000)** : Démonstration que l'imatinib (STI 571) inhibe l'activité kinase de c-kit, fournissant la base rationnelle pour le traitement des GIST et de la mastocytose.

- [15] **Heinrich et al. (2003)** : Découverte des mutations activatrices de PDGFRA dans les GIST sans mutation KIT, élargissant le spectre moléculaire et expliquant la sensibilité à l'imatinib dans ce sous-groupe.

- [28] **Valent et al. (2001)** : Proposition consensuelle des critères diagnostiques de la mastocytose, intégrant la mutation D816V de KIT comme critère mineur, structurant durablement la classification de cette pathologie.

- [20] **Curtin et al. (2006)** : Identification de mutations somatiques de KIT dans des sous-types de mélanome (acral, muqueux, zones chroniquement exposées au soleil), élargissant le champ thérapeutique de l'imatinib au-delà des GIST.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes :

Phase 1 – Découverte fondamentale (1987-1995) : Identification du récepteur KIT [19], cartographie au locus W [24,25], identification de son ligand SCF [21,27], et démonstration de son rôle dans les cellules interstitielles de Cajal [22]. La signalisation tyrosine kinase est caractérisée dans sa globalité [29].

Phase 2 – Oncogenèse et thérapie ciblée (1998-2006) : Découverte des mutations oncogéniques de KIT dans les GIST [7], démonstration de l'efficacité de l'imatinib [30], identification des mutations PDGFRA [15], et corrélation génotype-réponse thérapeutique [14]. Extension au mélanome [20]. La biologie du microenvironnement tumoral émerge [8,11].

Phase 3 – Classifications et raffinement (2008-2022) : Révisions successives de la classification OMS des néoplasies myéloïdes intégrant les données moléculaires [3,9], avec une sophistication croissante des critères de la mastocytose. Les mécanismes de communication intercellulaire via exosomes [2] et le maintien des niches hématopoïétiques [16] représentent un **virage récent** vers la compréhension du microenvironnement.

- **Résistance à l'imatinib :** Si le statut mutationnel prédit la réponse initiale [14], certaines mutations (notamment PDGFRA D842V) confèrent une résistance primaire [15], et les mécanismes de résistance acquise restent insuffisamment couverts dans ce cluster.

- **Classification de la mastocytose :** Les critères diagnostiques proposés en 2001 [28] ont été révisés dans les éditions successives de l'OMS [6,3,9], reflétant des débats persistants sur les seuils diagnostiques et la stratification pronostique, notamment la frontière entre mastocytose indolente et avancée.

- **KIT dans le mélanome :** Bien que les mutations de KIT aient été identifiées dans certains sous-types [20], leur faible fréquence globale et les réponses hétérogènes à l'imatinib soulèvent des questions sur la sélection optimale des patients, un gap thérapeutique non résolu.

- **Rôle des cellules de Cajal :** Le lien entre mutations KIT et pathologies fonctionnelles gastro-intestinales via les ICC [22,23] reste sous-exploré par rapport aux aspects oncologiques, constituant une lacune dans l'intégration physiologie/oncologie.

- **Article incohérent :** L'article [1], portant sur la santé reproductive des femmes âgées et affichant un nombre de citations anormalement élevé (169 600), semble être une anomalie bibliométrique (erreur d'indexation ou de regroupement) sans rapport avec le thème du cluster.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. □ □ **Yaşlı Kadınlarda Üreme Sağlığı** — DergiPark (Istanbul University) 169,600
2. □ **Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells** — Nature Cell Biology (2007) 12,715 [DOI](#)
3. □ □ **The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia** — Blood (2016) 10,115 [DOI](#)
4. □ □ **Cell Signaling by Receptor Tyrosine Kinases** — Cell (2010) 7,818 [DOI](#)
5. □ **Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity** — Nature Immunology (2001) 4,759 [DOI](#)
6. □ □ **World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues** — Annals of Oncology (2002) 4,639 [DOI](#)
7. □ **Gain-of-Function Mutations of c- *kit* in Human Gastrointestinal Stromal Tumors** — Science (1998) 4,466 [DOI](#)
8. □ □ **Fibroblasts in cancer** — Nature reviews. Cancer (2006) 4,431 [DOI](#)
9. □ □ **The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms** — Leukemia (2022) 3,702 [DOI](#)
10. □ **Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo** — Nature (1993) 3,600 [DOI](#)
11. □ □ **VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche** — Nature (2005) 3,213 [DOI](#)
12. □ **Mechanism of Action and In Vivo Role of Platelet-Derived Growth Factor** — Physiological Reviews (1999) 2,464 [DOI](#)
13. □ □ **Drug delivery with carbon nanotubes for in vivo cancer treatment** — PubMed (2008) 2,331 [DOI](#)
14. □ **Kinase Mutations and Imatinib Response in Patients With Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor** — Journal of Clinical Oncology (2003) 2,290 [DOI](#)
15. □ ***PDGFRA* Activating Mutations in Gastrointestinal Stromal Tumors** — Science (2003) 2,285 [DOI](#)
16. □ □ **Endothelial and perivascular cells maintain haematopoietic stem cells** — Nature (2012) 1,912 [DOI](#)

17. □ **IMMUNOBIOLOGY : the immunesystem in health and disease** (1994) 1,776
18. □ **VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity** — Nature reviews. Cancer (2008) 1,664 □ DOI
19. □ □ **Human proto-oncogene c-kit: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand.** — The EMBO Journal (1987) 1,598 □ DOI
20. □ □ **Somatic Activation of KIT in Distinct Subtypes of Melanoma** — Journal of Clinical Oncology (2006) 1,586 □ DOI
21. □ **Stem cell factor is encoded at the SI locus of the mouse and is the ligand for the c-kit tyrosine kinase receptor** — Cell (1990) 1,423 □ DOI
22. □ **W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity** — Nature (1995) 1,407 □ DOI
23. □ □ **Characteristics of the Cholecystokinin-Induced Depolarization of Pacemaking Activity in Cultured Interstitial Cells of Cajal from Murine Small Intestine** — Cellular Physiology and Biochemistry (2013) 1,384 □ DOI
24. □ **The proto-oncogene c-kit encoding a transmembrane tyrosine kinase receptor maps to the mouse W locus** — Nature (1988) 1,375 □ DOI
25. □ **The dominant-white spotting (W) locus of the mouse encodes the c-kit proto-oncogene** — Cell (1988) 1,321 □ DOI
26. □ **Biology of Gastrointestinal Stromal Tumors** — Journal of Clinical Oncology (2004) 1,218 □ DOI
27. □ **The hematopoietic growth factor KL is encoded by the SI locus and is the ligand of the c-kit receptor, the gene product of the W locus** — Cell (1990) 1,185 □ DOI
28. □ **Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal** — Leukemia Research (2001) 1,108 □ DOI
29. □ **SIGNALLING BY RECEPTOR TYROSINE KINASES** — Annual Review of Biochemistry (1993) 1,091 □ DOI
30. □ **Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor** — Blood (2000) 1,063 □ DOI

CLUSTER 4 360 articles dans le réseau**Biologie cellulaire et moléculaire de la réponse inflammatoire et de la réparation tissulaire cutanée : rôles des neutrophiles, macrophages, cytokines et remodelage matriciel.**

Analyse bibliométrique du cluster

Biologie cellulaire et moléculaire de la réponse inflammatoire et de la réparation tissulaire cutanée : rôles des neutrophiles, macrophages, cytokines et remodelage matriciel.

Ce cluster rassemble des travaux centrés sur les mécanismes cellulaires et moléculaires orchestrant l'inflammation et la cicatrisation cutanée. La réparation d'une plaie cutanée adulte implique quatre phases coordonnées — hémostase, inflammation, prolifération et remodelage — dont le dérèglement conduit à des plaies chroniques représentant un fardeau sanitaire majeur [4,5,9,23]. Les cytokines et facteurs de croissance (VEGF, TGF- β , PDGF, FGF) constituent les signaux directeurs qui coordonnent migration, prolifération et synthèse matricielle des kératinocytes, fibroblastes et cellules endothéliales [15,16,25].

Les neutrophiles jouent un rôle central et ambivalent : première ligne de défense antimicrobienne par phagocytose et libération de pièges extracellulaires (NETs) [1], ils peuvent également causer des destructions tissulaires massives par libération de protéases et espèces réactives de l'oxygène [14]. Leur recrutement, leurs fonctions effectrices et leur rôle immunorégulateur font l'objet d'un corpus dense [6,21,24], incluant la notion de polarisation phénotypique N1/N2, analogue à celle des macrophages, modulée par le TGF- β [19]. Les macrophages, eux-mêmes hétérogènes [7], présentent un spectre d'activation allant de profils pro-inflammatoires à des profils réparateurs [2], et leur origine ontogénique — progéniteurs du sac vitellin versus monocytes circulants — a été clarifiée [8,29].

La reconnaissance des pathogènes par les récepteurs de type PRR initie la cascade inflammatoire [3], tandis que des médiateurs tardifs comme HMGB1 prolongent la réponse [18] et que le TNF constitue un médiateur clé du choc septique [27]. La résolution de l'inflammation conditionne la transition vers la fibrogenèse, où les myofibroblastes assurent la contraction et le remodelage [11], processus pouvant dégénérer en fibrose pathologique [17]. L'angiogenèse, guidée par le VEGF via les cellules de pointe endothéliales, est indispensable au tissu de granulation [10,25]. L'immunité innée cutanée repose aussi sur les peptides antimicrobiens [22], le microbiome cutané [20] et les cellules NK [12]. Les différences inter-espèces entre souris et humain imposent des précautions translationnelles [13], tandis que des pathologies inflammatoires chroniques comme le psoriasis illustrent la dérégulation de ces circuits [30]. La perspective cellulaire récente intègre les technologies unicellulaires pour cartographier ces processus [26].

- [9] **Martin 1997** : Article fondateur décrivant de manière intégrée les phases de la cicatrisation cutanée et les interactions cellulaires, cadre conceptuel pour tout le domaine de la réparation tissulaire.
- [1] **Brinkmann et al. 2004** : Découverte majeure des NETs (pièges extracellulaires des neutrophiles), ouvrant un paradigme entièrement nouveau sur les mécanismes antimicrobiens extracellulaires des neutrophiles.
- [2] **Mosser & Edwards 2008** : Référence conceptuelle définissant le spectre complet d'activation macrophagique, dépassant la dichotomie M1/M2 et influençant toute la recherche sur l'inflammation et la réparation.
- [4] **Gurtner et al. 2008** : Synthèse de référence sur la biologie de la réparation cutanée et la régénération, intégrant les dimensions translationnelles et cliniques.
- [15] **Werner & Grose 2003** : Revue exhaustive sur la régulation de la cicatrisation par les facteurs de croissance et cytokines, identifiant les cibles moléculaires clés de chaque phase.
- [11] **Tomasek et al. 2002** : Article définissant le rôle des myofibroblastes et de la mécano-régulation dans le remodelage du tissu conjonctif, fondamental pour la compréhension de la fibrose.
- [3] **Takeuchi & Akira 2010** : Référence sur les récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR), expliquant l'initiation de la réponse inflammatoire innée.
- [6] **Kołaczkowska & Kubes 2013** : Synthèse moderne la plus complète sur le recrutement et les fonctions des neutrophiles en conditions physiologiques et pathologiques.

L'évolution chronologique du cluster révèle trois vagues distinctes :

Années 1987-2003 — Fondements mécanistiques : Les travaux pionniers établissent les bases moléculaires de la réponse inflammatoire (TNF et choc septique [27], destruction tissulaire par les neutrophiles [14]) et de la cicatrisation (phases cellulaires [9], facteurs de croissance [15], angiogenèse [10,25], myofibroblastes [11], peptides antimicrobiens [22]).

Années 2004-2011 — Nouveaux paradigmes cellulaires : La découverte des NETs [1] révolutionne la vision du neutrophile. La caractérisation de l'hétérogénéité macrophagique [2,7] et de l'origine développementale des macrophages résidents (microglie [8]) renouvelle l'immunobiologie. Les différences souris/humain sont formalisées [13]. L'épidémiologie des plaies chroniques alerte sur l'enjeu sanitaire [23]. Le microbiome cutané émerge comme acteur clé [20].

Années 2012-2021 — Intégration, polarisation et technologies unicellulaires : On observe un virage vers la complexité fonctionnelle : polarisation N1/N2 des neutrophiles [19], fibrose comme processus systémique [17], rôle immunorégulateur des neutrophiles [21]. L'ontogénie des macrophages tissulaires est précisée (progéniteurs érythro-myéloïdes du sac vitellin [29]). La perspective unicellulaire modernise l'étude de la cicatrisation [26], et les pathologies inflammatoires chroniques comme le psoriasis sont reconceptualisées [30].

Rôle dual des neutrophiles — protecteur versus destructeur : Une tension majeure traverse le cluster entre la fonction antimicrobienne bénéfique des neutrophiles, notamment via les NETs [1,6], et leur potentiel de destruction tissulaire excessive [14,24]. La question de savoir quand et comment basculer d'un effet protecteur à un effet délétère reste incomplètement résolue.

Polarisation phénotypique : réalité biologique ou simplification : Le concept de polarisation N1/N2 des neutrophiles [19], calqué sur le modèle M1/M2 des macrophages [2], est débattu. Mosser et Edwards [2] eux-mêmes soulignent que le spectre d'activation macrophagique est un continuum et non une dichotomie, ce qui questionne la validité de catégories discrètes pour les neutrophiles.

Transposabilité des modèles murins : Les différences fondamentales entre immunité murine et humaine [13] posent un problème majeur de traduction, notamment pour les modèles de cicatrisation et d'inflammation cutanée, les mécanismes de réparation différant considérablement entre les espèces [4,9].

Ontogénie des macrophages tissulaires : L'origine des macrophages résidents reste controversée entre une dérivation embryonnaire exclusive du sac vitellin [8,29] et un remplacement partiel par des monocytes circulants chez l'adulte, avec des implications pour la compréhension de l'inflammation chronique cutanée.

Lacune principale — intégration mastocytes/mélanocytes : Malgré la requête de recherche initiale portant sur les mastocytes, l'histamine, la tryptase et les mélanocytes, ces acteurs sont remarquablement absents des 30 articles les plus cités du cluster, qui privilégient neutrophiles et macrophages. Cela suggère un gap bibliométrique : l'interaction mastocytes-mélanocytes reste un sous-domaine insuffisamment connecté aux travaux dominants sur l'inflammation et la réparation cutanée [4,5,26,28].

Résolution de l'inflammation : Si les mécanismes d'initiation inflammatoire sont bien documentés [3,18,27], les processus actifs de résolution et leur rôle dans la transition vers la réparation restent un domaine encore sous-exploré dans ce cluster [28,17].

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☐ **Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria** — Science (2004) 9,915 [DOI](#)
2. ☐ ☐ **Exploring the full spectrum of macrophage activation** — Nature reviews. Immunology (2008) 8,986 [DOI](#)
3. ☐ ☐ **Pattern Recognition Receptors and Inflammation** — Cell (2010) 8,559 [DOI](#)
4. ☐ ☐ **Wound repair and regeneration** — Nature (2008) 6,150 [DOI](#)
5. ☐ ☐ **Factors Affecting Wound Healing** — Journal of Dental Research (2010) 5,486 [DOI](#)
6. ☐ ☐ **Neutrophil recruitment and function in health and inflammation** — Nature reviews. Immunology (2013) 5,261 [DOI](#)
7. ☐ **Monocyte and macrophage heterogeneity** — Nature reviews. Immunology (2005) 5,112 [DOI](#)
8. ☐ ☐ **Fate Mapping Analysis Reveals That Adult Microglia Derive from Primitive Macrophages** — Science (2010) 5,021 [DOI](#)
9. ☐ **Wound Healing--Aiming for Perfect Skin Regeneration** — Science (1997) 4,771 [DOI](#)
10. ☐ **Angiogenesis in health and disease** — Nature Medicine (2003) 4,238 [DOI](#)
11. ☐ **Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling** — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2002) 4,189 [DOI](#)
12. ☐ ☐ **Functions of natural killer cells** — Nature Immunology (2008) 3,790 [DOI](#)

13. [□ □ Of Mice and Not Men: Differences between Mouse and Human Immunology](#) — The Journal of Immunology (2004) 3, 715 [□ DOI](#)
14. [□ Tissue Destruction by Neutrophils](#) — New England Journal of Medicine (1989) 3, 653 [□ DOI](#)
15. [□ Regulation of Wound Healing by Growth Factors and Cytokines](#) — Physiological Reviews (2003) 3, 573 [□ DOI](#)
16. [□ PERSPECTIVE ARTICLE: Growth factors and cytokines in wound healing](#) — Wound Repair and Regeneration (2008) 3, 489 [□ DOI](#)
17. [□ Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease](#) — Nature Medicine (2012) 3, 411 [□ DOI](#)
18. [□ HMG-1 as a Late Mediator of Endotoxin Lethality in Mice](#) — Science (1999) 3, 383 [□ DOI](#)
19. [□ □ Polarization of Tumor-Associated Neutrophil Phenotype by TGF- \$\beta\$: “N1” versus “N2” TAN](#) — Cancer Cell (2009) 3, 287 [□ DOI](#)
20. [□ □ The skin microbiome](#) — Nature Reviews Microbiology (2011) 3, 056 [□ DOI](#)
21. [□ □ Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity](#) — Nature reviews. Immunology (2011) 2, 948 [□ DOI](#)
22. [□ Mechanisms of Antimicrobial Peptide Action and Resistance](#) — Pharmacological Reviews (2003) 2, 931 [□ DOI](#)
23. [□ □ Human skin wounds: A major and snowballing threat to public health and the economy](#) — Wound Repair and Regeneration (2009) 2, 926 [□ DOI](#)
24. [□ Neutrophils and immunity: challenges and opportunities](#) — Nature reviews. Immunology (2006) 2, 905 [□ DOI](#)
25. [□ □ VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia](#) — The Journal of Cell Biology (2003) 2, 889 [□ DOI](#)
26. [□ □ Wound Healing: A Cellular Perspective](#) — Physiological Reviews (2018) 2, 789 [□ DOI](#)
27. [□ Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia](#) — Nature (1987) 2, 464 [□ DOI](#)
28. [□ Inflammation in Wound Repair: Molecular and Cellular Mechanisms](#) — Journal of Investigative Dermatology (2007) 2, 348 [□ DOI](#)
29. [□ Tissue-resident macrophages originate from yolk-sac-derived erythro-myeloid progenitors](#) — Nature (2014) 2, 242 [□ DOI](#)
30. [□ Psoriasis](#) — The Lancet (2021) 2, 114 [□ DOI](#)

CLUSTER 5 120 articles dans le réseau**Mastocytes et microenvironnement tumoral : rôle dans l'angiogenèse, l'inflammation pro-tumorale et la progression cancéreuse, avec un focus particulier sur les cancers cutanés et le mélanome.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Mastocytes et microenvironnement tumoral : rôle dans l'angiogenèse, l'inflammation pro-tumorale et la progression cancéreuse, avec un focus particulier sur les cancers cutanés et le mélanome.

Ce cluster s'articule autour du rôle central des mastocytes dans le microenvironnement tumoral, en lien avec les mécanismes fondamentaux du cancer que sont l'angiogenèse, l'inflammation chronique et l'échappement immunitaire. Les cadres conceptuels fondateurs définissent les capacités biologiques acquises par les tumeurs, notamment la stimulation de l'angiogenèse et l'exploitation de l'inflammation [1,2]. L'inflammation chronique est reconnue comme un moteur majeur de la carcinogenèse, favorisant la prolifération, la survie et la migration cellulaires [3,4].

Les mastocytes occupent une position charnière dans ce processus. Dès les années 1970, leur accumulation dans les zones de néovascularisation tumorale a été documentée [24]. Leur infiltration dans les lésions pré-malignes coïncide avec le « switch angiogénique » via la sécrétion de MMP-9 et de facteurs pro-angiogéniques tels que VEGF, bFGF, TGF- β et TNF- α [10,18]. L'approvisionnement en MMP-9 par les cellules dérivées de la moelle osseuse, dont les mastocytes, contribue directement à la carcinogenèse cutanée [8,9]. Les mastocytes sont indispensables à l'expansion macroscopique de tumeurs induites par Myc [15] et au développement des polypes intestinaux [26]. Ils libèrent une vaste gamme de cytokines, chimiokines et facteurs de croissance qui remodelent le microenvironnement [13].

Dans le mélanome spécifiquement, la densité en mastocytes tryptase-positifs corrèle avec la vascularisation tumorale et un pronostic défavorable [25], s'inscrivant dans un microenvironnement immunitaire complexe [20]. Le recrutement des mastocytes par le SCF tumoral exacerbe l'inflammation et l'immunosuppression intra-tumorale [21]. Paradoxalement, les mastocytes peuvent aussi exercer des fonctions anti-tumorales, illustrant leur dualité fonctionnelle « Jekyll et Hyde » [19,23]. Par ailleurs, la déficience en histamine favorise la carcinogenèse inflammatoire via une maturation myéloïde défectueuse [27]. Des axes connexes incluent la cicatrisation cutanée [12], la signalisation neuro-immune par les neuropeptides [14] et les canaux TRP [22], ainsi que l'implication des mastocytes dans les pathologies inflammatoires cutanées comme le psoriasis [29].

- [1,2] — Les deux articles séminaux de Hanahan et Weinberg définissent le cadre conceptuel des « hallmarks of cancer », incluant l'angiogenèse et l'inflammation tumorale, fournissant l'architecture théorique de tout le cluster.

- [5] — L'article fondateur de Folkman (1971) établit le concept de dépendance angiogénique des tumeurs solides, hypothèse sans laquelle les travaux sur les mastocytes pro-angiogéniques n'auraient pas de cadre.

- [10] — Coussens et al. (1999) démontrent pour la première fois que les mastocytes infiltrants déclenchent le switch angiogénique dans la carcinogenèse épithéliale squameuse via MMP-9, reliant directement mastocytes et progression tumorale précoce.

- [3] — Coussens et Werb (2002) synthétisent les mécanismes liant inflammation chronique et cancer, positionnant les cellules inflammatoires, dont les mastocytes, comme acteurs centraux de la promotion tumorale.

- [9] — Coussens et al. (2000) prouvent que les MMP-9 d'origine médullaire (incluant les mastocytes) sont essentielles à la carcinogenèse cutanée, établissant le lien entre cellules inflammatoires recrutées et progression néoplasique.

- [25] — Ribatti et al. (2003) établissent pour la première fois la corrélation entre densité en mastocytes tryptase-positifs, vascularisation tumorale et mauvais pronostic dans le mélanome humain, ancrant le cluster dans la problématique cutanée/mélanome.

- [13] — Mukai et al. (2018) fournissent une revue contemporaine exhaustive des médiateurs sécrétés par les mastocytes, actualisant la compréhension de leur répertoire fonctionnel dans le contexte tumoral et inflammatoire.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes :

Phase conceptuelle (1971-2002) : Les travaux pionniers établissent les concepts de dépendance angiogénique [5], de hallmarks du cancer [2] et du lien inflammation-cancer [3,4]. La découverte du rôle des mastocytes dans l'angiogenèse tumorale remonte à 1976 [24], mais leur implication mécanistique précise n'est documentée qu'en 1999-2000 [8,9,10].

Phase mécanistique (2002-2010) : Les recherches se concentrent sur les voies moléculaires. Le rôle dual des mastocytes est conceptualisé [19], leur nécessité dans la croissance tumorale est démontrée expérimentalement [15,26], et les mécanismes d'immunosuppression médiée par le SCF sont élucidés [21]. Le rôle de l'histamine dans la maturation myéloïde est découvert [27].

Virage récent (2015-2019) : On observe un élargissement vers le microenvironnement tumoral global [11,20], une systématisation des connaissances sur les médiateurs mastocytaires [13,30], et une intégration avec la neuro-immunologie cutanée [14,22]. Le virage le plus notable est l'intégration des mastocytes dans les stratégies d'immunothérapie ciblée, en lien avec la compréhension du microenvironnement immunitaire du mélanome [20] et les approches thérapeutiques anti-angiogéniques modernes [6].

Dualité pro-/anti-tumorale des mastocytes : La controverse majeure concerne le rôle ambivalent des mastocytes, tantôt promoteurs de la croissance tumorale via l'angiogenèse et l'immunosuppression [10,15,21], tantôt potentiellement protecteurs par leurs fonctions immunitaires cytotoxiques [19,23]. Cette dualité « Jekyll et Hyde » [19] reste insuffisamment résolue et dépend probablement du type tumoral, du stade et du contexte cytokinique local.

Histamine : promotrice ou protectrice ? : La déficience en histamine favorise paradoxalement la carcinogenèse inflammatoire [27], alors que les mastocytes riches en histamine sont associés à un mauvais pronostic dans le mélanome [25]. Ce paradoxe n'est pas résolu et suggère des rôles contexte-dépendants de l'histamine.

Lacune sur les interactions mastocytes-mélanocytes : Malgré la thématique de recherche initiale, le cluster ne contient qu'un seul article traitant spécifiquement du mélanome avec données pronostiques [25] et une revue sur le microenvironnement immunitaire du mélanome [20]. Les mécanismes moléculaires directs de l'interaction mastocyte-mélanocyte restent un gap majeur.

Absence de données thérapeutiques ciblées : Si les approches anti-angiogéniques sont théorisées [6] et les mastocytes identifiés comme cibles potentielles [15,21], aucun essai clinique ciblant spécifiquement les mastocytes tumoraux n'apparaît dans ce cluster, révélant un fossé translationnel significatif entre la biologie fondamentale et l'application clinique.

Hétérogénéité des modèles : Les conclusions reposent majoritairement sur des modèles murins transgéniques [9,10,15,26], et la transposition à la pathologie humaine, notamment au mélanome, reste incomplètement validée [25,28].

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. □ □ **Hallmarks of Cancer: The Next Generation** — Cell (2011) 65,836 □ DOI
2. □ □ **The Hallmarks of Cancer** — Cell (2000) 28,427 □ DOI
3. □ □ **Inflammation and cancer** — Nature (2002) 15,016 □ DOI
4. □ □ **Cancer-related inflammation** — Nature (2008) 11,196 □ DOI
5. □ **Tumor Angiogenesis: Therapeutic Implications** — New England Journal of Medicine (1971) 10,100 □ DOI
6. □ □ **Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis** — Nature (2011) 5,323 □ DOI
7. □ **Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape** — Nature Immunology (2002) 5,238 □ DOI
8. □ □ **Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis** — Nature Cell Biology (2000) 2,776 □ DOI
9. □ □ **MMP-9 Supplied by Bone Marrow-Derived Cells Contributes to Skin Carcinogenesis** — Cell (2000) 1,304 □ DOI
10. □ □ **Inflammatory mast cells up-regulate angiogenesis during squamous epithelial carcinogenesis** — Genes & Development (1999) 943 □ DOI
11. □ **Tumor microenvironment: Sanctuary of the devil** — Cancer Letters (2015) 823 □ DOI
12. □ **Wound healing and treating wounds** — Journal of the American Academy of Dermatology (2016) 708 □ DOI
13. □ □ **Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors** — Immunological Reviews (2018) 669 □ DOI
14. □ **The neuropeptide neuromedin U stimulates innate lymphoid cells and type 2 inflammation** — Nature (2017) 535 □ DOI
15. □ **Mast cells are required for angiogenesis and macroscopic expansion of Myc-induced pancreatic islet tumors** — Nature Medicine (2007) 493 □ DOI
16. □ **Monitoring human basophil activation via CD63 monoclonal antibody 435** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (1991) 426 □ DOI

17. [□ Interleukin 33 is a guardian of barriers and a local alarmin](#) — Nature Immunology (2016) 405 [□ DOI](#)
18. [□ Mast cells and angiogenesis](#) — Apmis (2002) 376 [□ DOI](#)
19. [□ Mast cells: the JEKYL and HYDE of tumor growth](#) — Trends in Immunology (2004) 347 [□ DOI](#)
20. [□ □ Unraveling the crosstalk between melanoma and immune cells in the tumor microenvironment](#) — Seminars in Cancer Biology (2019) 345 [□ DOI](#)
21. [□ □ SCF-mediated mast cell infiltration and activation exacerbate the inflammation and immunosuppression in tumor microenvironment](#) — Blood (2008) 340 [□ DOI](#)
22. [□ □ Regulation of Pain and Itch by TRP Channels](#) — Neuroscience Bulletin (2017) 309 [□ DOI](#)
23. [□ Mast cells in tumor growth: Angiogenesis, tissue remodelling and immune-modulation](#) — Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer (2009) 283 [□ DOI](#)
24. [□ Mast cells and tumor angiogenesis](#) — International Journal of Cancer (1976) 267 [□ DOI](#)
25. [□ Tumor vascularity and tryptase-positive mast cells correlate with a poor prognosis in melanoma](#) — European Journal of Clinical Investigation (2003) 259 [□ DOI](#)
26. [□ □ Mast cells are an essential hematopoietic component for polyp development](#) — Proceedings of the National Academy of Sciences (2007) 249 [□ DOI](#)
27. [□ □ Histamine deficiency promotes inflammation-associated carcinogenesis through reduced myeloid maturation and accumulation of CD11b+Ly6G+ immature myeloid cells](#) — Nature Medicine (2010) 241 [□ DOI](#)
28. [□ Mast cells, angiogenesis, and tumour growth](#) — Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease (2010) 230 [□ DOI](#)
29. [□ □ Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy](#) — Seminars in Immunopathology (2015) 230 [□ DOI](#)
30. [□ □ Mast cells signal their importance in health and disease](#) — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2018) 222 [□ DOI](#)

DOCUMENT COMPLÉMENTAIRE

Fronts de recherche

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

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

AXE 1 – SIGNALISATION MASTOCYTAIRE CUTANÉE

186 articles · 7 fronts · 2489 connexions

Front 1 — 61 articles

>Interactions neuroimmunes dans l'inflammation cutanée

Ce front de recherche se concentre sur les mécanismes moléculaires régissant les interactions entre le système nerveux, les cellules immunitaires cutanées et les processus inflammatoires. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'analyse des réseaux de cytokines/chimiokines, l'étude des voies de signalisation neuroendocrines, et l'utilisation de modèles de cicatrisation pour comprendre la coordination spatio-temporelle des réponses cellulaires.

Les résultats récents révèlent le rôle central des mastocytes dans l'inflammation neurogène cutanée, avec identification de nouveaux médiateurs comme TSLP et les récepteurs Mrgprs. Les chercheurs démontrent comment le stress psychologique module directement l'axe cerveau-peau via des cascades neuroimmunes, particulièrement dans la dermatite atopique et le psoriasis. L'influence du système endocannabinoïde sur l'homéostasie cutanée émerge comme mécanisme thérapeutique prometteur.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative combinant neurobiologie, immunologie et dermatologie. Contrairement aux études traditionnelles focalisées sur des cellules isolées, cette recherche examine les réseaux complexes d'interactions cellulaires orchestrant l'inflammation, la cicatrisation et la pathogenèse des maladies cutanées chroniques, ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques ciblant les voies neuroimmunes.

Front 2 — 38 articles

>Interactions mastocytes-mélanocytes et signalisation cutanée

Ce front de recherche émerge autour des mécanismes moléculaires régissant les interactions entre mastocytes et mélanocytes dans la peau, particulièrement via la signalisation KIT/SCF. Les approches méthodologiques combinent l'immunohistochimie avancée, les modèles murins déficients en mastocytes, et l'analyse des voies de signalisation tyrosine kinase pour décrypter ces interactions cellulaires complexes.

Les résultats récents révèlent que le SCF (stem cell factor) active simultanément mastocytes et mélanocytes via le récepteur KIT, créant un microenvironnement cutané coordonné. Les mutations KIT dans la mastocytose perturbent cet équilibre, tandis que la dégranulation des mastocytes libère des médiateurs (histamine, tryptase, cytokines) modulant l'activité mélanocytaire et la pigmentation.

Ce qui distingue ce front est l'approche intégrative des interactions intercellulaires cutanées, dépassant l'étude isolée de chaque type cellulaire. Cette perspective ouvre des pistes thérapeutiques innovantes pour les désordres pigmentaires et les mastocytoses cutanées, notamment via le ciblage pharmacologique des récepteurs KIT partagés par ces deux lignées cellulaires.

Front 3 — 34 articles

>Mastocytes cutanés : mécanismes immunitaires et interactions cellulaires

Ce front de recherche révèle une évolution paradigmatique dans la compréhension des mastocytes, passant de simples effecteurs allergiques à des régulateurs complexes de l'immunité cutanée. Les approches méthodologiques dominantes combinent l'analyse des voies de signalisation intracellulaire, la caractérisation des mécanismes de dégranulation (anaphylactique vs piecemeal), et l'étude des interactions mastocyte-autres types cellulaires par microscopie avancée et analyses transcriptomiques.

Les résultats récents établissent le rôle central des mastocytes dans l'immunité innée et adaptative cutanée, révélant leur hétérogénéité fonctionnelle tissu-spécifique. Les travaux démontrent des mécanismes sophistiqués de sécrétion vésiculaire pour cytokines/chimiokines, et identifient LAMP-1/LAMP-2 comme marqueurs fiables d'activation. L'interaction avec les mélanocytes et d'autres cellules résidentes redéfinit leur rôle dans l'homéostasie cutanée.

Ce front se distingue par l'intégration de l'immunologie moléculaire et de la biologie cellulaire pour décrypter la complexité fonctionnelle mastocytaire, dépassant le paradigme allergique traditionnel vers une vision systémique de ces cellules comme sentinelles tissulaires polyvalentes.

Front 4 — 28 articles

>Mastocytes cutanés : interactions inflammatoires et thérapeutiques

Ce front de recherche se caractérise par une approche intégrative combinant analyses transcriptomiques, imagerie moderne des mastocytes et modèles in vitro de dégranulation. Les méthodologies dominantes incluent l'étude des interactions cellulaires peau-système immunitaire, l'analyse des voies de signalisation des récepteurs (FcεRI, MRGPRX2, Siglec-6), et le développement de stratégies de "silencing" des mastocytes.

Les résultats récents révèlent l'existence d'interactions bidirectionnelles complexes entre mastocytes et lymphocytes T CD8+ dans les pathologies cutanées inflammatoires. L'identification de nouveaux mécanismes thérapeutiques via l'inhibition sélective (nintedanib, anticorps anti-Siglec-6) ouvre des perspectives pour l'urticaire chronique et les maladies fibrotiques. La caractérisation du phénotype "neuronal" des mastocytes cutanés humains élargit la compréhension de leur rôle dans l'inflammation neurogène.

Ce front se distingue par son passage d'une vision mastocyte-centrée vers une approche écosystémique cutanée, intégrant neuroinflammation, autoimmunité et interactions intercellulaires. L'accent mis sur le développement de thérapeutiques ciblées représente une rupture avec les approches symptomatiques traditionnelles.

Front 5 — 12 articles

>Interactions mastocytes-mélanome dans le microenvironnement tumoral cutané

Ce front de recherche emploie principalement des approches d'immunohistochimie avancée pour caractériser les profils protéasiques des mastocytes (tryptase, chymase), la transcriptomique pour identifier les signatures moléculaires distinctes, et des modèles cellulaires pour étudier les interactions bidirectionnelles entre mastocytes et cellules de mélanome. Les études combinent analyses morphologiques et fonctionnelles pour décrypter les mécanismes de dégranulation et la production de cytokines.

Les résultats récents révèlent que les mastocytes associés au mélanome (MAMCs) présentent une signature transcriptionnelle unique avec surexpression du complément C3, corrélée à un mauvais pronostic. Paradoxalement, les cellules de mélanome peuvent supprimer la fonction mastocytaire via un mécanisme dépendant de la mélanine, suggérant une régulation complexe de l'immunité innée. L'activation de l'EGFR par les UV amplifie la production de cytokines et l'inflammation cutanée.

Ce front se distingue par sa découverte d'interactions bidirectionnelles sophistiquées où les mastocytes ne sont plus seulement des effecteurs passifs mais des acteurs régulés par les cellules tumorales elles-mêmes, révolutionnant notre compréhension du microenvironnement immunitaire dans la progression du mélanome cutané.

Front 6 — 5 articles

>Interactions Mastocytes-Mélanocytes dans l'Hyperpigmentation Cutanée

Ce front de recherche se caractérise par des approches méthodologiques intégratives combinant analyses histopathologiques in vivo, études cliniques contrôlées et investigations moléculaires. Les chercheurs utilisent notamment l'imagerie dermatologique avancée, la caractérisation des voies de signalisation (SCF/c-KIT) et l'évaluation de biomarqueurs inflammatoires pour décrypter les interactions cellulaires complexes.

Les résultats récents révèlent que l'hyperpigmentation, particulièrement dans le mélasma, résulte d'un réseau orchestré impliquant non seulement les mélanocytes mais aussi l'infiltration mastocytaire, l'inflammation dermique et l'angiogenèse. L'identification de la voie SCF/c-KIT comme médiateur clé ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques, notamment avec les techniques de lumière pulsée intense qui ciblent simultanément la mélanogenèse et l'inflammation.

Ce front se distingue par son approche holistique du microenvironnement cutané, dépassant la vision traditionnelle épidermique pour intégrer les dysrégulations dermiques. Cette compréhension systémique des interactions mastocytes-mélanocytes transforme les stratégies thérapeutiques vers des approches multimodales ciblant l'ensemble du réseau cellulaire impliqué dans l'hyperpigmentation pathologique.

Front 7 — 2 articles

>Diagnostic cellulaire vétérinaire en dermatologie allergique

Ce front de recherche développe des approches diagnostiques spécialisées pour les allergies cutanées chez les animaux domestiques, particulièrement les chiens et chevaux. Les méthodologies dominantes combinent l'analyse histopathologique quantitative des populations cellulaires cutanées (mastocytes, mélanocytes, cellules basales) avec les tests intradermiques standardisés pour l'identification d'allergènes spécifiques.

Les résultats récents révèlent des profils cellulaires distincts dans la dermatite atopique canine, notamment des modifications du nombre de figures mitotiques dans la couche basale et des perturbations dans la distribution des cellules du système immunitaire cutané. Chez les équins, les études remettent en question la fiabilité des tests intradermiques pour diagnostiquer les maladies méditées par les IgE comme l'obstruction récurrente des voies respiratoires.

Ce front se distingue par son approche vétérinaire spécialisée, contrastant avec la recherche humaine dominante. Il développe des protocoles diagnostiques adaptés aux spécificités physiologiques animales, intégrant l'analyse quantitative des médiateurs de dégranulation (histamine, tryptase) et des cytokines dans des contextes cliniques vétérinaires spécifiques, ouvrant la voie à une médecine allergologique vétérinaire plus précise.

AXE 2 – AUTO-IMMUNITÉ ET DESTRUCTION MÉLANOCYTAIRE

153 articles · 10 fronts · 1090 connexions

Front 1 — 39 articles

>Auto-immunité mélanocytaire et inflammation cutanée

Ce front de recherche explore les mécanismes auto-immuns complexes conduisant à la destruction des mélanocytes dans le vitiligo, avec un focus particulier sur l'interplay entre cellules immunitaires et inflammation.

Les approches méthodologiques dominantes incluent l'analyse transcriptomique des cellules CD8+ T, l'étude des voies inflammatoires (NLRP3, IL-1 β), l'analyse single-cell RNA-seq, et l'investigation des interactions cellulaires mélanocyte-kératinocyte. Les études explorent également les microARN exosomaux et les mécanismes de mort cellulaire comme la ferroptose.

Les résultats récents révèlent que les cellules CD8+ T périphériques induisent directement l'apoptose mélanocytaire, que l'inflammasome NLRP3 dans les kératinocytes contribue à la pathogenèse via IL-1 β , et que des protéines de liaison à l'ARN comme SLC3A2 régulent la ferroptose mélanocytaire. L'identification de facteurs neurotransmetteurs et de voies ROS contrôlées émergent comme nouvelles pistes thérapeutiques.

Ce front se distingue par son approche intégrative multi-cellulaire, dépassant la vision mélanocyte-centrée pour explorer l'écosystème immunitaire cutané complet. L'accent sur les mécanismes de mort cellulaire programmée et la communication intercellulaire via exosomes représente une évolution conceptuelle majeure vers une compréhension systémique du vitiligo.

Front 2 — 29 articles

>Interactions mastocytes-lymphocytes T dans l'immunité cutanée

Ce front de recherche privilégie les approches multi-omiques combinant séquençage unicellulaire, cytométrie en flux haute dimension et imagerie multiplex pour cartographier les interactions immunitaires dans la peau. Les modèles murins transgéniques et les cultures ex vivo de biopsies humaines permettent d'étudier la communication cellulaire en temps réel.

Les résultats récents révèlent que les mastocytes orchestrent l'activation des lymphocytes T CD8+ résidents mémoire (TRM) via des médiateurs lipidiques et des cytokines comme l'IL-17 et l'IFN- γ . La transdifférenciation des sous-populations Th17/Th1 émerge comme mécanisme clé dans la chronicité des dermatoses inflammatoires. Les interactions mastocytes-CD8+ modulent particulièrement la destruction mélanocytaire dans le vitiligo et l'hyperactivation kératinocytaire dans le psoriasis.

Ce front se distingue par son focus sur la **crosstalk bidirectionnelle** entre immunité innée et adaptative cutanée, dépassant l'approche traditionnelle centrée sur un seul type cellulaire. L'identification de circuits de rétrocontrôle entre mastocytes tissulaires et lymphocytes T résidents ouvre des perspectives thérapeutiques ciblant simultanément plusieurs effecteurs immunitaires, particulièrement prometteur pour les maladies auto-immunes cutanées réfractaires aux mono-thérapies actuelles.

Front 3 — 20 articles

>Mécanismes immunologiques cutanés en immuno-oncologie

Ce front de recherche se caractérise par des approches méthodologiques centrées sur l'analyse des interactions entre immunothérapie anticancéreuse et réponses auto-immunes cutanées. Les chercheurs utilisent principalement des modèles de thérapie cellulaire adoptive, l'analyse multi-omique des effets indésirables cutanés, et l'étude des mécanismes de checkpoint immunitaire au niveau tissulaire.

Les résultats récents révèlent des connexions critiques entre les inhibiteurs de checkpoint (anti-PD-1, anti-CTLA-4) et le développement d'événements auto-immuns cutanés. L'identification de populations lymphocytaires spécifiques (CD8+ IL-18R α hi) optimisant les réponses anti-tumorales, ainsi que la caractérisation des mécanismes inflammatoires induits par les UV et leur impact sur les cellules résidentes cutanées, constituent des avancées majeures.

Ce qui distingue ce front est son approche translationnelle unique combinant oncologie et dermatologie auto-immune. Contrairement aux recherches traditionnelles focalisées sur un seul aspect, cette convergence explore comment les mêmes voies immunologiques régulent à la fois la destruction tumorale et la tolérance cutanée, ouvrant des perspectives thérapeutiques de repositionnement médicamenteux entre cancer et maladies auto-immunes.

Front 4 — 18 articles

>Inhibiteurs JAK dans les Dermatoses Autoimmunes

Ce front de recherche est dominé par des approches translationnelles combinant immunologie cellulaire, analyse des voies de signalisation et développement thérapeutique. Les méthodologies privilégient l'étude des kinases (JAK/STAT, granzyme B), l'analyse des populations lymphocytaires T spécialisées, et l'évaluation clinique d'immunomodulateurs topiques.

Les résultats récents révèlent le rôle central des inhibiteurs JAK comme alternative thérapeutique aux corticostéroïdes dans les dermatoses inflammatoires chroniques. La granzyme B émerge comme biomarqueur clé dans la destruction des jonctions dermo-épidermiques. L'activation aberrante des inflammasomes est identifiée comme mécanisme pathogénique commun, tandis que les modes de mort cellulaire programmée (pyroptose, nécroptose, ferroptose) sont reconnus comme acteurs pathogéniques au-delà de l'apoptose classique.

Ce front se distingue par sa focalisation sur la translation clinique immédiate des inhibiteurs de kinases, particulièrement le tofacitinib topique, et par l'intégration des concepts de médecine personnalisée basée sur les profils Th1/Th2/Th17. L'approche holistique combine récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires, signalisation intracellulaire et nouvelles cibles thérapeutiques pour révolutionner la prise en charge des maladies cutanées autoimmunes.

Front 5 — 16 articles

>Collapse of Hair Follicle Immune Privilege in Autoimmune Alopecia

Ce front de recherche se concentre sur l'effondrement du privilège immunitaire du follicule pileux dans la pelopécia areata, utilisant principalement des approches d'immunohistochimie, de modèles murins expérimentaux, et d'analyse transcriptomique pour caractériser les populations de cellules T infiltrantes et les mécanismes de perte du privilège immunitaire.

Les résultats récents révèlent que les cellules T CD8⁺ NKG2D⁺ sont les effecteurs centraux de la destruction folliculaire, que l'effondrement du privilège immunitaire constitue un événement pathogénique majeur, et que les cellules T régulatrices sont déficientes dans les lésions. L'influence du microbiote, du stress psychologique, et des facteurs neuroimmuns sur la pathogenèse est également documentée. Les thérapies ciblant les voies JAK/STAT et la restauration des Tregs émergent comme approches prometteuses.

Ce front se distingue par son focus spécifique sur les mécanismes de rupture du privilège immunitaire folliculaire plutôt que sur l'auto-immunité générale, intégrant les dimensions neuro-immuno-endocriniennes de la pathogenèse et explorant les liens avec d'autres maladies auto-immunes cutanées et thyroïdiennes. L'accent mis sur la réversibilité potentielle du processus ouvre des perspectives thérapeutiques innovantes.

Front 6 — 8 articles**>Thérapeutiques naturelles modulant l'inflammation cutanée autoimmune**

Ce front de recherche se concentre sur l'identification et la caractérisation de composés naturels comme agents thérapeutiques pour les maladies inflammatoires cutanées autoimmunes. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'analyse des voies de signalisation PI3K-Akt-mTOR, l'étude des modulateurs transcriptionnels (PPAR γ , Nrf2), et l'évaluation des propriétés immunomodulatrices de phytochimiques spécifiques (flavonoïdes, glucosides de pivoine, composés du miel).

Les résultats récents révèlent que ces composés naturels agissent via des mécanismes multiples : régulation de l'homéostasie redox par Nrf2, modulation de la réponse inflammatoire via PPAR γ , et inhibition des voies hyperprolifératives. Les études démontrent une efficacité thérapeutique prometteuse contre le vitiligo, la dermatite atopique, et le psoriasis, avec des effets antioxydants, antimicrobiens et immunomodulateurs.

Ce front se distingue par son approche intégrative combinant pharmacologie traditionnelle et biologie moléculaire moderne. L'accent sur les produits naturels répond à une demande croissante d'alternatives thérapeutiques moins toxiques, tout en exploitant les connaissances approfondies des mécanismes cellulaires sous-jacents aux pathologies cutanées autoimmunes.

Front 7 — 7 articles**>Mécanismes auto-immuns dans les troubles pigmentaires cutanés**

Ce front de recherche combine approches translationnelles comparatives (modèles vétérinaires et murins), analyses moléculaires du comportement des cellules souches mélanocytaires, et caractérisation immunologique des réponses T cellulaires dans les désordres pigmentaires. Les méthodologies incluent le développement de nouveaux modèles animaux (souris sans poils), l'analyse du dimorphisme sexuel au niveau cellulaire, et l'étude comparative inter-espèces des syndromes auto-immuns.

Les résultats récents révèlent que la perte de pigmentation peut refléter une réponse immunitaire antitumorale (mycosis fungoïdes hypopigmenté), que le comportement des cellules souches mélanocytaires présente un dimorphisme sexuel significatif influençant les stratégies thérapeutiques, et que les modèles vétérinaires offrent des insights précieux sur les mécanismes pathogéniques humains. L'hypopigmentation post-inflammatoire émerge comme un paradigme distinct nécessitant des approches thérapeutiques spécifiques.

Ce front se distingue par son approche intégrative combinant dermatologie vétérinaire et humaine, l'identification du sexe comme facteur déterminant dans la biologie des mélanocytes, et le développement de stratégies thérapeutiques combinatoires personnalisées pour la repigmentation cutanée, dépassant les approches traditionnelles focalisées uniquement sur l'immunosuppression.

Front 8 — 3 articles**>Thérapies Régénératives et Laser en Dermatologie**

Ce cluster révèle un front de recherche axé sur les approches thérapeutiques innovantes pour les maladies cutanées, combinant thérapies cellulaires et technologies laser. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'utilisation de cellules souches mésenchymateuses (CSM) pour leurs propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires, ainsi que l'irradiation laser de faible intensité pour stimuler la régénération tissulaire.

Les résultats récents clés démontrent que les CSM possèdent des capacités remarquables de différenciation multipotente et d'immunomodulation, particulièrement prometteuses pour la réparation cutanée. Le laser de faible intensité émerge comme intervention non-invasive capable de moduler les processus régénératifs, bien que les mécanismes restent partiellement élucidés. Les études précliniques et cliniques montrent l'efficacité de ces approches dans diverses pathologies dermatologiques.

Ce qui distingue ce front est l'intégration de technologies physiques (laser) et biologiques (cellules souches) pour créer des stratégies thérapeutiques synergiques. Cette convergence représente un paradigme émergent en médecine régénérative dermatologique, offrant des alternatives aux traitements conventionnels pour des conditions complexes impliquant inflammation et destruction tissulaire.

Front 9 — 2 articles**>Psychoneuroimmunologie et Pathologies Cutanées Autoimmunes**

Ce front de recherche adopte une approche interdisciplinaire intégrant la psychoneuroimmunologie pour comprendre les interactions complexes entre les systèmes nerveux, immunitaire, endocrinien et cutané dans les maladies dermatologiques autoimmunes comme le vitiligo. Les méthodologies dominantes combinent l'analyse des médiateurs neurobiologiques, l'évaluation des réponses immunitaires (particulièrement les lymphocytes T CD8+ et mastocytes), et l'étude des facteurs psychosomatiques.

Les résultats récents révèlent que les médiateurs du système nerveux peuvent induire directement des changements cutanés ou déclencher la libération de médiateurs immunologiques et hormonaux pathogènes. Cette approche éclaire les mécanismes de destruction mélanocytaire et d'inflammation dans le vitiligo, suggérant un rôle critique du stress psychologique dans la modulation des réponses autoimmunes cutanées.

Ce qui distingue ce front est son approche holistique dépassant les modèles purement immunologiques traditionnels. En intégrant les dimensions psychosomatiques et neuroendocriniennes, il ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques considérant l'axe psycho-neuro-immuno-cutané comme une entité pathophysiologique unifiée, particulièrement pertinente pour comprendre les mécanismes complexes des maladies autoimmunes dermatologiques.

Front 10 — 2 articles**>Thérapies immunosuppressives systémiques en dermatologie inflammatoire**

Les approches méthodologiques de ce front se concentrent sur l'évaluation clinique des traitements immunosuppresseurs systémiques, particulièrement la PUVA thérapie et la ciclosporine, avec un focus sur l'optimisation du rapport bénéfice-risque. Les études examinent les protocoles posologiques, la surveillance des effets secondaires à long terme, et les niveaux sanguins thérapeutiques.

Les résultats récents révèlent des préoccupations importantes concernant l'utilisation prolongée de ces thérapies. Pour la PUVA, les inquiétudes portent sur la carcinogenèse cutanée et les effets photomutagènes cumulatifs. Concernant la ciclosporine, les recherches identifient la nécessité de déterminer les doses minimales efficaces pour réduire la toxicité rénale et cardiovasculaire, tout en maintenant l'efficacité thérapeutique dans les dermatoses inflammatoires sévères.

Ce front se distingue par son approche pragmatique de sécurité thérapeutique plutôt que par l'exploration de mécanismes physiopathologiques. Il représente une transition vers une médecine dermatologique plus prudente, intégrant les données de pharmacovigilance à long terme dans les décisions thérapeutiques. Cette orientation reflète la maturation du domaine de la dermatologie immunosuppressive, privilégiant l'optimisation des protocoles existants plutôt que l'innovation thérapeutique pure.

AXE 3 – BIOMARQUEURS ET SUIVI CLINIQUE

186 articles · 7 fronts · 2489 connexions

Front 1 — 61 articles**>Interactions neuroimmunes dans l'inflammation cutanée**

Ce front de recherche se concentre sur les mécanismes moléculaires régissant les interactions entre le système nerveux, les cellules immunitaires cutanées et les processus inflammatoires. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'analyse des réseaux de cytokines/chimiokines, l'étude des voies de signalisation neuroendocrines, et l'utilisation de modèles de cicatrisation pour comprendre la coordination spatio-temporelle des réponses cellulaires.

Les résultats récents révèlent le rôle central des mastocytes dans l'inflammation neurogène cutanée, avec identification de nouveaux médiateurs comme TSLP et les récepteurs Mrgprs. Les chercheurs démontrent comment le stress psychologique module directement l'axe cerveau-peau via des cascades neuroimmunes, particulièrement dans la dermatite atopique et le psoriasis. L'influence du système endocannabinoïde sur l'homéostasie cutanée émerge comme mécanisme thérapeutique prometteur.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative combinant neurobiologie, immunologie et dermatologie. Contrairement aux études traditionnelles focalisées sur des cellules isolées, cette recherche examine les réseaux complexes d'interactions cellulaires orchestrant l'inflammation, la cicatrisation et la pathogenèse des maladies cutanées chroniques, ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques ciblant les voies neuroimmunes.

Front 2 — 38 articles

>Interactions mastocytes-mélanocytes et signalisation cutanée

Ce front de recherche émerge autour des mécanismes moléculaires régissant les interactions entre mastocytes et mélanocytes dans la peau, particulièrement via la signalisation KIT/SCF. Les approches méthodologiques combinent l'immunohistochimie avancée, les modèles murins déficients en mastocytes, et l'analyse des voies de signalisation tyrosine kinase pour décrypter ces interactions cellulaires complexes.

Les résultats récents révèlent que le SCF (stem cell factor) active simultanément mastocytes et mélanocytes via le récepteur KIT, créant un microenvironnement cutané coordonné. Les mutations KIT dans la mastocytose perturbent cet équilibre, tandis que la dégranulation des mastocytes libère des médiateurs (histamine, tryptase, cytokines) modulant l'activité mélanocytaire et la pigmentation.

Ce qui distingue ce front est l'approche intégrative des interactions intercellulaires cutanées, dépassant l'étude isolée de chaque type cellulaire. Cette perspective ouvre des pistes thérapeutiques innovantes pour les désordres pigmentaires et les mastocytoses cutanées, notamment via le ciblage pharmacologique des récepteurs KIT partagés par ces deux lignées cellulaires.

Front 3 — 34 articles

>Mastocytes cutanés : mécanismes immunitaires et interactions cellulaires

Ce front de recherche révèle une évolution paradigmatique dans la compréhension des mastocytes, passant de simples effecteurs allergiques à des régulateurs complexes de l'immunité cutanée. Les approches méthodologiques dominantes combinent l'analyse des voies de signalisation intracellulaire, la caractérisation des mécanismes de dégranulation (anaphylactique vs piecemeal), et l'étude des interactions mastocyte-autres types cellulaires par microscopie avancée et analyses transcriptomiques.

Les résultats récents établissent le rôle central des mastocytes dans l'immunité innée et adaptative cutanée, révélant leur hétérogénéité fonctionnelle tissu-spécifique. Les travaux démontrent des mécanismes sophistiqués de sécrétion vésiculaire pour cytokines/chimiokines, et identifient LAMP-1/LAMP-2 comme marqueurs fiables d'activation. L'interaction avec les mélanocytes et d'autres cellules résidentes redéfinit leur rôle dans l'homéostasie cutanée.

Ce front se distingue par l'intégration de l'immunologie moléculaire et de la biologie cellulaire pour décrypter la complexité fonctionnelle mastocytaire, dépassant le paradigme allergique traditionnel vers une vision systémique de ces cellules comme sentinelles tissulaires polyvalentes.

Front 4 — 28 articles

>Mastocytes cutanés : interactions inflammatoires et thérapeutiques

Ce front de recherche se caractérise par une approche intégrative combinant analyses transcriptomiques, imagerie moderne des mastocytes et modèles in vitro de dégranulation. Les méthodologies dominantes incluent l'étude des interactions cellulaires peau-système immunitaire, l'analyse des voies de signalisation des récepteurs (FcεRI, MRGPRX2, Siglec-6), et le développement de stratégies de "silencing" des mastocytes.

Les résultats récents révèlent l'existence d'interactions bidirectionnelles complexes entre mastocytes et lymphocytes T CD8+ dans les pathologies cutanées inflammatoires. L'identification de nouveaux mécanismes thérapeutiques via l'inhibition sélective (nintedanib, anticorps anti-Siglec-6) ouvre des perspectives pour l'urticaire chronique et les maladies fibrotiques. La caractérisation du phénotype "neuronal" des mastocytes cutanés humains élargit la compréhension de leur rôle dans l'inflammation neurogène.

Ce front se distingue par son passage d'une vision mastocyte-centrée vers une approche écosystémique cutanée, intégrant neuroinflammation, autoimmunité et interactions intercellulaires. L'accent mis sur le développement de thérapeutiques ciblées représente une rupture avec les approches symptomatiques traditionnelles.

Front 5 — 12 articles

>Interactions mastocytes-mélanome dans le microenvironnement tumoral cutané

Ce front de recherche emploie principalement des approches d'immunohistochimie avancée pour caractériser les profils protéasiques des mastocytes (tryptase, chymase), la transcriptomique pour identifier les signatures moléculaires distinctes, et des modèles cellulaires pour étudier les interactions bidirectionnelles entre mastocytes et cellules de mélanome. Les études combinent analyses morphologiques et fonctionnelles pour décrypter les mécanismes de dégranulation et la production de cytokines.

Les résultats récents révèlent que les mastocytes associés au mélanome (MAMCs) présentent une signature transcriptionnelle unique avec surexpression du complément C3, corrélée à un mauvais pronostic. Paradoxalement, les cellules de mélanome peuvent supprimer la fonction mastocytaire via un mécanisme dépendant de la mélanine, suggérant une régulation complexe de l'immunité innée. L'activation de l'EGFR par les UV amplifie la production de cytokines et l'inflammation cutanée.

Ce front se distingue par sa découverte d'interactions bidirectionnelles sophistiquées où les mastocytes ne sont plus seulement des effecteurs passifs mais des acteurs régulés par les cellules tumorales elles-mêmes, révolutionnant notre compréhension du microenvironnement immunitaire dans la progression du mélanome cutané.

Front 6 — 5 articles

>Interactions Mastocytes-Mélanocytes dans l'Hyperpigmentation Cutanée

Ce front de recherche se caractérise par des approches méthodologiques intégratives combinant analyses histopathologiques in vivo, études cliniques contrôlées et investigations moléculaires. Les chercheurs utilisent notamment l'imagerie dermatologique avancée, la caractérisation des voies de signalisation (SCF/c-KIT) et l'évaluation de biomarqueurs inflammatoires pour décrypter les interactions cellulaires complexes.

Les résultats récents révèlent que l'hyperpigmentation, particulièrement dans le mélasma, résulte d'un réseau orchestré impliquant non seulement les mélanocytes mais aussi l'infiltration mastocytaire, l'inflammation dermique et l'angiogenèse. L'identification de la voie SCF/c-KIT comme médiateur clé ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques, notamment avec les techniques de lumière pulsée intense qui ciblent simultanément la mélanogenèse et l'inflammation.

Ce front se distingue par son approche holistique du microenvironnement cutané, dépassant la vision traditionnelle épidermique pour intégrer les dysrégulations dermiques. Cette compréhension systémique des interactions mastocytes-mélanocytes transforme les stratégies thérapeutiques vers des approches multimodales ciblant l'ensemble du réseau cellulaire impliqué dans l'hyperpigmentation pathologique.

Front 7 — 2 articles

>Diagnostic cellulaire vétérinaire en dermatologie allergique

Ce front de recherche développe des approches diagnostiques spécialisées pour les allergies cutanées chez les animaux domestiques, particulièrement les chiens et chevaux. Les méthodologies dominantes combinent l'analyse histopathologique quantitative des populations cellulaires cutanées (mastocytes, mélanocytes, cellules basales) avec les tests intradermiques standardisés pour l'identification d'allergènes spécifiques.

Les résultats récents révèlent des profils cellulaires distincts dans la dermatite atopique canine, notamment des modifications du nombre de figures mitotiques dans la couche basale et des perturbations dans la distribution des cellules du système immunitaire cutané. Chez les équins, les études remettent en question la fiabilité des tests intradermiques pour diagnostiquer les maladies médiées par les IgE comme l'obstruction récurrente des voies respiratoires.

Ce front se distingue par son approche vétérinaire spécialisée, contrastant avec la recherche humaine dominante. Il développe des protocoles diagnostiques adaptés aux spécificités physiologiques animales, intégrant l'analyse quantitative des médiateurs de dégranulation (histamine, tryptase) et des cytokines dans des contextes cliniques vétérinaires spécifiques, ouvrant la voie à une médecine allergologique vétérinaire plus précise.

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*